

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Neurovědy



MUDr. Štěpán Čapek

Perineurální šíření pánevních nádorů
mechanismus a diagnostika

Perineural spread of pelvic tumors
mechanism and diagnosis

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Charlottesville, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Charlottesville, VA, 25. března 2021

Štěpán Čapek

Poděkování

Mé poděkování patří mému školiteli prof. MUDr. Martinu Samešovi, CSc a mentorovi, prof. Robertu Spinnerovi, MD. Publikace, na kterých se práce zakládá nebo které přímo s prací souvisí, by ale nevznikly bez spoluautorů, mezi které patří Kimberly Amrami, MD, Matt Howe, MD, Ana de Sousa, MD a Josh Jacobs, PhD. Velké poděkování patří mé rodině v České republice stejně jako v Charlottesville za trpělivost a podporu.

Bibliografická identifikace

ČAPEK, Štěpán. *Perineurální šíření pánevních nádorů: mechanismus a diagnostika.* [Perineural spread of pelvic tumors: mechanism and diagnosis]. Praha, 2021, 82 s., 1 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita J. E. Purkyně, Neurochirurgická klinika. Vedoucí práce Martin Sameš.

Abstrakt

Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis jsou relativně vzácná a v případech s minimálním nebo neurčitým nálezem na zobrazovacích metodách může být stanovení správné diagnózy velmi zdlouhavé. V této práci popisujeme skupinu pacientů s perineurálním šířením nádoru pánevních orgánů od primárního ložiska podél autonomních nervů do plexus lumbosacralis a dále proximálně do spinálních nervů či intradurálně nebo naopak distálně do n. ischiadicus. Na souboru 17 pacientů s diagnózou perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů popisujeme charakteristickou anamnézu, fyzikální nález a nález na zobrazovacích metodách. Diagnostika se v těchto případech opírá o nález na zobrazovacích metodách a výsledek biopsie plexus lumbosacralis nebo n. ischiadicus. Tato práce popisuje operační techniku cílené fascikulární biopsie n. ischiadicus a na souboru 117 pacientů s biopsií n. ischiadicus úspěšnost, výsledky a komplikace. Diagnostická výtěžnost byla 84.8 % a frekvence komplikací byla 2.7 %. Pokud je ke stanovení diagnózy nezbytný vzorek tkáně, cílené biopsie periferních nervů vedou k vyšší diagnostické výtěžnosti s přiměřeným rizikem komplikací. Perineurální šíření pánevních nádorů je nová klinicko-patologická jednotka, o které zatím nemáme dostatek informací o prognóze a vhodné léčbě. Na základě výsledku zobrazovacích metod u pacientů s perineurálním šířením pánevních orgánů představujeme první matematický model perineurálního šíření. Věříme, že naše práce povede k urychlení správné diagnózy, jelikož riziko stanovení špatné diagnózy je vysoké a vede k nenávratnému poškození.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, karcinom močového měchýře, karcinom prostaty, kolorektální karcinom, metastáza, perineurální šíření

Abstract

Neoplastic lumbosacral plexopathies are infrequent affections of the lumbosacral plexus. Cases with minimal or non-specific finding on imaging can be particularly puzzling to diagnose. We describe a series of patients with perineural spread from the site of the primary tumor along the visceral autonomous nerves to the lumbosacral plexus and further proximally to the spinal nerves and even intradurally and also distally to the sciatic nerve. On series of 17 patients diagnosed with perineural spread of pelvic malignancy we describe characteristic clinical presentation and imaging finding. In many of these cases a tissue biopsy is necessary to finalize the diagnosis. We describe operative technique of targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and our experience with this procedure. On series of 117 patients, we report the outcome and complication: diagnostic yield was 84.8% and complication rate was 2.7 %. If a tissue sample is needed to conclude the diagnosis, targeted fascicular biopsy does increase the yield at an acceptable complication rate. Perineural spread of pelvic cancer is a new clinical-pathological entity with an unknown natural history or ideal treatment strategy. Based on the imaging finding in this group we present a first mathematical model of perineural spread. We believe that our experience will lead to improved diagnosis of similar patients as the risk of misdiagnosis is high and leads to irreversible damage.

Keywords: bladder cancer, cervical cancer, metastasis, perineural spread, prostate cancer, rectal cancer,

Seznam zkratek a symbolů

| | |
|--------|---|
| Bilat. | bilaterálně |
| BNB | blood-nerve barrier – hematoneurální bariéra |
| CIDP | chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie |
| CT | počítačová tomografie |
| ChT | chemoterapie |
| DIE | deep infiltrative endometriosis – hluboká infiltrativní endometrióza |
| EM | endometrióza |
| EMG | elektromyografie |
| FDG | fluorodeoxyglukóza |
| GRE | gradient recalled echo |
| HT | hormonální terapie |
| LSP | lumbosakrální plexopatie |
| LST | lumbosacral trunk - truncus lumbosacralis |
| Lt. | left - vlevo |
| m. | musculus |
| mm. | musculi |
| MPNST | maligní nádor pochvy periferního nervu |
| MR | magnetická rezonance |
| n. | nervus |
| NA | not available – není k dispozici |
| nLSP | neoplastická lumbosakrální plexopatie |
| nn. | nervi |
| PET | pozitronová emisní tomografie |
| pl. | plexus |
| PNI | perineurální invaze |
| PNS | perineurální šíření |
| PSA | prostatický specifický antigen |
| rr. | rami |

| | |
|------|------------------------------------|
| Rt. | right - vpravo |
| RT | radiační terapie |
| S | surgery – chirurgický výkon |
| SN | sciatic nerve – nervus ischiadicus |
| SPGR | spoiled gradient recalled echo |
| Sx | symptom |

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| 1. TEORETICKÁ ČÁST..... | 12 |
| 1.1. ÚVOD..... | 12 |
| 1.1.1. Anatomie plexus lumbosacralis..... | 12 |
| 1.1.2. Anatomie plexus hypogastricus..... | 13 |
| 1.1.3. Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis | 13 |
| 1.1.3.1. Klasifikace a epidemiologie..... | 13 |
| 1.1.3.2. Etiopatogeneze..... | 14 |
| 1.1.4. Perineurální šíření nádorů..... | 15 |
| 1.1.4.1. Klasifikace a epidemiologie..... | 15 |
| 1.1.4.2. Etiopatogeneze..... | 15 |
| 1.1.4.3. Diagnostika | 18 |
| 1.1.4.3.1. Anamnéza a klinické vyšetření..... | 18 |
| 1.1.4.3.2. Zobrazovací metody..... | 19 |
| 1.1.4.3.3. Elektromyografie a kondukční studie | 20 |
| 1.1.4.3.4. Bioptické vyšetření..... | 20 |
| 1.1.4.4. Perineurální šíření pánevních nádorů | 21 |
| 1.1.4.4.1. Karcinom prostaty | 21 |
| 1.1.4.4.2. Karcinom rekta | 26 |
| 1.1.4.4.3. Karcinom močového měchýře..... | 29 |
| 1.1.4.4.4. Karcinom děložního hrdla | 33 |
| 1.1.4.5. Klinický dopad perineurálního šíření | 34 |
| 1.1.4.5.1. Matematické modelování nádorového růstu..... | 35 |
| 1.2. CÍLE PRÁCE..... | 36 |
| 2. VÝSLEDKOVÁ ČÁST | 37 |
| 2.1. STUDIE I - PERINEURÁLNÍ ŠÍŘENÍ PÁNEVNÍCH NÁDORŮ..... | 37 |
| 2.1.1. Výzkumné cíle a hypotézy studie | 37 |
| 2.1.2. Materiál a metody studie..... | 37 |
| 2.1.3. Výsledky studie | 38 |

| | | |
|------------|--|----|
| 2.1.3.1. | Skupina 1 – Pacienti s biopticky potvrzeným perineurálním šířením | 38 |
| 2.1.3.1.1. | <i>Anamnéza a fyzikální nález</i> | 38 |
| 2.1.3.1.2. | <i>Zobrazovací metody</i> | 39 |
| 2.1.3.1.3. | <i>Biopsie</i> | 40 |
| 2.1.3.1.4. | <i>Léčba a průběh onemocnění</i> | 40 |
| 2.1.3.2. | Skupina 2 – Pacienti s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů bez bioptického potvrzení..... | 40 |
| 2.1.3.2.1. | <i>Anamnéza a fyzikální nález</i> | 40 |
| 2.1.3.2.2. | <i>Zobrazovací metody</i> | 41 |
| 2.1.3.2.3. | <i>Biopsie</i> | 42 |
| 2.1.3.2.4. | <i>Léčba a průběh onemocnění</i> | 42 |
| 2.1.4. | Dílčí diskuse | 43 |
| 2.1.4.1. | Sjednocení mechanismu perineurálního šíření nádorů malé pánve do pl. lumbosacralis | 43 |
| 2.1.4.1.1. | <i>Perineurální invaze v nádorech malé pánve</i> | 44 |
| 2.1.4.1.2. | <i>Prezentace, paraklinická vyšetření a biopsie</i> | 45 |
| 2.1.4.1.3. | <i>Léčba a průběh onemocnění</i> | 48 |
| 2.1.4.1.4. | <i>Perineurální šíření pánevních nádorů jako alternativní mechanismus vzniku kostních a svalových metastáz a lézí centrální nervové soustavy</i> | 49 |
| 2.1.4.1.5. | <i>Perineurální šíření lokálně do okolních orgánů i systémově</i> | 51 |
| 2.1.4.2. | Paralela mezi nádory malé pánve s perineurálním šířením a endometriózou | 51 |
| 2.1.4.2.1. | <i>Etiopatogeneze</i> | 52 |
| 2.1.4.2.2. | <i>Zobrazovací metody</i> | 53 |
| 2.1.4.2.3. | <i>Přehled publikovaných případů postižení periferních nervů a centrálního nervového systému endometriózou</i> | 54 |
| 2.1.5. | Limitace | 54 |
| 2.1.6. | Závěr studie | 55 |
| 2.2. | STUDIE II - CÍLENÁ FASCIKULÁRNÍ BIOPSIE N. ISCHIADICUS | 55 |
| 2.2.1. | Výzkumné cíle a hypotézy studie | 55 |
| 2.2.2. | Materiál a metody studie..... | 55 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.2.2.1. | Popis operační techniky | 55 |
| 2.2.2.2. | Metodika selekce pacientů a vyhodnocení | 57 |
| 2.2.3. | Výsledky studie | 57 |
| 2.2.3.1. | Klinická charakteristika souhrnu pacientů..... | 57 |
| 2.2.3.2. | Popis vzorků n. ischiadicus..... | 58 |
| 2.2.3.3. | Komplikace..... | 58 |
| 2.2.4. | Dílčí diskuse | 59 |
| 2.2.4.1. | Indikace..... | 59 |
| 2.2.4.2. | Riziko versus benefit | 60 |
| 2.2.4.3. | Předcházení komplikacím..... | 61 |
| 2.2.5. | Závěr studie | 61 |
| 2.3. | STUDIE III - MATEMATICKÝ MODEL PERINEURÁLNÍHO ŠÍŘENÍ NÁDORŮ..... | 62 |
| 2.3.1. | Výzkumné cíle a hypotézy studie | 62 |
| 2.3.2. | Materiál a metody studie..... | 62 |
| 2.3.3. | Výsledky studie | 62 |
| 2.3.4. | Dílčí diskuse | 65 |
| 2.3.5. | Limitace | 66 |
| 2.3.6. | Závěr studie | 66 |
| 3. | ZHODNOCENÍ CÍLŮ PRÁCE..... | 68 |
| 4. | ZÁVĚR PRÁCE..... | 70 |
| 5. | SOUHRN | 71 |
| 6. | SUMMARY | 72 |
| 7. | LITERATURA..... | 73 |
| 8. | PŘÍLOHY..... | 83 |
| 8.1. | KOMPLETNÍ SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA | 83 |

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1. ÚVOD

1.1.1. Anatomie plexus lumbosacralis

Plexus (pl.) lumbalis je silná nervová pleteň uložená primárně v musculus (m.) psoas major a tvořená z rami (rr.) anteriores spinálních nervů L1-L3, s přispěním spinálních nervů Th12 i L4. Z pleteně vystupují krátké svalové větévky (rr. musculares) pro m. psoas major a m. quadratus lumborum. Hlavní nervy odstupující z pl. lumbalis jsou nervus (n.) iliohypogastricus zásobující motoricky m. obliquus internus a m. transversus a sensitivně oblast kyčle a třísla, n. genitofemoralis zásobující motoricky m. cremaster a sensitivně oblast skrota nebo labia majora a přilehlou oblast třísla, n. ilioinguinalis zásobující motoricky m. obliquus internus, m. transversus a m. cremaster a sensitivně oblast třísla a skrota, n. cutaneus femoris lateralis zásobující sensitivně jak název napovídá laterální oblast stehna, n. femoralis zásobující motoricky m. iliopsoas a svaly přední skupiny stehna a sensitivně oblast předního stehna, mediální část kolene a přední a mediální stranu bérce, n. obturatorius zásobující motoricky adduktory stehna a sensitivně oblast mediálního aspektu stehna. Pl. sacralis je nervová pleteň primárně uložená v malé pánvi a tvořená z rr. anteriores spinálních nervů S1-S5 s přispěním ze spinálních nervů L4 a L5 skrze truncus lumbosacralis a rovněž s přispěním z n. coccygeus. Z pleteně vystupují krátké svalové větévky (rr. musculares) pro m. piriformis, m. gemellus superior et inferior, m. obturatorius internus a m. quadratus femoris. Hlavní nervy vystupující z pl. sacralis jsou n. gluteus superior zásobující motoricky m. gluteus medius, m. gluteus minimus a m. tensor fasciae latae, n. gluteus inferior zásobující motoricky m. gluteus maximus, n. cutaneus femoris posterior zásobující zadní část stehna a hýždě, n. ischiadicus zásobující motoricky m. semitendinosus, m. semimembranosus, caput longum m. bicipitis femoris a sensitivně kyčelní a kolenní kloub. N. ischiadicus se dále dělí na n. tibialis a n. fibularis. N. pudendus je nerv odstupující z pl. sacralis a je tvořen z rr. anteriores spinálních nervů S2-4. N. pudendus zásobuje motoricky m. sphincter ani externus, m. transversus perinei profundus, m. transversus perinei superficialis, m. bulbospongiosus, m. ischiocavernosus a sensoricky kůži okolí anu, perinea, skrota nebo labia majora a skrze n. dorsalis penis (clitoridis)

kůži penisu nebo klitorisu. Ačkoliv n. pudendus obsahuje část parasympatické inervace z nn. splanchnici pelvici ze spinálních nervů S2-4, většina autonomních pánevních nervů probíhá samostatně, viz níže.

1.1.2. Anatomie plexus hypogastricus

Autonomní inervace orgánů malé pánve je zprostředkována skrze pl. hypogastricus superior et inferior. (Baader and Herrmann 2003; Rob et al. 2010; Shoja et al. 2012) Pl. hypogastricus superior je umístěn v okolí a pod bifurkací aorty (rovněž znám jako n. presacralis) a je zásoben hlavně ze sympatických nn. splachnici lumbales. Kaudálně komunikuje s pl. hypogastricus inferior prostřednictvím párových nn. hypogastrici dexter et sinister. (Rob et al. 2010) Pl. hypogastricus inferior je nervová pleteň smíšená ze sympatických a parasympatických nervů vycházející z parasympatických nn. splachnici pelvici ze spinálních nervů S2-S4 a ze sympatických nn. splachnici sacrales z truncus sympathicus. Pl. hypogastricus inferior dává vzniknout nervovým pletením zásobující jednotlivé pánevní orgány: pl. rectalis, pl. vesicalis, pl. prostaticus, pl. uterovaginalis atd. Kaudální – intrapelvická část ureterů je na základě embryologického vývoje zásobena ze sympatického pl. hypogastricus superior obdobně jako trigonum močového měchýře, tj. z nn. splachnici lumbales. Toto je v kontrastu s většinou močového měchýře, která je primárně zásobena parasympatickými nervy, jak je zmíněno výše z pl. vesicalis z pl. hypogastricus inferior a skrze nn. splanchnici pelvici ze spinálních nervů S2-4. Pl. ovaricus vychází primárně ze spinálních nervů Th10-L1 a kaudálně komunikuje s pl. uterovaginalis. (Shoja et al. 2012) Inervace ledvin (pl. renalis) je odvozena z pl. coeliacus a vychází taktéž ze spinálních nervů Th10-L1. Důležité je ale si uvědomit, že označení jednotlivých nervových pletení je více arbitrární, než že by bylo vyznačeno zjevnými anatomickými strukturami.

1.1.3. Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis

1.1.3.1. Klasifikace a epidemiologie

Nádorová onemocnění pl. lumbosacralis můžeme dělit na primární a sekundární. Mezi primární nádory pl. lumbosacralis patří hlavně benigní nádory pochvy periferních nervů (neurofibrom nebo schwannom) a perineuriom. Samostatnou jednotkou jsou pak nádory lumbosakrálního plexu v rámci neurofakomatóz – neurofibromatózy typu 1 a schwannomatózy. Mezi primární maligní nádory pak patří vzácný maligní nádor pochvy periferního nervu (MPNST) nebo primární lymfom periferních nervů – neurolymfomatóza. Epidemiologie primárních benigních nádorů pl. lumbosacralis není přesně stanovena, jelikož většina publikovaných případů jsou chirurgické série, často v jednotkách případů.

Sekundární nádorová poškození pl. lumbosacralis (neoplastická lumbosakrální plexopatie - nLSP) se vyskytuje přibližně u 0.71 % všech zhoubných nádorů (Jaeckle 2004), u podskupiny pánevních nádorů bude ale pravděpodobně vyšší. Nejčastějším nádorem je pak kolorektální karcinom ve 20 % případů, sarkom v 16 % případů, karcinom prsu v 11 % případů, lymfom v 9 % případů, karcinom děložního hrdla v 7 % případů a jiné v 37 %. (Jaeckle 1985, 2004) Lymfomová infiltrace periferních nervů se vyskytuje u přibližně 1-3 % pacientů s diagnózou intermediárního nebo agresivního non-Hodgkinského lymfomu. (Baehring et al. 2003; Gan et al. 2010) Nejčastějším podtypem je pak difúzní velkobuněčný B lymfom (Capek et al. 2015b).

1.1.3.2. Etiopatogeneze

Nejčastěji je nLSP způsobena přímou infiltrací nádorovou masou u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, nejčastěji u pacientů s kolorektálním karcinomem, karcinomem děložního hrdla, karcinomem prostaty nebo vzácně u pánevních sarkomů. Alternativním mechanismem je metastatické šíření do pánevních uzlin s následnou přímou infiltrací. Nádory se mohou šířit hematogenně do různých struktur včetně periferních nervů, což je předpokládaným mechanismem např. u metastáz karcinomu prsu do lumbosakrální plexu. Lymfogenní šíření je pak společně s hematogenní cestou pravděpodobným vysvětlením pro postižení periferních nervů u pacientů s lymfomem nebo leukémií. Nádorový proces, ať už primární nebo metastatický, do lymfatických uzlin, svalů nebo kostí, může nepřímo poškodit pl. lumbosacralis kompresí zvenčí. V takovém případě se ale nejedná o pravou neoplastickou LSP.

1.1.4. Perineurální šíření nádorů

1.1.4.1. Klasifikace a epidemiologie

Méně známa, ale nikoliv vzácná, forma nádorového poškození periferních nervů je perineurální šíření (PNS). PNS je nejčastěji popsáno ve spojitosti s nádory hlavy a krku, jmenovitě s adenoidně cystickým karcinomem, duktálním karcinomem slinných žláz, mukoepidermoidním karcinomem, desmoplastickým melanomem a skvamocelulárním karcinomem. U této podskupiny nádorů hlavy a krku je celková incidence PNS přibližně 2.5 až 5 % (Fowler et al. 2005), u adenoidně cystického karcinomu bylo PNS ale pozorováno až v 28 % případech (Slavin and Abramson 1986). PNS bylo hlášeno téměř u všech existujících nádorů, většinou se ale jedná o jednotlivé kazuistiky nebo malé série pacientů a je tudíž prakticky nemožné určit incidenci u dalších podskupin maligních nebo benigních nádorů mimo oblast hlavy a krku.

PNS můžeme klasifikovat jako primární a sekundární. (Murthy et al. 2020) Primární PNS je když nádorové buňky infiltrují nervová zakončení v místě primárního nádoru a následně se retrográdně šíří podél periferních nervů. U neurogenních nádorů, jako např. MPNST, je primární mechanismu zřejmý. (Puffer et al. 2018) Příkladem non-neurogenních nádorů jsou kožní nádory jako skvamocelulární karcinom nebo desmoplastický melanom, šířící se z mandibulární oblasti až do pl. brachialis. (Restrepo et al. 2015) Sekundární PNS je, když nádorové buňky metastazují do sekundární lokace, kde následně infiltrují periferní nervy – ať už nervová zakončení v daném orgánu nebo infiltrují periferní nervy probíhající v těsné blízkosti. Sekundární PNS pak tedy může být retrográdní i antegrádní. Příkladem sekundárního perineurálního šíření je hematogenní šíření maligního mezoteliomu do krčních spinálních nervů s následným perineurálním šířením do pl. brachialis. (Kalfas and Scudieri 2020)

1.1.4.2. Etiopatogeneze

Podkladem PNS je perineurální invaze (PNI), tj. invaze periferních nervů nádorovými buňkami. U některých nádorů, jako např. u karcinomu pankreatu nebo prostaty, je perineurální

invaze primární způsob progresu a šíření do okolních struktur. U karcinomu pankreatu je PNI přítomna až ve 100 % případů, u karcinomu prostaty až u 84 % případů, ale je velmi častá u dalších nádorů solidních orgánů jako např. nádorů žlučových cest (až 88 %) nebo žaludku (až 76 %). (Chen et al. 2019) Je důležité si uvědomit, že PNI je samostatný patologický proces, nikoliv pouze variace lymfogenní nebo hematogenní cesty metastazování nebo šíření nádorů podél „cesty nejmenšího odporu“. Ačkoliv se lymfatické cévy často vyskytují podél periferních nervů, lymfatika se nenacházejí ve vnitřních strukturách periferních nervů. Obdobně koncentrická struktura periferních nervů skládající se z mnoha vrstev denzního kolagenu a Schwannových buněk vytváří mechanickou bariéru, která rozhodně není „cestou nejmenšího odporu“.

Základem pro pochopení PNI je znalost ultrastruktury periferních nervů, které se skládají ze 3 základních vrstev: epineuria, perineuria a endoneuria. Epineurium je zevní vrstva a je tvořena ze 2 vrstev: zevní vrstvy volně uspořádané vazivové vrstvy odpovídající adventicii u cév a vnitřní vrstvy denzně uspořádaných vláken kolagenu a elastinu. Perineurální lymfatika a cévy se nacházejí v zevní vrstvě epineuria. „Prostřední“ vrstva, perineurium, je vrstva skládající se z jedné nebo několika vrstev perineurálních buněk, které jsou „obalené“ bazální membránou a spojené nepropustnými zonulae occludentes. Perineurium obaluje jednotlivé nervové fascikly a společně se zonulae occludentes endoteliálních buněk intraneurálních kapilár vytváří „hematoneurální“ bariéru obdobnou hematoencefalické bariéře v mozku. Jednotlivá nervová vlákna, ať už chráněná Schwannovými buňkami nebo ne, se nacházejí uvnitř nervového fasciklu: v endoneuriu.

PNI nemá všeobecně uznávanou definici, což komplikuje interpretaci publikovaných studií. Nejčastěji citovaná definice PNI byla poprvé popsána Batsakisem v roce 1985 a definuje PNI jako „invazi nádorových buněk do, okolo a skrze periferních nervů – in, around and through the nerves“. (Batsakis 1985) Tato definice je obecná, ale zachycuje většinu možných histopatologických variant, někdy i velmi odlišných. Např. invaze nádorových buněk do endoneuria nervu nacházejícího se uvnitř nádorové masy je ale velmi odlišný proces od nádorových buněk šířících se pouze v epineuriu do okolních struktur mimo primární ložisko. Liebig et al. (2009) definuje PNI jako nález nádorových buněk v jakémkoliv ze 3 vrstev nervu nebo obklopující nerv z alespoň 33 %. Obdobně neexistuje všeobecně uznávaná definice PNS. Pro cíle této práce jsme definovali PNS jako „nález nádorových buněk v jakémkoliv ze 3 vrstev

nervu mimo primární ložisko nádoru, pro který existuje anatomické vysvětlení alespoň částečně viditelné na zobrazovacích metodách“. Obdobně se jedná o perineurální šíření, když se nádor jednoznačně šíří podél nervů do okolních struktur a orgánů, i pokud nedochází k invazi nádorových buněk do vnitřních struktur nervu.

Je zřejmé, že PNI není pouhou adaptací šíření nádorů cestou nejmenšího odporu nebo adaptací lymfogenního šíření do nervů. PNI je aktivní proces a zahrnuje komplexní interakce mezi nádorovými buňkami a periferními nervy, zahrnující opakované cykly poškození a reparace nervů. Při poškození periferních nervů dochází k nadprodukci růstových faktorů, které naopak podporují růst, migraci a schopnost invaze nádorových buněk. Amit a kol. shrnul proces PNI do sedmi kroků: přežití nádorových buněk, chemotaxe nádorových buněk k nervu, adheze nervových buněk k nervu, zánětlivá odpověď na poškození nervu, neurogeneze, homeostáza mezi nádorem a nervem, a jako poslední krok vlastní invaze do nervu. (Amit et al. 2016) Ačkoliv komunikační kaskády budou pravděpodobně trochu odlišné napříč nádorovým spektrem, klíčovou komponentou je zánětlivá reakce zprostředkovaná makrofágy. Nejvíce studovaným nádorem je karcinom pankreatu. Utlumení zánětlivé reakce u myšího modelu karcinomu pankreatu výrazně snížilo perineurální invazi. (Amit et al. 2015) Kromě makrofágů také mají důležitou roli tzv. hvězdicovité buňky, které se podílí na vazivové – desmoplastické části zánětlivé odpovědi (Vonlaufen et al. 2008) , která přímo souvisí s PNI. (Ceyhan et al. 2009) Aktivované hvězdicovité buňky produkují matrix-metaloproteinázy, které jsou zapotřebí k degradaci extracelulární matrix (Pantel and Brakenhoff 2004) a tudíž usnadňují invazi nádorových buněk do nervů. V reakci na poškození periferních nervů a následnou zánětlivou reakci je reparace nervu zprostředkovaná hlavně Schwannovými buňkami. Ko-kultivace Schwannových buněk společně s buňkami karcinomu pankreatu vede k migraci Schwannových buněk k nádoru a následné neurogenezi okolo nádorových buněk. (Liebl et al. 2012) Jakmile se buňky nachází v endoneuriu, hemato-neurální bariéra pravděpodobně přispívá k rozvoji a udržení nádorového růstu uvnitř nervu. (Orte et al. 1999) Hemato-neurální bariéra nejen výrazně snižuje volnou difuzi látek z krevního oběhu do periferního nervu, ale díky P-glykoproteinu na endoteliálních buňkách pravděpodobně zajišťuje i aktivní efflux např. protinádorových léků. Hemato-neurální bariéra snižuje i přestup buněk z krve a vytváří tak imunologický (Moalem et al. 1999; Kanda 2012) úkryt, který pravděpodobně hraje hlavní roli v případech relapsu leukémií v periferních nervech.

1.1.4.3. Diagnostika

Diagnostika perineurálního šíření není vždy přímočará a opírá se o pečlivou syntézu anamnézy (kdy žádný detail není příliš malý), důsledného neurologického vyšetření, nálezu na zobrazovacích metodách včetně radionuklidových metod a dalších paraklinických metod, jako např. elektromyografie včetně kondukčních studií. Často ale nelze diagnózu uzavřít bez pozitivní biopsie, což v případě biopsie důležitých nervů a nervových pletení jako pl. brachialis může být problematické.

1.1.4.3.1. Anamnéza a klinické vyšetření

Základem správného stanovení diagnózy je detailní anamnéza a klinické vyšetření, v případě podezření na perineurální šíření pak důsledné neurologické vyšetření. Nicméně i normální neurologické vyšetření nevylučuje možnost PNS. Až 40 % pacientů s diagnózou perineurálního šíření nádorů hlavy a krky mají v době stanovení diagnózy neurologické vyšetření bez nálezu. (Moonis et al. 2012) V případě poškození hlavových nervů u nádorů hlavy a krku odpovídá klinická prezentace distribuci a funkci postiženého nervu. Nejčastěji je prvním příznakem bolest v oblasti inervované daným nervem, pokud se jedná o sensitivní nerv. Příkladem může být nádorový růst podél n. trigeminus prezentující se jako neuralgie trigeminu. Obdobně, perineurální šíření podél n. facialis může být zaměněno s idiopatickou obrnou lícního nervu. Důležitá je znalost anatomie kraniálních nervů. Např. postižení n. oculomotorius společně s n. trochlearis, n. ophthalmicus, n. infraorbitalis a n. abducens může být příznakem perineurálního šíření do sinus cavernosus a společné postižení n. facialis a n. trigeminus může být vysvětleno šířením podél n. canalis pterygoidei. (Agarwal et al. 2019)

V případě pl. cervicalis se jedná o konstantní bolest lokalizovanou v hlubokých strukturách krku, často zvýrazněnou při polykání nebo kašli. Postižení pl. cervicalis je jinak při fyzikálním vyšetření často neurčité, a ačkoliv pacient popisuje ztrátu citlivosti v oblasti krku, je obtížně přesně danou oblast definovat. Parézy mm. omohyoideus, sternothyroideus a sternohyoideus mohou být asymptomatické. Paréza n. phrenicus se může projevit dušností a paréza n. accesorius může způsobit slabost ramene skrze oslabení m. trapezius. Prezentace

postižení pl. brachialis rovněž záleží na lokalizaci patologického procesu. V případě nádoru plicního apexu s následným šířením podél pl. brachialis je nejčastěji zasažena dolní část plexu a projeví se bolestí, poruchami čítí a svalovou slabostí primárně v distribuci C8-Th1. Až 23 % pacientů má rovněž v době diagnózy Hornerův syndrom, prezentující se klasickou triádou: mióza, ptóza a (zdánlivý) enoftalmus. (Jaekle 2004) Nádorové postižení pl. lumbosacralis se pak obecně projevuje nejdříve bolestí dolní končetiny až v 98 % případech, následováno poruchami čítí a svalovou slabostí v přibližně 60 % pacientů. Bolest je stálá, tupá, často s epizodickou bolestí elektrického charakteru v radikulární distribuci. Bilaterální postižení pl. sacralis se může projevit inkontinencí nebo erektilní dysfunkcí.

1.1.4.3.2. Zobrazovací metody

Zobrazovací metody hrají klíčovou roli v diagnostice perineurálního růstu nádorů. Základním vyšetřením je magnetická rezonance (MR), která je necitlivější modalitou zobrazující periferní nervy. Základní sekvence pro diagnostiku onemocnění periferních nervů zahrnují T1-vážené sekvence bez podání kontrastu a bez potlačení tuku, T1-vážené sekvence s potlačením tuku bez a po podání gadoliniového kontrastu a T2-vážené sekvence s potlačením tuku. T1-vážené sekvence bez podání kontrastu a bez potlačení tuku dobře ukazuje anatomické poměry a umožňuje rychlou orientaci, což je s výhodou hlavně u zobrazení pl. brachialis a pl. lumbosacralis. Kontrast mezi nervem a okolním tukem rovněž dobře znázorňuje konturu periferního nervu a celkový objem. T1-vážené sekvence bez podání kontrastu a bez potlačení tuku ale nezobrazuje vnitřní ultrastrukturu nervu. T2-vážené sekvence obecně dobře zobrazují zvýšený obsah vody, tj. edém, a to samé platí u zobrazení periferních nervů. Pro zvýšení kontrastu mezi nervy s vyšším signálem a okolním tukem je ale vhodné použít T2-vážené sekvence s potlačením tuku. Třetí klíčovou komponentou MR vyšetření je T1-vážená sekvence s potlačením tuku s gadoliniovým kontrastem. Obdobně jako u T2-vážených sekvencí je vhodné užít potlačení tuku pro zvýšení kontrastu mezi nervy, které se sytí, a pozadím. CT vyšetření je vhodné pro zobrazení kostí a případně kostních změn spojených s nádorovým bujením, CT jinak ale nenahradí MR vyšetření. V případě podezření na nádorový proces můžeme použít hybridní pozitronovou emisní tomografii a počítačovou tomografii (PET/CT) s izotopem fluorodeoxyglukózy (FDG) nebo ¹¹C-cholin vyšetření nebo hybridní PET/MR

vyšetření. Pozitivní nález často nasměřuje diagnostický proces správným směrem, nicméně vzhledem k poměrně nízkému prostorovému rozlišení je frekvence falešně negativních vyšetření poměrně vysoká. Nejcitlivějším, ale nejméně specifickým izotopem, je FDG, která může být pozitivní i u nenádorových procesů. Více specifické izotopy jako ^{11}C -cholin u karcinomu prostaty jsou ale často také méně sensitivní.

1.1.4.3.3. Elektromyografie a kondukční studie

Elektromyografie (EMG) a kondukční studie jsou cenným vyšetřením při diagnostice jakéhokoliv onemocnění periferních nervů. Nádorové postižení periferních nervů a plexů je postižení celého nervu, a tudíž nález na kondukčních studiích představuje kombinaci axonálního i demyelinizačního poškození. Podle vyšetřovaného nervu často nález ukáže snížení amplitudy sumačního nebo sensitivního nervového akčního potenciálu. Rychlost vedení může, ale nemusí, být zpomalena a jehlová EMG ukáže známky chronické denervace svalů.

1.1.4.3.4. Biopsické vyšetření

Ačkoliv se diagnostika onemocnění periferních nervů se opírá o anamnézu, fyzikální vyšetření, elektrofyzilogická vyšetření a zobrazovací metody, ve značné části případů se neobejde bez vyšetření vzorku tkáně. V takovém případě se tradičně cílí na povrchové, sensitivní nervy jako např. n. suralis nebo sensitivní větve n. fibularis superficialis nebo r. superficialis n. radialis. Jinými slovy nervy, které jsou dobře dostupné a jejichž biopsie nezpůsobí výrazný deficit. U pacientů s převážně motorickou prezentací některé skupiny rutinně provádějí biopsie motorických nervů, jako např. r. gracilis n. obturatorii nebo kmen. n. fibularis superficialis. (Abouzahr et al. 1997; Agadi et al. 2012) Diagnostická výtěžnost se obecně pohybuje v rozmezí 35 a 50 % pro biopsie n. suralis. (Dyck and Lofgren 1966; Oh 1990; Ruth et al. 2005) V případech lokalizovaných onemocnění, jako např. jednostranné postižení pl. lumbosacralis, je s velkou výhodou „zacílení“ biopsie, což ale znamená odebrat vzorek z podstatně většího a důležitějšího nervu.

Oberlin et al. (2008) ukázal, že i z plně funkčních smíšených nervů lze odebrat jeden nebo dva fascikly bez vzniku neurologického deficitu. Teoreticky lze tedy odebrat jeden nebo

dva fascikly pro diagnostiku onemocnění periferních nervů. Kombinací fyzikálního vyšetření, elektrofyziologických vyšetření a MR můžeme identifikovat nervy s vyšší pravděpodobností diagnostického výsledku biopsie a provést daný zákrok pouze s minimálním rizikem.

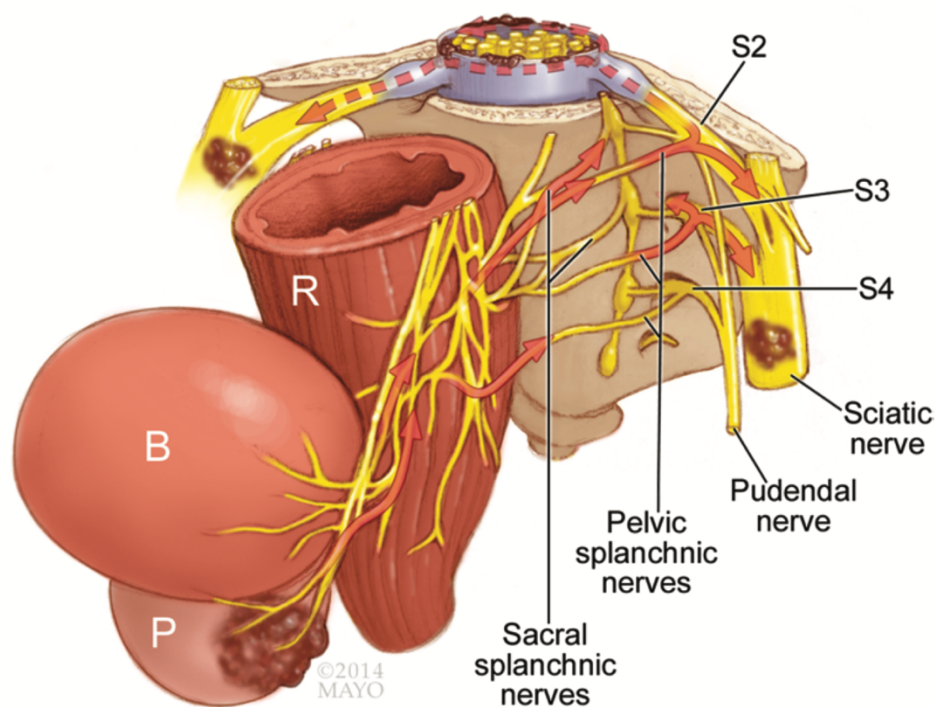
1.1.4.4. Perineurální šíření pánevních nádorů

Naše práce vychází z klinické zkušenosti s neobvyklou skupinou pacientů, která je charakterizována rozparem mezi rozsahem neurologického deficitu a minimálním či negativním nálezem na zobrazovacích metodách. Neoplázie byla identifikována jako příčina LSP až po přímé biopsii nervové tkáně. Na rozdíl od běžného pojetí nádorového poškození pl. lumbosacralis (nLSP) v literatuře, žádný z našich pacientů neměl rozsáhlé nádorové bujení v malé pánvi. Věříme, že onemocnění u této skupiny pacientů lze vysvětlit perineurálním šířením nádoru od primárního ložiska podél autonomních nervů do pl. lumbosacralis. Po popsání několika prvních pacientů jsme začali s prospektivním sběrem dat u obdobných pacientů s cílem blíže charakterizovat mechanismus šíření, klinické projevy onemocnění a nález na zobrazovacích metodách u této nové klinické jednotky. Ačkoliv sběr dat u pacientů v této studii je bezpochyby ovlivněn terciárním, super-specializovaným centrem, dařilo se nám takto postižené pacienty rozpoznávat až s alarmující frekvencí.

1.1.4.4.1. Karcinom prostaty

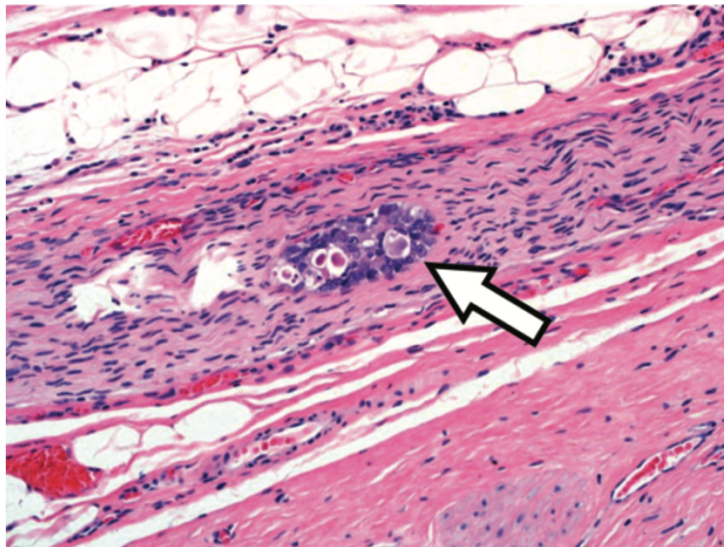
První pacient, u kterého bylo popsáno PNS jako primární mechanismus nLSP byl pacient s karcinomem prostaty. Ladha et al. (2006) popsal kazuistiky dvou pacientů, u kterých bylo biopticky potvrzeno perineurální šíření karcinomu prostaty podél pl. lumbosacralis. První pacient byl 60letý muž, který byl sledován 8 let pro bolesti levé dolní končetiny. Bolest postupně progredovala a poslední 2 roky pacient také pozoroval slabost levé dolní končetiny doprovázenou močovou inkontinencí, zácpou, erektilní dysfunkcí a sníženou citlivostí v okolí anu a perinea. Neurologické vyšetření potvrdilo svalovou slabost v distribuci n. ischiadicus, sníženou citlivost v oblasti levé hýždě a v okolí anu. Reflex levé Achillovy šlachy nebyl přítomen. MR vyšetření pánve odhalila ztlustělé levé spinální nervy S2-4 a n. ischiadicus. Pacient podstoupil biopsii levého kořene S2, která odhalila ložiska karcinomu prostaty

v endoneuriu. Následná biopsie potvrdila diagnózu karcinomu prostaty. Druhý pacient byl 70letý muž s anamnézou karcinomu prostaty, který byl vyšetřen pro 4 roky trvající bolesti, slabost a necitlivost levé dolní končetiny. Pacient podstoupil dekompresi lumbální páteře, ale bez zlepšení příznaků. MR odhalila ztlustělé spinální sakrální nervy nalevo stejně jako levý n. ischiadicus. Abnormální signál rovněž zasahoval až intradurálně. Pacient podstoupil fascikulární biopsii n. ischiadicus, která obdobně odhalila ložiska karcinomu prostaty v endoneuriu. Následně naše skupina popsala případ 64letého pacienta s bilaterální postihem pl. lumbosacralis, u kterého došlo k perineurálnímu šíření z levého pl. lumbosacralis do páteřního kanálu a přes durální vak do pravého pl. lumbosacralis. (Obr 1.)



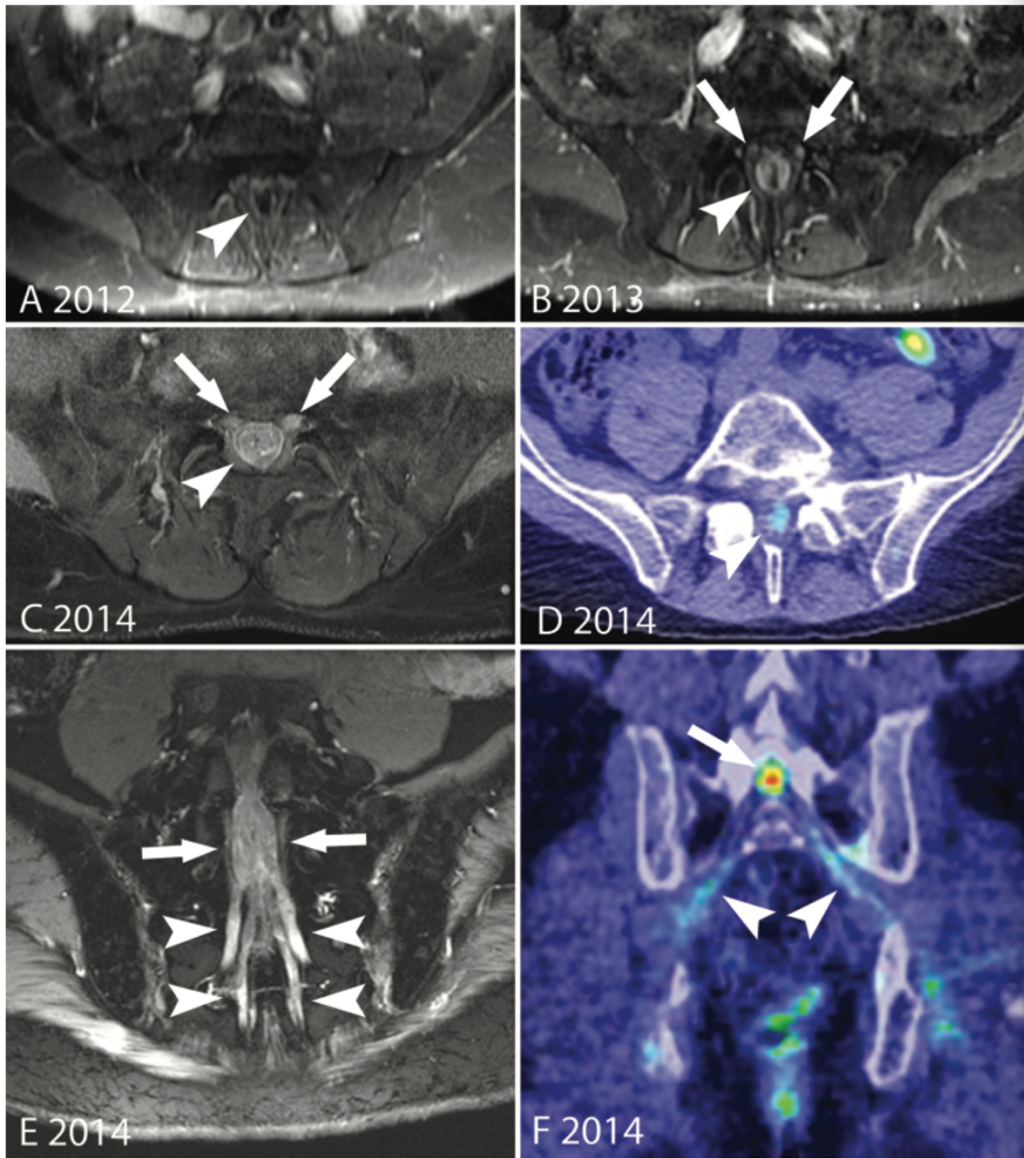
Obr 1 – Ilustrace znázorňující předpokládaný mechanismus perineurálního šíření karcinomu prostaty od primárního ložiska skrze pl. hypogastricus inferior a nn. splanchnici pelvici et sacrales do pl. lumbosacralis (červené šipky) a následně přes durální vak do kontralaterálního pl. lumbosacralis a n. ischiadicus. (přerušovaná šipka). (P = prostata; B = bladder, močový měchýř; R = rektum; sacral splanchnic nerves – nn. splanchnici sacrales; pelvic splanchnic nerves – nn. splanchnici pelvici; pudendal nerve – n. pudendus; sciatic nerve – n. ischiadicus) Převzato z (Capek et al. 2015e)

Karcinom prostaty by diagnostikován v roce 2008 (Gleason 4+5) a pacient následně podstoupil radikální prostatektomii po cyklu neadjuvantní chemoterapie. Pacient byl bez dalších příznaků až do roku 2011, kdy se rozvinula paréza a hypestezie levé dolní končetiny s následným zhoršením močové a fekální inkontinence. Příznaky se postupně horšily a jelikož zobrazovací metody nepotvrdily recidivu karcinomu, pacient podstoupil hyperbarickou terapii předpokládaného radiačního poškození pl. lumbosacralis. EMG vyšetření bylo nespecifické bez myokymických výbojů. Na MR provedené v roce 2012 byly patrné známky denervace m. obturatorius internus a svalů inervovaných n. ischiadicus. Vlastní levý n. ischiadicus obdobně jako spinální nervy S1 a S2 byly zvětšené a sytí se po podání kontrastu. Neurologické vyšetření ukázalo plegii levé dolní končetiny distálně (0/5) a parézu proximálně (3-4/5), parézu pravé dolní končetiny (plantární flexe and flexe v koleni 3/5 a dorsiflexe 4/5), dále hypestézii v distribuci L5 a S1 nalevo a S1 napravo. Reflex Achillovy šlachy vpravo nebyl přítomen. Provedené zobrazovací metody zahrnovaly multiparametrickou MR celé neuraxis a pánve včetně MR neurografie a MR perfúze, PET/CT s izotopem FDG i ¹¹C-cholin. Na MR byl nález zvětšených nervů L4, L5 a S1 na levé straně a S2 a S3 bilaterálně, které se sytily po podání kontrastu. Byla patrná expanze v páteřním kanálu na úrovni S1-2, která byla v kontinuitě s postiženými nervy. N. ischiadicus vykazoval obdobné charakteristiky proximálně bilaterálně. Tato ložiska byla také pozitivní na ¹¹C-cholin PET/CT stejně jako na PET/CT s použitím FDG. V laboratorních vyšetřeních byla zajímavá hladina prostatického specifického antigen (PSA), která byla 5 ng/ml v séru, ale v mozkomíšním moku byla hladina PSA téměř desetkrát vyšší, 49.6 ng/ml. Pacient podstoupil cílenou fascikulární biopsii tibiální divize n. ischiadicus sin. v incisura ischiadica major, která potvrdila perineurální šíření karcinomu prostaty. (Obr 2)



Obr. 2 - Mikrofotografie histopatologického preparátu znázorňující podélný řez n. ischiadicus s invazí endoneuria (šipka) buňkami karcinomu prostaty. (Hematoxylin-eosin, zvětšení x100)
Převzato z (Capek et al. 2015e)

U všech 3 pacientů pravděpodobně došlo nejdříve k nádorové infiltraci periprostatické části pl. hypogastricus inferior s následným šířením do pl. lumbosacralis podél nn. splachnici pelvici et sacrales. U posledního pacienta došlo k šíření z levého pl. lumbosacralis přes durální vak do pravého pl. lumbosacralis (Obr. 3).

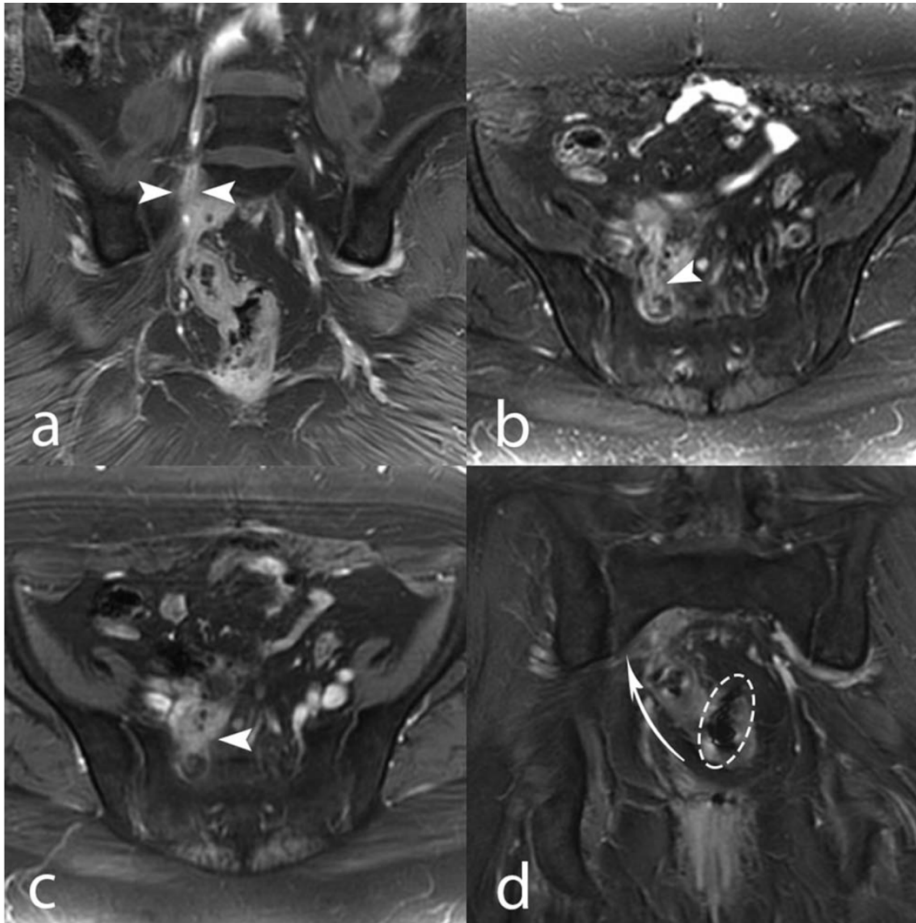


Obr 3. Progrese nádorového onemocnění v páteřním kanálu v průběhu času u pacienta s perineurálním šířením karcinomu prostaty. T1-vážené obrazy magnetické rezonance pořízené na úrovni S1 v axiální rovině (A-C) a v koronální rovině (E) ukazující progresi onemocnění v průběhu času. V roce 2012 byl na magnetické rezonanci patrné sycení durálního saku po podání gadoliniového kontrastu (A, šipka), v roce 2013 byl v téže úrovni patrný rostoucí nádor podél durálního saku (B, tlustá šipka). Spinální nerv S1 nalevo vykazoval známky abnormálního sycení po podání kontrastu, spinální nerv S1 napravo nikoliv (B, šipky). V roce 2014 byl páteřní kanál v téže úrovni plně vyplněn nádorovou masou (C, tlustá šipka; E, šipky) a sakrální spinální nervy byly abnormálně ztlustělé s výrazným sycením po podání

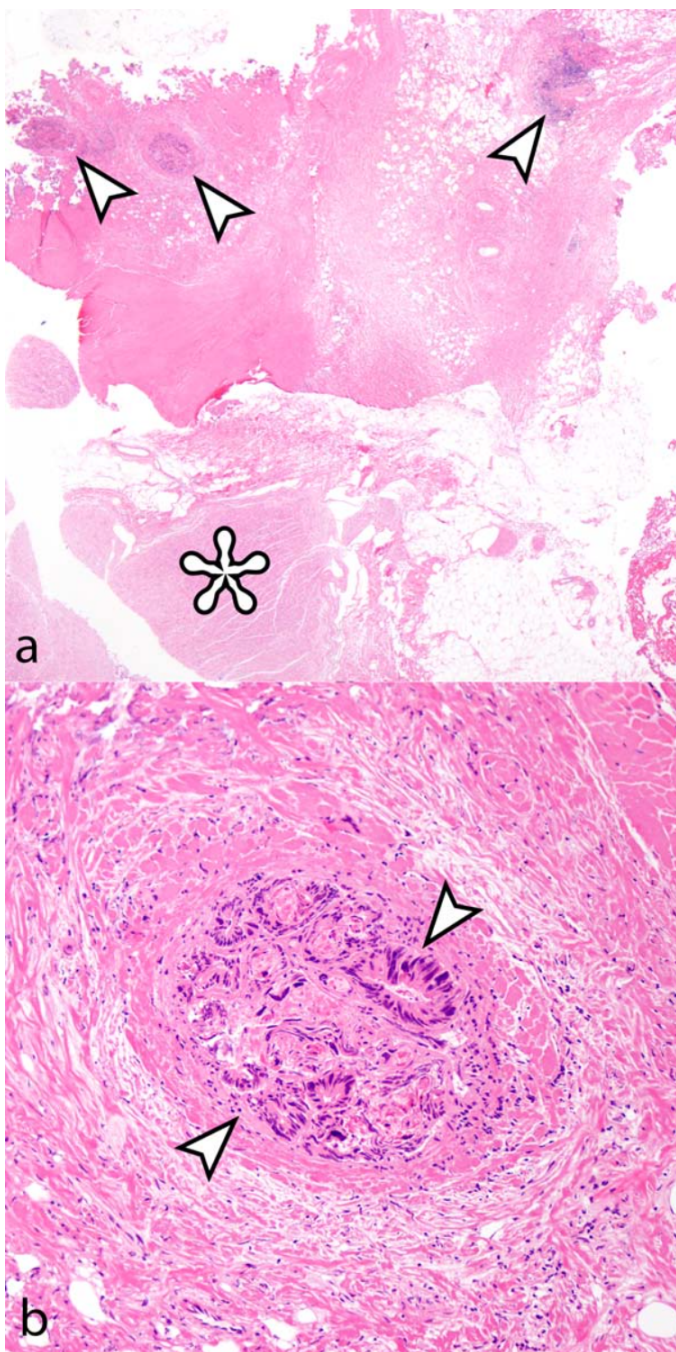
gadoliniového kontrastu (C, šipky; E tlusté šipky). Fúzní obraz z pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie v axiální (D) a koronální (E) rovině v úrovni S1 ukazující zvýšenou aktivitu v nádorové mase v páteřním kanálu (D, tlustá šipka; F, šipka) stejně jako v spinální nervech L5 bilaterálně (F, tlusté šipky) po podání radioizotopu ^{11}C -cholin. Převzato z (Capek et al. 2015e)

1.1.4.4.2. Karcinom rekta

Neoplastická lumbosakrální plexopatie není u pacientů s kolorektálním karcinodem vzácností (Jaekle 1985, 2004; Thomas et al. 1985; Taylor et al. 1997), často je vysvětlitelná ale přímou invazí do lumbosakrálního plexu pokročilým nádorovým bujením v malé pánvi. U pacientů s izolovaným postižením pl. lumbosacralis (Gierada and Erickson 1993), spinálních nervů (Boyle et al. 2005; Dieguez 2013), n. gluteus inferior (LaBan et al. 1982), n. pudendus (Gaeta et al. 1988) nebo n. obturatorius (Gaeta et al. 1988; Beets-Tan et al. 2000) je ale pravděpodobným vysvětlením perineurální šíření podél autonomních nervů do pl. lumbosacralis a poté vlastním pl. lumbosacralis do odstupujících nervů. Po retrospektivním zhodnocení pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu a lumbosakrální plexopatie jsme byli schopni identifikovat 3 pacienty s perineurálním šířením kolorektálního karcinomu. (Capek et al. 2014) První pacientka byla 41letá žena s diagnózou T3N0 kolorektálního karcinomu, která podstoupila neoadjuvantní chemoterapii následovanou nízkou resekcí rekta s hysterektomií a bilaterální salpingo-ooforektenomií. O 7 let později pacientka rozvinula akutní hydronefrózu a následná MR ukázala ložisko rekurentního kolorektálního karcinomu v pravém pl. sacralis s perineurálním šířením do tr. lumbosacralis a n. ischiadicus. (Obr. 4) Biopsie provedená spinálního nervu L5 potvrdila perineurální šíření do pl. lumbosacralis. (Obr. 5)



Obr. 4 – Spoiled gradient recalled echo (SPGR) vážený MR obraz po podání gadoliniového kontrastu v koronální rovině (a) ukazující abnormálně ztlustělý a sytící se tr. lumbosacralis (a, šipky), charakteristický obraz pro perineurální šíření. T2-vážený MR obraz s potlačením tuku v axiální rovině (b) a SPGR vážený MR obraz po podání gadoliniového kontrastu ve stejné úrovni (c) znázorňující hyperintenzivní a sytící se S1 spinální nerv (b, c, šipky). SPGR vážený MR obraz po podání gadoliniového kontrastu v koronální rovině (d) znázorňuje sytící se tkáň (d, šipka) vedoucí od původní lokalizace nádoru – rektální anastomózy (d, elipsa) do pl. lumbosacralis. Převzato z (Capek et al. 2014)



Obr. 5 – Mikrofotografie histopatologického preparátu získaného z biopsie pl. lumbosacralis znázorňující segment spinálního nervu L5 (a, asterisk) a 3 menších nervových větví (a, šipky) infiltrovaných kolorektálním karcinomem (Hematoxylin-eosin, zvětšení x10) potvrzujících perineurální šíření. Detailní mikrofotografie jedné z menších nervových větví (b, šipky) znázorňující žláznový epitel kolorektálního karcinomu. Převzato z (Capek et al. 2014)

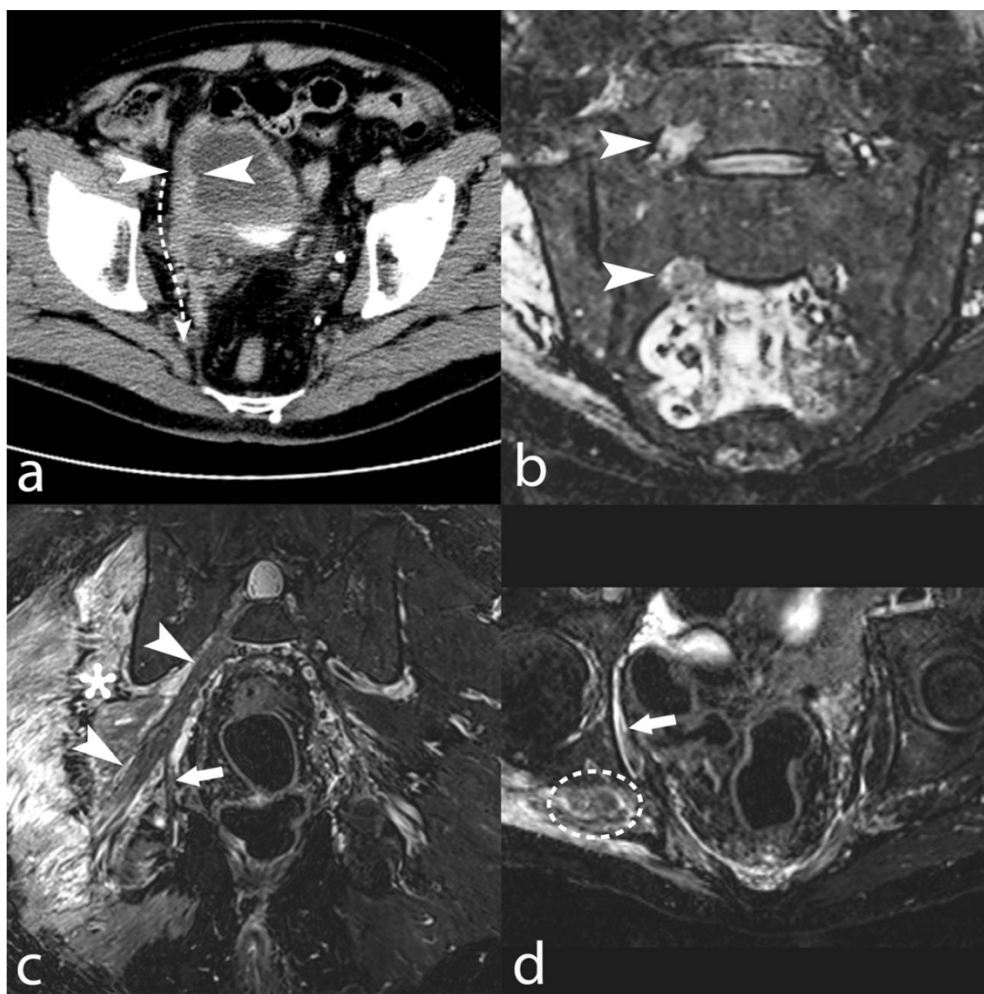
Druhý pacient byl 46letý muž s anamnézou T1N0 kolorektálního karcinomu který 1 rok po resekci nádoru bez patrné reziduální nemoci rozvinul parézu n. ischiadicus. MR vyšetření ukázalo obdobný nález jako u prvního pacienta a taktéž biopsie spinálního nervu S1 potvrdila perineurální šíření. Třetí pacient byl 31letý muž, u kterého bylo patrné postižení pl. lumbosacralis v době diagnózy pokročilého kolorektálního karcinomu (T3N2M1). Díky pozitivní odpovědi na chemoterapii pacient nepodstoupil resekci primárního ložiska, a tudíž perineurální šíření nebylo biopticky potvrzeno, nález na MR vyšetření byl ale pro PNS charakteristický.

1.1.4.4.3. Karcinom močového měchýře

Pro pochopení perineurálního šíření karcinomu močového měchýře je důležité si připomenout nervové zásobení. Většina močového měchýře mimo trigonum vzniká z kloaky a následně ze sinus urogenitalis. Kloaka dává vzniknout ostatním pánevním orgánům jako rektu nebo prostatě a obdobně nervové zásobení corpus et apex vesicae vychází z primárně ze sakrálních somatomů. Většina močového měchýře je tedy inervována převážně z nn. splachnici pelvici vznikajících ze spinálních nervů S2-4. V průběhu diferenciacie sinus urogenitalis jsou distální úseky ductus mesonephricus, které také dávají vzniknout ureterům, vtaženy do vznikajícího močového měchýře a tvoří tzv. trigonum. Trigonum je, jak název napovídá triangulární oblast mezi ústími ureterů a uretry a obdobně jako nervové zásobení ureterů je trigonum inervováno primárně ze sympatických vláken pl. hypogastricus superior.

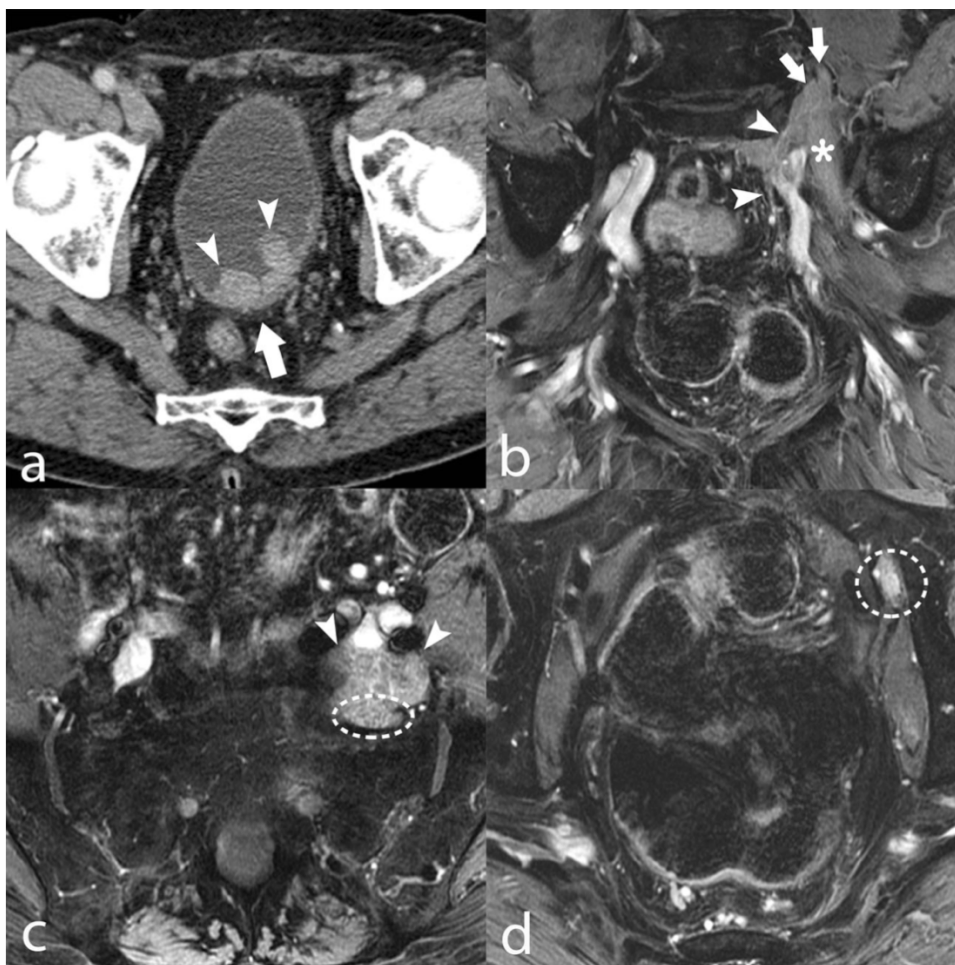
První pacient diagnostikován s perineurálním šířením karcinomu močového měchýře byl 71letý muž s anamnézou T3bN0M0 uroteliálního karcinomu. (Aghion et al. 2014) Pacient podstoupil radiální cystektomii, která potvrdila diagnózu lokálně invazivního karcinomu laterální stěny močového měchýře. (Obr. 6a) Přibližně 6 měsíců po radikální cystektomii pacient rozvinul bolesti a parestézie pravé dolní končetiny. Jeho stav se postupně zhoršoval a o dalších 6 měsíců později rozvinul parézu pravé dolní končetiny, nejvíce patrnou v distribuci n. ischiadicus. MR vyšetření bylo charakteristické pro nádorové perineurální šíření do pl. lumbosacralis, spinálních nervů L5-S2 a n. ischiadicus. (Obr. 6b-d) CT-navigovaná biopsie n. ischiadicus potvrdila perineurální šíření uroteliálního karcinomu. Druhý pacient byl 83letý muž

s anamnézou karcinomu zadní stěny močového měchýře. Pacient podstoupil radikální cystoprostatektomii bez reziduální nemoci. O 4 roky později pacient rozvinul bolesti zad a parézu levé dolní končetiny. Elektromyografické vyšetření potvrdilo středně těžké postižení pl. lumbosacralis a těžkou neuropatií n. obturatorius. MR vyšetření ukázalo nádorovou masu vycházející z levého truncus lumbosacralis se známkami perineurálního šíření do spinálních nervů L4-S1, n. obturatorius a n. ischiadicus. (Obr 7). Biopsie nádorové masy vycházející z truncus lumbosacralis potvrdila rekurenci uroteliálního karcinomu.



Obr. 6 – Obrázek z předoperačního CT vyšetření po podání kontrastu v axiální rovině (a) ukazuje nádorovou masu pravé stěny močového měchýře (a, tlusté šipky). Fascia perivesicalis a perirectalis je abnormálně ztlustělá, pravděpodobně znázorňující perineurální šíření podél nn. splachnice pelvici (a, přerušovaná šipka). T2-vážené MR obrázky s potlačením tuku v koronální (b,c) a axiální (d) rovině ukazují abnormálně nepravidelně ztlustělé spinální nervy L5 a S1

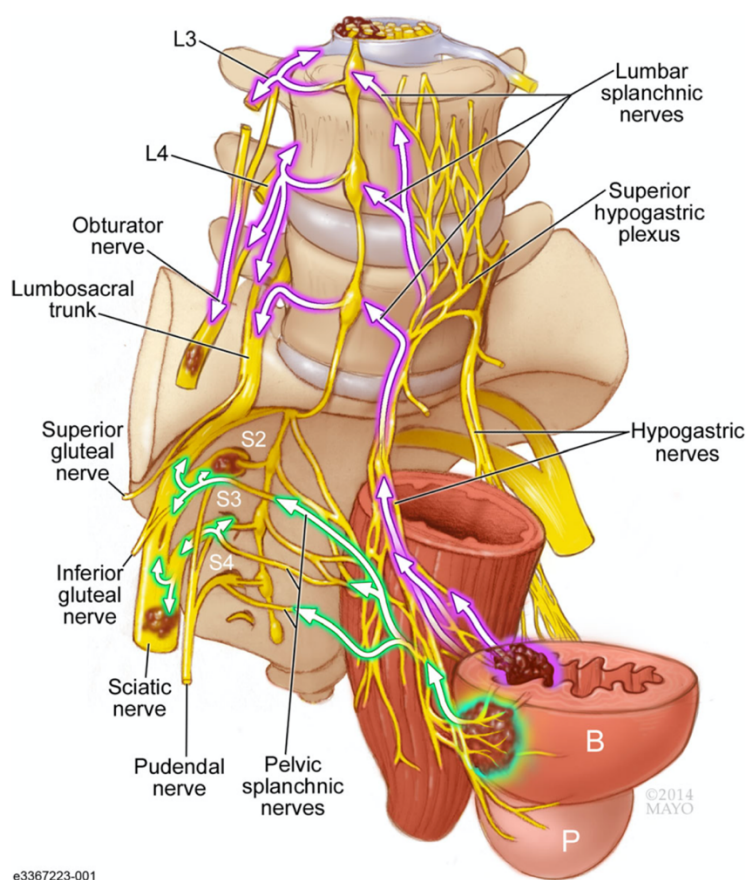
napravo (b, šipky). Obdobně, n. ischiadicus (c, velké šipky; d, elipsa) a S1 spinální nerv (c, velké šipky) vykazují podobné změny suspektní pro perineurální šíření. N. obturatorius internus, většinou těžko zobrazitelný na MR vyšetření, je zviditelněný díky změnám v důsledku perineurálního šíření (c, malá šipka). Hýžděové svaly (c, asterisk) stejně jako m. obturatorius internus (d, šipka) vykazují známky chronické denervace. Převzato z (Aghion et al. 2014)



Obr. 7 – Obrázek z předoperačního CT vyšetření po podání kontrastu v axiální rovině (a) ukazuje nádorovou masu zadní stěny močového měchýře v okolí trigona (a, malé šipky). Retikulace zevní stěny je suspektní pro nádorovou invazi skrze stěnu močového měchýře (a, tlustá šipka). SPGR vážené MR obrazy v koronární (b,c) a axiální (d) rovině ukazují zesílenou a sytící se perirektální fascii nalevo (b, malé šipky) vedoucí k pl. lumbosacralis, suspektní pro perineurální šíření podél n. hypogastricus. Znázorněné jsou rovněž abnormálně ztlustělé a sytící se spinální

nervy L4 a L5 (b, šipky) stejně jako n. ischiadicus (b, asterisk) a n. obturatorius (d, elipsa). Znázorněna je rovněž nádorová masa (c, šipky) vycházející z truncus lumbosacralis (c, elipsa) ze které pořízena biopsie. Převzato z (Aghion et al. 2014)

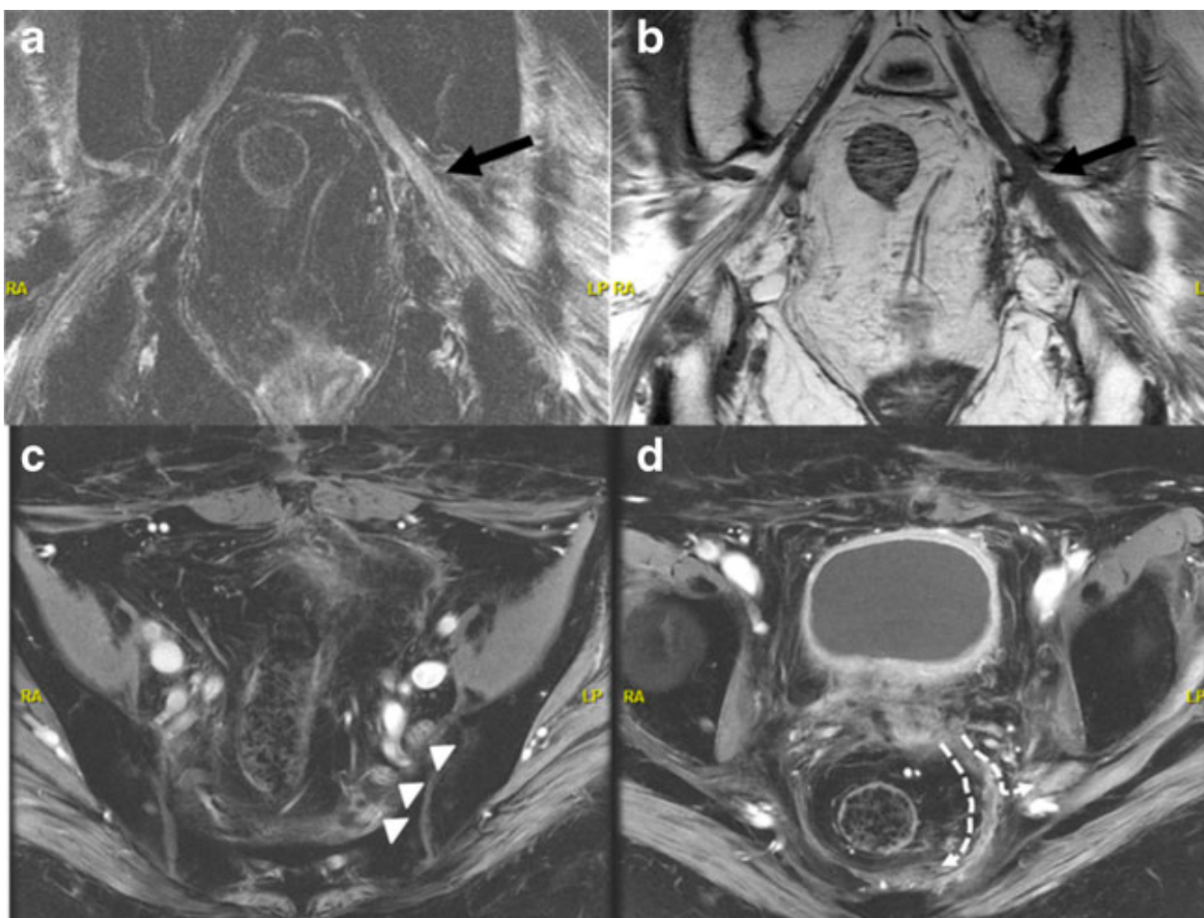
Na základě nervového zásobení močového měchýře lze tedy předpokládat, že nádory vycházející z trigona se v případě perineurálního růstu budou primárně šířit podél nn. hypogastrici do pl. hypogastricus superior a pl. lumbalis. Nádory vycházející z corpus vesicae se budou primárně šířit do pl. sacralis podél nn. splachnici pelvici. (Obr. 8).



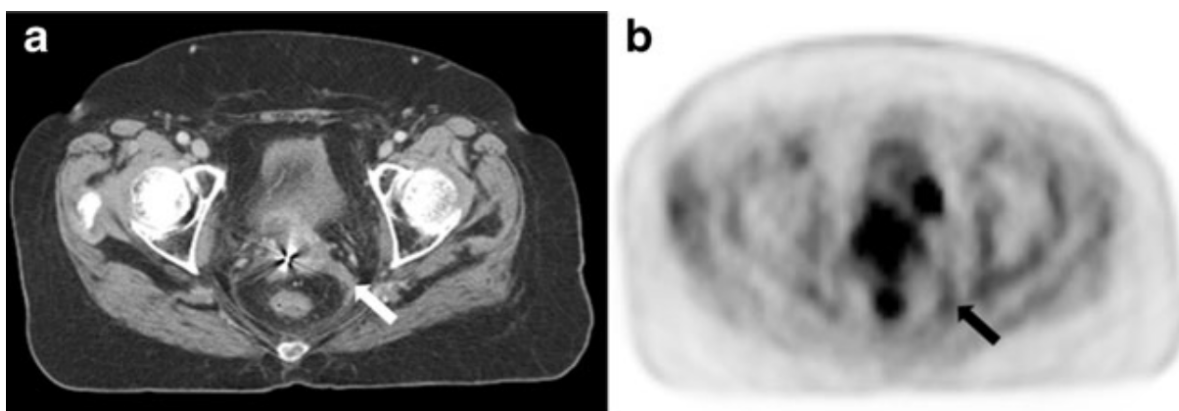
Obr. 8 - Ilustrace znázorňující předpokládaný způsob perineurálního šíření karcinomu močového měchýře. Nádory vnikající z corpus vesicae se šíří podél nn. splachnici pelvici do pl. sacralis (zelené šipky) a nádory vznikající v trigonum vesicae se šíří podél nn. hypogastrici do pl. lumbalis (fialové šipky). Převzato z (Aghion et al. 2014)

1.1.4.4.4. Karcinom děložního hrdla

Obdobně jako u karcinomu prostaty, rekta a močového měchýře, tak i karcinomu děložního hrdla byla naše skupina schopná identifikovat 61letou pacientku s anamnézou karcinomu děložního hrdla, která podstoupila hysterektomi a pravostrannou salpingo-ooforektomi následovanou chemoradioterapií. Přibližně o 1 měsíc později pacientka rozvinula bolesti a slabost levé dolní končetiny doprovázené parestéziemi a sníženou citlivostí. MR vyšetření ukázalo abnormálně ztlustělý a po podání gadoliniového kontrastu se sytící pl. lumbosacralis společně s n. ischiadicus a spinálními nervy L5 a S1, tj. obraz charakteristický pro perineurální šíření. (Obr. 9) PET-CT vyšetření za použití radioizotopu FDG ukázalo zvýšenou aktivitu v oblasti levého mesorekta (Obr. 10). Fascikulární biopsie n. ischiadicus potvrdila diagnózu perineurálního šíření.



Obr. 9 – T2-vážený MR obraz s potlačením tuku (a) a T1-vážený MR obraz v koronární rovině znázorňují nepravidelné zesílení a ztrátu normální fascikulární struktury spinálního nervu S1 a n. ischiadicus (a, šipka; b, šipka). SPGR vážený MR obraz po podání gadoliniového kontrastu v axiální rovině (c) ukazující známky charakteristické pro perineurální šíření: nepravidelné ztluštění a výrazné fascikulární sycení pl. lumbosacralis nalevo; asymetrické zesílení a sycení po podání kontrastu mesorekta nalevo je suspektní pro růst nádorového bujení od děložního hrdla skrze pl. rectalis and pl. hypogastricus inferior do pl. lumbosacralis. Převzato z (Howe et al. 2013)



Obr. 10 – Porovnání mezi CT vyšetřením (obraz CT vyšetření po podání kontrastu v axiální rovině) znázorňující zesílené mesorektum suspektní pro perineurální růst a PET (obraz PET vyšetření za použití izotopu FDG v axiální rovině) ukazující zvýšenou aktivitu v téže oblasti. Převzato z (Howe et al. 2013).

1.1.4.5. Klinický dopad perineurálního šíření

Perineurální šíření je do určité míry makroskopická varianta mikroskopické perineurální invaze nádorových buněk. Jak již bylo zmíněno, nejlépe je perineurální invaze (PNI) a šíření zmapováno u nádorů hlavy a krku a karcinomu pankreatu. PNI je nalezena až v 80 % případech skvamocelulárního karcinomu (Kurtz et al. 2005) a alespoň u 50 % případů adenoidně cystického karcinomu. (Barrett and Speight 2009) U skvamocelulárního karcinomu sliznic byla pozitivní PNI asociována se snížením 3letého přežití z 49% na 23%. PNI se vyskytuje až u 98 % případů karcinomu pankreatu (Takahashi et al. 1997) a u skupiny pacientů bez metastáz do

lymfatických uzlin byla pozitivní PNI asociována se snížením 5letého přežití z 75 % na 29 %. (Ozaki et al. 1999) PNI je obecně vnímána jako negativní prognostický faktor (Bakst et al. 2018), nicméně vzhledem k výrazné variabilitě definice PNI napříč literaturou je klinická interpretace je obtížná. Rovněž neexistuje jednotně uznávaná definice perineurálního šíření a rozdíl mezi PNI a PNS není vždy zřetelný. V kombinaci s absencí literatury o perineurálním šířením nádorů pánevních nádorů je klinická interpretace takového nálezu obtížná a implikace pro léčbu nejasná.

1.1.4.5.1. Matematické modelování nádorového růstu

U maligních nádorů může pomoci se stanovením prognózy a monitorování léčebné odpovědi matematické modelování nádorového procesu. U maligních gliomů lze modelovat nádorový růst na individuální úrovni a následně lze porovnat předpokládaný růst u daného pacienta s nálezem na zobrazovacích metodách po léčbě. Výsledný rozdíl lze vyjádřit jako „získaný čas (days gained)“. (Neal et al. 2013b) Prognóza a ideální léčebný postup u pacientů s perineurálním šířením zatím nebyly přesně stanoveny. Adaptace modelu gliomu na perineurální šíření by mohla pomoci lépe pochopit a prognostikovat průběh onemocnění, a tak pomoci s hodnocením odpovědi na léčbu.

1.2. CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je na souhrnu pacientů s perineurálním šířením rozličných pánevních nádorů podat ucelenou teorii perineurálního šíření pánevních nádorů, která se zakládá na nervovém zásobení jednotlivých pánevních orgánů. Cílem je na souboru pacientů podat ucelený přehled klinické prezentace, diagnostiky a průběhu onemocnění. Nález na zobrazovacích metodách je často minimální a pro správné stanovení diagnózy je nutné bioptické potvrzení nádorového procesu pl. lumbosacralis. Na základě naší zkušenosti je vzorek z proximálního n. ischiadicus reprezentativní pro patologie zasahující pl. lumbosacralis. Cílem této práce je shrnout naši zkušenost s fascikulární biopsií n. ischiadicus, tj. popsat detailně operační techniku a na souboru pacientů popsat výtěžnost zákroku včetně přehledu histopatologického nálezu a komplikací. Vzhledem k absenci literatury popisující průběh a klinický dopad perineurálního šíření pánevních orgánů je monitorace léčebné odpovědi komplikovaná. Cílem této práce je rovněž adaptace existujícího matematického modelu maligních gliových nádorů a vytvořit matematický model perineurálního šíření.

2. VÝSLEDKOVÁ ČÁST

2.1. STUDIE I - PERINEURÁLNÍ ŠÍŘENÍ PÁNEVNÍCH NÁDORŮ

2.1.1. Výzkumné cíle a hypotézy studie

Cílem této studie je na souboru pacientů s perineurálním šířením rozličných pánevních nádorů podat ucelenou teorii perineurálního šíření pánevních nádorů. Cílem je podat ucelený přehled klinické prezentace včetně anamnézy, fyzikálního nálezu, nálezu na zobrazovacích metodách a elektrofyzilogických vyšetřeních, léčby a průběhu onemocnění. Nervové pleteně malé pánve vymezují anatomické cesty pro perineurální šíření pánevních nádorů. Lze předpokládat, že nádory různých pánevních orgánů, které ale sdílí společné nervové zásobení, ve výsledku povedou k podobné klinické prezentaci a nálezu na zobrazovacích metodách.

Hypotéza: Klinická prezentace a nález na zobrazovacích studiích a dalších paraklinických vyšetření odpovídá u skupiny nádorů pánevních orgánů s perineurálním šířením do pl. lumbosacralis nervovému zásobení, tj. nádory pánevních orgánů, které ale sdílí společné nervové zásobení, ve výsledku povedou k podobné klinické prezentaci a nálezu na zobrazovacích metodách a dalších paraklinických studiích.

2.1.2. Materiál a metody studie

Studie byla provedena se souhlasem etické komise. Retrospektivně jsme zhodnotili institucionální sérii pacientů za období 2006-2015 s diagnózou perineurálního šíření pánevní malignity způsobující neoplastickou lumbosakrální plexopatii. nLSP perineurálním šířením byla definována jako případy LSP: 1) bez přítomnosti nádorové masy na zobrazovacích metodách odpovídající rozsahu příznaků, 2) vykazující znaky perineurálního šíření na zobrazovacích metodách. Postižené nervy jsou typicky abnormálně velké na T1-vážených sekvencích, hyperintenzivní na T2 vážených sekvencích a které se zároveň výrazně, perifascikulárně a nodulárně, sytily po podání gadoliniové kontrastní látky. Na základě výsledku biopsie byli pacienti rozděleni do dvou skupin: 1) Skupina pacientů s biopsií

potvrzenou nLSP a za 2) na pacienty, u kterých MR vykazovala znaky perineurálního šíření, ale biopsie byla negativní nebo nebyla provedena.

Veškeré údaje jako demografická data, anamnéza, fyzikální nález, elektrofyziologická vyšetření, detaily biopsie, nález na zobrazovacích metodách včetně MR a PET/CT, nález dalších nádorových ložisek, předchozí i následná léčba, byly zaznamenány.

2.1.3. Výsledky studie

2.1.3.1. Skupina 1 – Pacienti s biopsicky potvrzeným perineurálním šířením

2.1.3.1.1. Anamnéza a fyzikální nález

10 pacientů (8 mužů, 2 ženy) bylo zařazeno do skupiny 1 (karcinom prostaty $n = 5$, kolorektální karcinom $n = 2$, karcinom močového měchýře $n = 2$, karcinom děložního čípku $n = 1$). Průměrný věk byl 69 let (rozsah 48–85 let). Před stanovením diagnózy nLSP všichni pacienti krom jednoho podstoupili operaci, 4 pacienti radioterapii, 3 pacienti hormonální léčbu a 2 pacienti chemoterapii. Prvním příznakem LSP byla bolest u 7 pacientů, bolest a paréza u 1 pacienta, pouze paréza u 1 pacienta a u 1 pacienta byla LSP zcela bez příznaků. U 9 symptomatických pacientů byl interval od prvotní diagnózy karcinomu do diagnózy LSP v průměru 60.8 měsíců (rozsah 1 měsíc – 18 let). 1 asymptomatický pacient rozvinul příznaky LSP 3 měsíce po stanovení diagnózy na rutinním vyšetření, kontrolní MR. V době diagnózy LSP všech 9 symptomatických pacientů trpělo kombinací bolestí, parézy a hypestézie. Kromě 1 pacienta měli všichni unilaterální onemocnění. EMG bylo abnormální ve všech provedených případech ($n = 8$). V době diagnózy LSP 6 pacientů nemělo mimo-pánevní onemocnění, 2 pacienti měli zjištěny metastázy v plicích, 1 pacient měl metastázy v pánevních kostech a 1 měl solitární metastázu v játrech. Detailnější popis jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 1.

Tabulka č. 1 - Přehled klinické prezentace a progresu onemocnění ve skupině 1 (v anglickém jazyce). Převzato z (Capek et al. 2015c)

| Case No. | Organ | Age (yrs), Sex | Initial Treatment | Time to Initial Sx From Tumor Dx | Initial Sx | Laterality | Physical Examination | | | | | Biopsy Site | Other Metastases at Time of LSP Dx | Further Treatment | Follow-Up | |
|----------|----------|----------------|-------------------|----------------------------------|----------------|------------|-----------------------|--|--------------------------|--|-----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|--|
| | | | | | | | Pain | Weakness | Sensory Loss | EMG | Status | | | | Time From Initial Sx | |
| Group A | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Rectum | 48, F | S, ChT | — | None | Rt | No | No | No | NA | S-2 (open) | Lung | RT, ChT | Alive | 11 yrs | |
| 2 | Rectum | 50, M | S | 12 mos | Pain | Rt | L-5 | Incomplete foot drop | No | NA | Sciatic (open) | Liver | S, RT, ChT | Alive | 6 yrs | |
| 3 | Prostate | 60, M | — | -3 mos* | Pain | Lt | S-1, perianal | Glutei, hamstrings | Saddle anesthesia | LSP (L5-S1) | S-1 (open) | No | RT, HT | Alive | 8 yrs | |
| 4 | Cervix | 61, F | S, RT, ChT | 1 mo | Pain | Lt | S-1 | Complete sciatic palsy | L5-S1 | Sciatic neuropathy distal to biceps femoris branch | Sciatic (open) | No | RT, ChT | Died | 11 mos | |
| 5 | Prostate | 64, M | S, RT, HT | 6 yrs | Weakness | Bilat | buttock bilat, rt S-1 | Lt sciatic palsy, lt adductors 3/5, rt sciatic 3-4/5, rt adductors 4/5 | L-5, S-1 bilat, perianal | Bilat LSP, more left | Sciatic (open) | Pelvis | RT, HT | Alive | 2 mos | |
| 6 | Prostate | 70, M | S, RT, HT | 9 yrs | Pain, weakness | Lt | L-5, S-1 | Sciatic 4/5 | L-5, S-1 | LSP (L5-S2) | Sciatic (open) | No | HT | Died | 8 yrs, 11 mos | |
| 7 | Bladder | 71, M | S | 7 mos | Pain | Rt | S-1 | Hamstrings 3/5, otherwise sciatic 1/5 | L-5, S-1 | LSP (L5-S2) | L-5 (percutaneous) | No | NA | Alive | 4 mos | |
| 8 | Prostate | 77, M | S, RT, HT | 6 yrs | Pain | Rt | S-1 | Sciatic 4/5 | S-1 | LSP (L5-S1) | S-1 (open) | No | HT | Alive | 5 yrs, 2 mos | |
| 9 | Bladder | 83, M | S | 3 yrs, 4 mos | Pain | Lt | L-5, S-1 | Adductors 3/5, foot dorsiflexion 2/5, plantar flexion 4/5 | Distal LLE | LSP (obturator & mild peroneal neuropathy) | Sciatic (open) | Lung | — (died) | Died | 1 mo | |
| 10 | Prostate | 85, M | S | 18 yrs | Pain | Rt | L-5, S-1 | Sciatic 3-4/5 | L-5, S-1 | Proximal sciatic neuropathy | Lumbosacral plexus (percutaneous) | No | HT | Alive | 1 yr, 10 mos | |

Legenda: S – surgery, ChT – chemotherapy, RT – radiation therapy, HT – hormonal therapy, Rt – right, Lt – left, Bilat – bilateral, Sx – symptom, * = U pacienta č. 3 byla diagnóza LSP stanovena 3 měsíce před prvním příznakem nervového poškození.

2.1.3.1.2. Zobrazovací metody

Charakteristické známky perineurálního postižení pl. lumbosacralis byly nalezeny u všech pacientů: (nodulární) zesílení nervů na nativních T1-vážených sekvencích, hyperintenzivní signál na T2-vážených sekvencích s potlačením signálu tuku a výrazné sycení po podání gadoliniového kontrastu. Zobrazení n. ischiadicus bylo abnormální ve všech případech. Nejčastěji byly zasažené spinální nervy L5, S1 a S2. U 3 pacientů došlo k intradurální progresi nádoru. Nález na MR koreloval s nálezem u všech dostupných FDG PET/CT (n = 4) a ¹¹C-cholin PET/CT (n = 3) vyšetření. Detailnější popis jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 2.

Tabulka č. 2 – Přehled nálezů na zobrazovacích metodách u pacientů ve skupině 1 (v anglickém jazyce). Převzato z (Capek et al. 2015c)

| Case No. | Organ | Age (yrs), Sex | Laterality | MRI | | | | FDG PET/CT | Choline PET/CT |
|----------------|----------|----------------|------------|----------------------|---------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | | Spinal Nerves | Peripheral Nerves | Intradural Extension | Route of Spread* | | |
| Group A | | | | | | | | | |
| 1 | Rectum | 48, F | Rt | L5-S1 | Sciatic | No | Yes | NA | NA |
| 2 | Rectum | 50, M | Rt | S-1 | Sciatic | No | No | NA | NA |
| 3 | Prostate | 60, M | Lt | L5-S3 | Intrapelvic sciatic | No | Yes | NA | NA |
| 4 | Cervix | 61, F | Lt | L5-S3 | Sciatic | No | Yes | S-2, sciatic | NA |
| 5 | Prostate | 64, M | Bilat | S2-3 bilat, L4-S1 rt | Bilat sciatic | Yes | No | Bilat S-1 & sciatic, lt L-5 | Bilat S-1 & sciatic, lt L-5 |
| 6 | Prostate | 70, M | Lt | L4-S4 | Sciatic | Yes | Yes | NA | NA |
| 7 | Bladder | 71, M | Rt | L5-S2 | Sciatic | No | Yes | NA | NA |
| 8 | Prostate | 77, M | Rt | S1-3 | Intrapelvic sciatic | Yes | No | NA | S-1 |
| 9 | Bladder | 83, M | Lt | L4-S1 | Obturator, sciatic | No | Yes | L4-S1 | NA |
| 10 | Prostate | 85, M | Rt | S1-3 | Sciatic | No | Yes | Sciatic | Sciatic |

Legenda: Rt – right, Lt – left, Bilat – bilateral, NA – not available, * = Označuje zesílenou perirektální fascii, která je hyperintenzivní na T2-vážených sekvencích a výrazně se sytí po podání gadoliniového kontrastu

2.1.3.1.3. *Biopsie*

Biopsie byla provedena u všech pacientů a ve všech případech potvrdila perineurální šíření daného nádoru. Detailnější popis jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 1.

2.1.3.1.4. *Léčba a průběh onemocnění*

Průměrná délka sledování byla 51 měsíců od prvního příznaku LSP (rozsah 1 měsíc – 11 let). U 5 pacientů bez dalších metastáz byla zahájena onkologická léčba na základě diagnózy LSP. U 3 pacientů byla zesílena radiační terapie tak, aby zahrnula i pl. lumbosacralis. 1 pacient zemřel před zahájením onkologické léčby a u 1 pacienta není informace o následné léčbě dostupná. V době sepsání původní práce 3 pacienti zemřeli.

2.1.3.2. Skupina 2 – Pacienti s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů bez bioptického potvrzení

2.1.3.2.1. *Anamnéza a fyzikální nález*

7 pacientů (6 mužů, 1 žena) bylo zařazeno do skupiny 2 (karcinom prostaty n = 4, kolorektální karcinom n = 2, karcinom močového měchýře n = 1). Průměrný věk byl 64 let (rozsah 32–81 let). Před diagnózou LSP všichni pacienti krom jednoho podstoupili operaci, 3 pacienti radioterapii, 2 pacienti hormonální léčbu, 2 pacienti chemoterapii. Prvním příznakem LSP byla bolest u 1 pacienta, bolest a hypestézie u 1 pacienta, bolest a paréza u 1 pacienta, pouze paréza u 1 pacienta a u 2 pacientů byla LSP bez příznaků. U 5 symptomatických pacientů byl interval od prvotní diagnózy karcinomu do diagnózy LSP v průměru 98 měsíců (rozsah 6 měsíců – 18 let). V době diagnózy všichni pacienti měli unilaterální onemocnění a příznaky byly obecně mírnější než ve skupině 1. 2 pacienti trpěli kombinací bolestí, parézy a hypestézie, 1 pacient kombinací bolesti a hypestézie a 1 pacient pouze bolestí. EMG bylo provedeno pouze u 2 pacientů a v obou případech potvrdilo diagnózu LSP. V době diagnózy LSP měl mimopánevní onemocnění pouze 1 pacient a 1 pacient měl lokálně pokročilý karcinom prostaty s invazí do rekta. Detailnější popis jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 3.

Tabulka č. 3 – Přehled klinické prezentace a progresu onemocnění ve skupině 1 (v anglickém jazyce. Převzato z (Capek et al. 2015c)

| Case No. | Organ | Age (yrs), Sex | Initial Treatment | Time to Initial Sx From Tumor Dx | Initial Sx | Physical Examination | | | | | | Biopsy Site | Other Metastases at Time of LSP Dx | Further Treatment | Follow-Up | |
|----------------|----------|----------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------|------|--|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| | | | | | | Laterality | Pain | Weakness | Sensory Loss | EMG | Status | | | | Time From Initial Sx | |
| <i>Group B</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Rectum | 32, M | ChT | 6 mos | Pain | Rt | S-1 | No | No | NA | NA | NA | No | No | Alive | 2 yrs, 6 mos |
| 12 | Prostate | 66, M | S, RT | 9 yrs, 11 mos | No | Rt | No | No | No | NA | NA | Tumor invasion of lateral rectum | HT | Alive | 2 mos | |
| 13 | Bladder | 66, M | S | — | No | Lt | No | No | No | NA | NA | No | — (died) | Died | 0 mos | |
| 14 | Rectum | 69, F | S, RT, ChT | 7 yrs, 10 mos | Weakness | Rt | S-1 | Hamstrings 4/5, foot & toe flexion 3–4/5, foot dorsiflexion 3/5, toe extension 2–5 | L5–S1 | LSP/proximal sciatic neuropathy | Sciatic (open), negative | 3 lung nodules, urinary bladder | ChT | Alive | 9 yrs, 5 mos | |
| 15 | Prostate | 71, M | S, RT, HT | 4 yrs, 10 mos | Pain, sensory loss | Rt | S-1 | No | S-1 | NA | NA | No | No | Died | 1 yr, 6 mos | |
| 16 | Prostate | 81, M | S, HT | 18 yrs | Pain, weakness | Rt | L-5 | Hamstrings 3/5, foot & toe flexion 1/5, foot dorsiflexion 2/5, toe extension 2/5 | L5–S1 | Proximal LSP | L-5 DRG, S-1 DRG (open), negative | No | No | Alive | 4 yrs | |
| 17 | Prostate | NA, M | NA | NA | NA | Lt | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |

Legenda: S – surgery, ChT – chemotherapy, RT – radiation therapy, HT – hormonal therapy, Rt – right, Lt – left, Bilat – bilateral, Sx – symptom

2.1.3.2.2. Zobrazovací metody

Charakteristické známky perineurálního postižení pl. lumbosacralis na zobrazovacích metodách byly nalezeny u všech pacientů. N. ischiadicus byl zasažen u 6 pacientů a nejčastěji zasažené spinální nervy byly L5, S1 a S2. Intradurální invaze nádoru nebyla patrna u žádného pacienta. Nález na MRI koreloval s nálezem u všech dostupných FDG PET/CT (n = 3) a jednoho pacienta s nálezem na ¹¹C-cholin PET/CT vyšetření. Jedno ¹¹C-cholin PET/CT vyšetření bylo negativní. Detailnější popis nálezu na zobrazovacích metodách u jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 4.

Tabulka č. 4 - Přehled nálezu na zobrazovacích metodách u pacientů ve skupině 1 (v anglickém jazyce). Převzato z (Capek et al. 2015c)

| Case No. | Organ | Age (yrs), Sex | Laterality | MRI | | | | FDG PET/CT | Choline PET/CT |
|----------|----------|----------------|------------|---------------|-------------------|----------------------|------------------|---|--------------------|
| | | | | Spinal Nerves | Peripheral Nerves | Intradural Extension | Route of Spread* | | |
| Group B | | | | | | | | | |
| 11 | Rectum | 32, M | Rt | L5–S1 | Sciatic | No | Yes | NA | NA |
| 12 | Prostate | 66, M | Rt | S2–4 | No | No | Yes | NA | Perirectal fascia |
| 13 | Bladder | 66, M | Lt | L5–S1 | Sciatic | No | No | Sciatic, bladder wall, pelvic musculature, hamstrings | NA |
| 14 | Rectum | 69, F | Rt | L5–S1 | Sciatic | No | No | S-1, sciatic | NA |
| 15 | Prostate | 71, M | Rt | L5–S3 | Sciatic | No | No | S2–3, sciatic | Rt sciatic, rt S-2 |
| 16 | Prostate | 81, M | Rt | L4–5 | Sciatic | No | No | NA | Negative |
| 17 | Prostate | NA, M | Lt | L5–S2 | Sciatic | No | No | NA | NA |

Legenda: Rt – right, Lt – left, Bilat – bilateral, NA – not available, * = Označuje zesílenou perirektální fascii, která je hyperintenzivní na T2-vážených sekvencích a výrazně se sytí po podání gadoliniového kontrastu

2.1.3.2.3. *Biopsie*

2 pacienti podstoupili biopsii, která byla negativní a 1 pacient biopsii odmítl. Detailnější popis jednotlivých pacientů je dostupný v Tabulce č. 3.

2.1.3.2.4. *Léčba a průběh onemocnění*

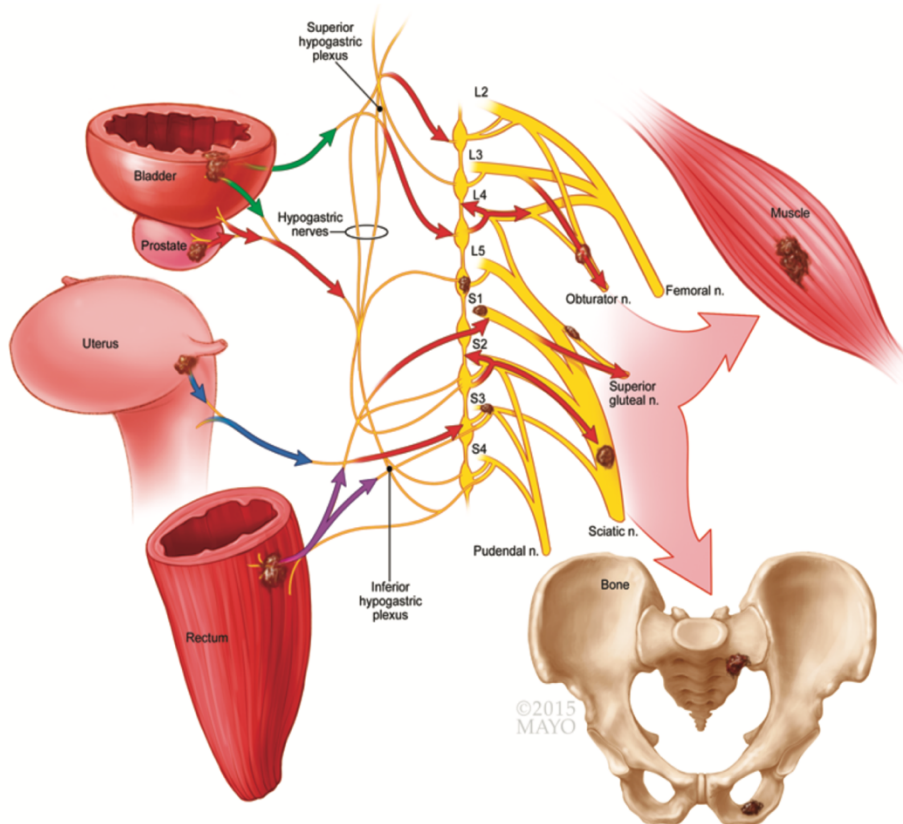
Průměrná délka sledování byla 41.8 měsíců od prvního příznaku LSP (rozsah 2 měsíce – 9 let). U 4 pacientů bez dalšího metastatického onemocnění nebyla další onkologická léčba zahájena z důvodu přetrvávajících pochyb, z těchto pacientů se u 1 objevila rozsáhlá recidiva a

pacient zemřel o rok později a 1 pacient zemřel dříve, než následná onkologická péče mohla být zahájena. 2 pacienti pokračovali v hormonální léčbě nebo chemoterapii a u 1 pacienta není informace o následné léčbě dostupná.

2.1.4. Dílčí diskuse

2.1.4.1. Sjednocení mechanismu perineurálního šíření nádorů malé pánve do pl. lumbosacralis

Nervové pleteně malé pánve vymezují anatomické cesty pro perineurální šíření nádorů malé pánve a ve výsledku povedou k podobné klinické prezentaci bez ohledu na prvotní nádor. Perineurální šíření začíná nádorovou infiltrací příslušných orgánových nervových pletení (pl. prostaticus v případě karcinomu prostaty, pl. rectalis v případě kolorektálního karcinomu atd.) s následným šířením podél pl. hypogastricus superior nebo inferior a příslušných nn. splachnici do pl. lumbalis et sacralis. Z pl. lumbosacralis se nádorové bujení může dále šířit proximálně do spinálních nervů či až dokonce intradurálně a do kontralaterálního pl. lumbosacralis. Obdobně se nádor může propagovat distálně do n. ischiadicus a dalších nervů odstupujících z pl. lumbosacralis. (Obr. 11) Perineurální šíření nádorů orgánů jejichž inervace vychází z pl. hypogastricus inferior jako karcinom prostaty nebo rekta tak bude vypadat podobně a obdobné bude platit i pro nádory vycházející z většiny močového měchýře. Karcinomy vycházející z trigona močového měchýře se ale budou na základě inervace šířit preferenčně do pl. lumbalis podél sympatických nn. splachnici lumbales. Obdobně, nádory pocházející z ledvin se budou šířit do kraniální části pl. lumbalis a do spinálních nervů Th6 – L3.



Obr. 11 – Ilustrace znázorňující „univerzální“ teorii perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů (v anglickém jazyce). Převzato z (Capek et al. 2015c)

2.1.4.1.1. Perineurální invaze v nádorech malé pánve

Podkladem perineurálního šíření je invaze (perineurální invaze – PNI) nádorových buněk do příslušných autonomních nervů zásobující jednotlivé orgány. PNI je pravděpodobně hlavní způsob šíření karcinomu prostaty mimo vlastní prostatu (Maru et al. 2001) a je nalezena prakticky u všech karcinomů prostaty s extrakapsulárním šířením. (Villers et al. 1989) PNI je dále přítomna až u 54.8 % případů kolorektálního karcinomu po resekci (Yang et al. 2015) u 47.7 % případů radikální cystektomie pro karcinom močového měchýře (Leissner et al. 2003) a až u 35.1 % vzorků karcinomu děložního čípku. (Cui et al. 2015)

Neurotropismus je náklonnost nádorů k invazi do periferních nervů a růstu podél periferních nervů. Původní teorie, že nádorové buňky růstem sledují cestu nejmenšího odporu v mechanicky „zvýhodňujících“ vrstvách periferních nervu byla rozporována prakticky od počátku. (Rodin et al. 1967) Mnohem pravděpodobněji k PNI dochází na základě molekulárního

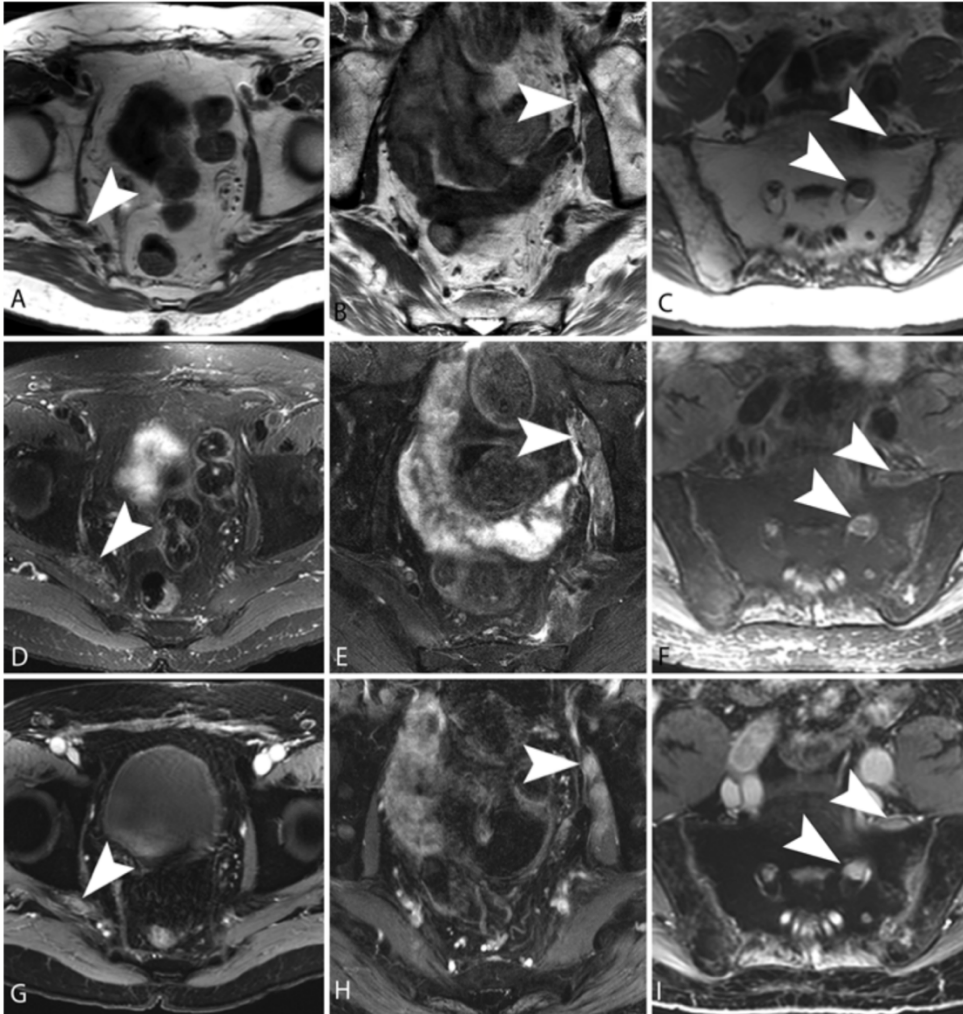
„dialogu“ mezi nádorovými buňkami a nervy, nicméně velmi důležitou roli hraje i „hematoneurální bariéra“. Endoneurium a perineurium jsou chemicky a biologicky chráněné hematoneurální bariérou (blood-nerve barrier – BNB) obdobně jako mozek je chráněný hematoencefalickou bariérou. (Orte et al. 1999) BNB je tvořena několika vrstvami perineurálních buněk a kapilárami s nízkou propustností zonulae occludentes (tzv. „tight junctions“). Výsledná bariéra nejen výrazně snižuje volnou difuzi látek z krevního oběhu do periferního nervu, ale díky P-glykoproteinu na endoteliálních buňkách pravděpodobně zajišťuje i aktivních efflux léků apod. BNB snižuje i přestup buněk z krve a vytváří tak imunologický (Moalem et al. 1999; Kanda 2012) úkryt. Je zřejmé, že periferní nervový systém hraje aktivní roli v rozvoji a růstu nádorů. (Zahalka and Frenette 2020) V případě karcinomu prostaty periferní nervy snižují apoptózu (Ayala et al. 2004) a podporují proliferaci a migraci nádorových buněk prostřednictvím exprese adhezivních molekul N-Cam (Li et al. 2003), bystin (Ayala et al. 2006a) a beta-2 (Jansson et al. 2014). Snížení apoptózy může být vysvětleno expresí molekul Caveolin-I (Ayala et al. 2006b) v perineurální vrstvě, což by rovněž mohlo podat vysvětlení, proč je perineurium nejčastěji postiženou vrstvou. (Liebig et al. 2009) V opačném směru buňky karcinomu prostaty stejně jako kolorektálního karcinomu podporují neurogenезi. (Ayala et al. 2001; Liebl et al. 2012) Ačkoliv se většina výzkumu zaměřila na karcinomy prostaty a pankreatu, lze předpokládat, že obdobné molekulární interakce budou u všech nádorů s perineurálním šířením.

2.1.4.1.2. *Prezentace, paraklinická vyšetření a biopsie*

Ve výše popsaném souboru pacientů, shodně s dalšími publikovanými soubory nLSP (Jaeckle 1985; Thomas et al. 1985) byla nejčastějším prvotním příznakem postižení pl. lumbosacralis bolest s následným rozvojem parézy a hypestézie. Při neurologickém vyšetření je tzv. „straight leg raise test“ pozitivní, perkuse může být také velmi užitečná a lokalizovat lézi do proximálního n. ischiadicus. Postižená končetina může být na pohmat „teplá a suchá“ v porovnání s druhou stranou (tzv. „hot and dry foot syndrome“) (Dalmau et al. 1989; Evans and Watson 2012), což je následkem poškození sympatické inervace vedoucí k deregulaci cévního tonu a snížení perspirace. Elektrofyzilogická vyšetření jsou velmi užitečná

v diferenciální diagnostice a měla by být standardní součástí vyšetření. Myokymické výboje jsou poměrně charakteristické pro radiační poškození. (Thomas et al. 1985)

Zobrazovací metody jsou v dnešní době klíčovým komponentem vyšetření periferních nervů. Nález charakteristický pro perineurální šíření je často subtilní, bez přítomnosti nádorové masy může být správná interpretace záludná. Správné MR sekvence na 3T přístroji a expertiza v zobrazování periferních nervů jsou velmi důležité. Podle naší zkušenosti by standardní MR protokol pro zobrazování periferních nervů měl zahrnovat T1-vážené sekvence bez potlačení signálu tuku, T2-vážené sekvence s tzv. „hardware“ potlačením signálu tuku v longitudinálních a příčných projekcích k danému nervu nebo plexu. Standardní T1-vážené sekvence s potlačením signálu tuku nebo „gradient recalled echo - GRE“ sekvence jako např. „spoiled gradient recalled echo – SPGR“ s potlačením signálu tuku jsou ideální pro použití kontrastní látky. Postižené nervy jsou na anatomických T1-vážených sekvencích typicky zvětšené, často nepravidelného tzv. „lumpy-bumpy“ charakteru. Na T2-vážených sekvencích vykazují zvýšenou intenzitu signálu, ale tyto změny může být patrna i výrazně distálně od místa poškození následkem porušení intraneurálního transportu a následného edému. Postižené nervy vykazují po podání kontrastu charakteristický obraz výrazného, perifascikulárního a nepravidelného sycení. (Obr. 3) U 9 pacientů byla patrna zesílená, po podání kontrastu se sytící, perirektální fascie (mesorektum), která pravděpodobně značí perineurální šíření podél pl. hypogastricus inferior. U jednoho pacienta byl nález oboustranné infiltrace pl. hypogastricus inferior, což může být, krom výše zmíněného šíření přes páteřní kanál, alternativní vysvětlení případů oboustranného postižení pl. lumbosacralis. U jednoho pacienta s karcinomem trigona močového měchýře bylo možné zobrazit šíření nádoru kraniálně do pl. lumbalis, tento pacient měl převážně postižení n. obturatorius.



Obr. 12 – Charakteristický nálezh perineurálního šíření na MRI: Postižené nervy jsou zvětšené na anatomických T1-vážených sekvencích (A, šipka – n. ischiadicus; B, šipka – n. obturatorius; C, šipky – spinální nervy L5 a S1), hyperintenzivní na T2-vážených sekvencích (D, šipka – n. ischiadicus; E, šipka – n. obturatorius; F, šipky – spinální nervy L5 a S1), a výrazně se sytí po podání kontrastu (G, šipka – n. ischiadicus; H, šipka – n. obturatorius; I, šipky – spinální nervy L5 a S1). Převzato z (Capek et al. 2015c)

V rámci diferenciální diagnostiky je nejdůležitější odlišit perineurální šíření od radiačního poškození pl. lumbosacralis. U radiační neuropatie nejsou postižené nervy nebo pl. zvětšeny nebo pouze minimálně, ale obdobně jako u PNS vykazují zvýšený signál na T2-vážených sekvencích. Po podání kontrastu se rovněž sytí, ale na rozdíl od PNS je charakter sycení lineární a podstatně jemnější. U radiačního poškození navíc můžeme najít známky

poškození v celém radiačním poli jako např. difúzní fibrózu vedoucí k jemnému sycení retikulárního charakteru v celém radiačním poli. Jak bylo zmíněno výše, myokymické výboje jsou relativně specifické pro radiační poškození.

Radioizotopová vyšetření mohou být velmi nápomocná k odlišení nádorových postižení od nenádorových, perineurální šíření není výjimkou. Nicméně výsledky musí být hodnoceny opatrně jelikož v případě PNS i marginálně zvýšená aktivita může znamenat pozitivní výsledek. Oficiálně uznávané hodnoty aktivity v zobrazení periferních nervů neexistují a v naší praxi tedy používáme zdravé svaly jako referenční tkáň. V našem souboru pacienti s karcinomem prostaty byli vyšetřeni s izotopem FDG i s izotopem ^{11}C -cholin, který by měl být specifičtější a také pravděpodobně je. V našem souboru FDG byla ale citlivější, což může být vysvětleno existencí BNB, která snižuje prostupnost cholinu (DeGrado et al. 2001) nebo zvýšenou aktivitou FDG i v nenádorových, reaktivních buňkách. (Bartels et al. 2009) popsala obdobný případ postižení pl. lumbosacralis u pacienta s karcinomem prostaty a s podobným nálezem na radioizotopových vyšetřeních. Pacient byl ve výsledku diagnostikován jako idiopatická zánětlivá LSP, nicméně na základě našich zkušeností můžeme pouze spekulovat, zdali se také nejednalo o případ perineurálního šíření.

Ačkoliv v některých případech, jako např. u pacientů ve skupině 2, lze uzavřít diagnózu perineurálního šíření bez vzorku tkáně, pouze biopsie může podat definitivní odpověď. Biopsie může být provedena buď perkutánně nebo tradičně chirurgicky a bude v detailu prodiskutována v jiné sekci. Důležité je si uvědomit, že negativní biopsie nevylučuje možnost perineurálního šíření.

2.1.4.1.3. Léčba a průběh onemocnění

Do diferenciální diagnostiky onemocnění pl. lumbosacralis patří i nádorové procesy v malé pánvi. LSP vedla k diagnóze nádoru pánevního orgánu pouze u jednoho pacienta, u všech ostatních pacientů došlo k rozvoji LSP až se značným odstupem od diagnózy a léčby prvotního nádoru. Lze předpokládat, že chemoterapie a hormonální léčba zvýhodnila nádorové buňky v chráněném prostředí periferních nervů, zatímco primární nádor byl potlačen, a tak došlo k oddálení správné diagnózy nebo v horším případě, byl pacient diagnostikován chybně

a podstoupil nevhodnou léčbu. Léčba radiačního poškození periferních nervů může být vcelku bez rizika, o chirurgické dekompresi a instrumentaci páteřního kanálu se to již ale říct nedá.

Bohužel v případě perineurálního šíření jsou možnosti léčby poměrně limitované. Ačkoliv autonomní nervové pleteně a následný deficit po resekci mohou být do určité míry tolerovány, stejně se nedá říct o zásahu v pl. lumbosacralis. Obdobně zatím nevíme, co perineurální šíření vlastně znamená pro chemoterapii nebo jaký je optimální ozařovací protokol. Ve skupině 1 našeho souboru pacientů došlo k modifikaci následné léčby u 8 z 10 pacientů.

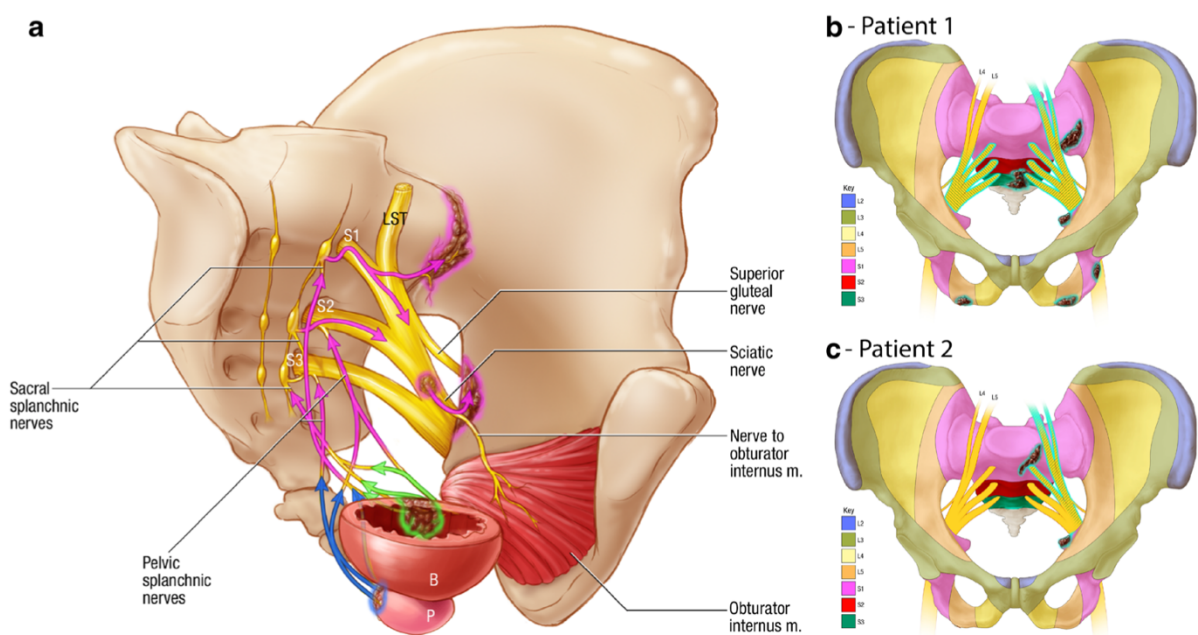
V této práci jsme popsali znaky perineurálního šíření karcinomu prostaty, rekta, močového měchýře, ledvin a kolorektálního karcinomu. Přehled literatury ale poskytl příklady dalších pánevních nádorů, na které se podle našeho domnění dá aplikovat teorie perineurálního šíření do pl. lumbosacralis. Uchida et al. (2008) popsal případ karcinomu dělohy, kdy se 4 roky po stanovení primární diagnózy rozvinuly metastázy ve spinálních nervech a kořenech S1 a S2. Cho et al. (1995) popsal případ pacienta a anamnézou karcinomu anorekta, u kterého se o 10 měsíců později rozvinula metastáza v cauda equina a podle popisu fyzikálního nálezu také vzniklo poškození pl. lumbosacralis. Johnson and Pomeroy (1975) popsali 2 případy pacientů s Ewingovo sarkomem s recidivou nádoru na okraji radiačního pole „podél pl. lumbosacralis“.

2.1.4.1.4. Perineurální šíření pánevních nádorů jako alternativní mechanismus vzniku kostních a svalových metastáz a lézí centrální nervové soustavy

Růst nádoru podél periferních nervů samozřejmě nekončí, jakmile nádor dosáhne pl. lumbosacralis. Naopak, nádor pokračuje v propagaci proximálně i distálně: proximálně až do míšního vaku s následnou diseminací mozkomíšním mokem. V případě karcinomu prostaty může být diagnóza potvrzena a následná léčba monitorována pomocí hladiny PSA v mozkomíšním moku. (Schaller et al. 1998; Orphanos et al. 2008) U pacienta č. 5 ze skupiny 1 byla hladina PSA v mozkomíšním moku přibližně desetkrát vyšší než v séru. Propagace nádorů distálně z pl. lumbosacralis podél kostních a svalových nervových větví může vést k rozvoji kostních a svalových metastáz.

Kostní metastázy jsou nejčastěji způsobeny hematogenní cestou. Batson (1940) navrhl jako vysvětlení pro zvýšený výskyt metastáz karcinomu prostaty v pánvi a bederní páteři reflux

nádorových buněk skrze páteřní venózní plexy. Cílem této práce není rozporovat, že většina kostních metastáz je způsobena hematogenní cestou, ale podat paralelní, alternativní vysvětlení vzniku kostních metastáz. U dvou pacientů s pánevními metastázami jsme podle pánevních sklerotomů (Inman and Saunders 1944) přiřadili k jednotlivým metastatickým ložiskům příslušné segmentální spinální nervy. (Obr. 13) Na MR všechny zmíněné spinální nervy vykazovaly známky perineurálního šíření. Ačkoliv nelze na MR zobrazit drobné kostní nervové větévky, dá se předpokládat, že u pacientů s rozsáhlým pánevním perineurálním postižením a absencí dalších kostních metastáz došlo k propagaci nádoru podél kostních nervů s následným rozvojem kostních metastáz. U pacienta s karcinomem močového měchýře lze teoretizovat, že stejný mechanismus je zodpovědný za rozvoj izolované metastázy v m. obturatorius internus.



Obr. 13 – Ilustrace (a) znázorňující perineurální šíření způsobující kostní metastázy. Zelené šipky (karcinom močového měchýře) a modré šipky (karcinom prostaty) znázorňují perineurální šíření nádorových buněk podél autonomních nervů do pl. lumbosacralis a následně (fialové šipky) podél kostních větévek do pánevních kostí. Ilustrace (b – pacient 1, c – pacient 2) dále znázorňuje korelaci mezi postiženými segmenty pl. lumbosacralis a lokalizací pánevních metastáz v příslušných sklerotomech. Převzato z (Capek et al. 2015d)

2.1.4.1.5. *Perineurální šíření lokálně do okolních orgánů i systémově*

Warren popsal kazuistiku šíření karcinomu prostaty do rekta včetně invaze do muscularis propria a submukózy. (Warren et al. 1936) Ve všech vrstvách, PNI byla „výrazná a konzistentně přítomna“. Ačkoliv měl pacient lokálně velmi pokročilý karcinom, je zřejmé, že šíření do okolí se uskutečnilo především podél periferních nervů. Vzhledem k frekvenci výskytu PNI u nádorů pánevních orgánů, můžeme předpokládat, že tento pacient nebyl výjimkou o obdobný nález bude i u ostatních pánevních malignit: u „metastáz“ karcinomu děložního hrdla do rekta nebo močového měchýře (Badib et al. 1968), karcinomu močového měchýře do prostaty (Mahadevia et al. 1986; Donat et al. 2001) nebo karcinomu rekta do prostaty nebo močového měchýře (Rich et al. 1983).

Zajímavým objevem byla korelace mezi PNI a počtem metastáz v lymfatických uzlinách u karcinomu pankreatu, nikoliv korelace mezi invazí nádoru do krevních nebo lymfatických cév. (Takahashi et al. 1997) Obdobná korelace byla publikována také u karcinomu prostaty (Stone et al. 1998), rekta (Saclarides et al. 1994; Huh et al. 2010) i močového měchýře (Leissner et al. 2003). Vysvětlením by mohlo být perineurální šíření od primárního nádoru podél drobných nervových větévek zasobujících lymfatické uzliny, tak jak bylo pozorováno u karcinomy pankreatu. (Kayahara et al. 2007) Otázkou tedy je, zda se i karcinom prostaty a jiné pánevní nádory mohou šířit podél nervů do lymfatických uzlin, s následným šířením lymfogenní a hematogenní cestou.

2.1.4.2. Paralela mezi nádory malé pánve s perineurálním šířením a endometriózou

Perineurální šíření není výsadou maligních nádorů pánevních orgánů, ale vyskytuje se i u benigních afekcí. Naše skupina popsala 3 případy pacientek s endometriózou (EM) a lumbosakrální plexopatií, které vykazovaly obdobný nález perineurálního šíření na zobrazovacích metodách jako u perineurálního šíření pánevních nádorů. (Sousa et al. 2015a; Capek et al. 2016) Průměrný věk byl 42 let a obdobně jako u nádorových onemocnění, prvním příznakem LSP, podobně jako u nLSP, byla u všech pacientek bolest následovaná hypestezií a slabostí. Výrazným znakem u všech pacientek byla bolest dolní končetiny zhoršující se

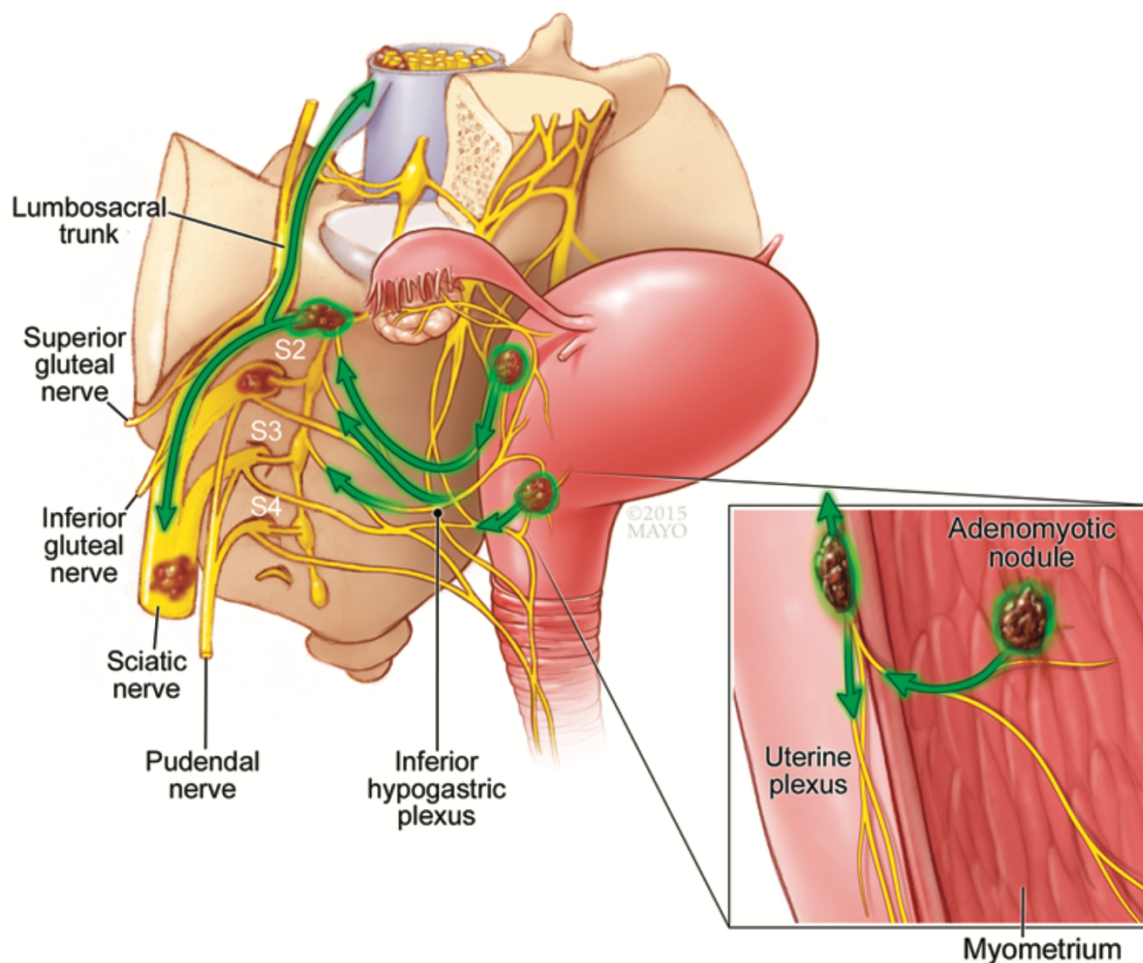
v závislosti na menstruačním cyklu. Elektrofyziologické vyšetření potvrdilo diagnózu LSP a magnetická rezonance byla provedena u všech 3 pacientek. Ve všech případech byl postižený pl. lumbosacralis abnormálně zvětšený a hyperintenzivní na T1- i T2-vážených sekvencích. Nález byl konzistentní s intraneurálními krevními produkty. Postižené nervy se mírně sytili po podání kontrastu. Jedna pacientka podstoupila PET/CT, které ukázalo zvýšenou aktivitu v n. ischiadicus proximálně. U 2 pacientek byla EM pl. lumbosacralis potvrzena biopticky. 2 pacientky podstoupily hormonální léčbu a jedna pacientka podstoupila radikální hysterektomie. Léčebné zákroky vedly k výraznému zlepšení příznaků u všech pacientek.

Klinická prezentace i radiologické nálezy u pacientek s EM n. ischiadicus jsou tedy velmi podobné jako u pacientů s perineurálním šířením nádorů pánevních orgán. Ačkoliv se jedná o nenádorovu afekci, tak podle naší teorie proces začíná infiltrací pl. hypogastrocis inferior a pokračuje propagací podél nn. splanchnici do pl. lumbosacralis a do n. ischiadicus. Velmi zajímavý byl nález EM v pánevních kostech a svalch v obdobných lokalizacích jako u pacientů s perineurálním šířením pánevních malignit. Nabízí se tak otázka, zda i tato ložiska byla způsobena perineurálním šířením.

2.1.4.2.1. Etiopatogeneze

Způsob infiltrace uterinního plexu a pl. hypogastricus inferior nebyl zatím objasněn. Až 90 % pacientek s EM rovněž trpí adenomyózou (Asante and Taylor 2011), tj. invazí endometriálních žláz do děložní stěny. Nejbolestivější forma adenomyózy, tzv. hluboká adenomyóza (deep adenomyotic nodules) vykazuje, podobně jako maligní neurotrofní nádory, vysokou afinitu k autonomním nervům uterinního plexu. (Anaf et al. 2002) Je tedy pravděpodobné, že se endometrium může dále šířit podél uterinního plexu do pl. hypogastricus inferior v lig. cardinale a dále jak bylo popsáno výše. (Obr. 14) Obdobně jako u maligních nádorů s perineurálním šířením, rovněž EM bilaterálně „komunikuje“ s periferními nervy. Přítomnost nervové tkáně podporuje růst EM (Possover et al. 2009; Asante and Taylor 2011) a v opačném směru EM podporuje neurogenезi. (Anaf et al. 2002) Pro pochopení způsobu šíření EM je důležité si uvědomit, že EM je skupina onemocnění s různými projevy a chováním, od velmi benigních forem až po relativně agresivní, které se chováním zásadně neliší od maligních nádorů. Nejagresivnější a nejvíce invazivní je tzv. hluboká infiltrativní endometrióza (deep

infiltrative endometriosis – DIE). DIE je ze všech forem nebolešivější (což může být způsobeno invazí autonomních plexů) (Anaf et al. 2002, 2010), je nejčastěji zodpovědná za postižení pl. lumbosacralis a také představuje nejzákladnější formu pro diagnostiku, jelikož často nemá peritoneální ložiska. (Possover and Chiantera 2007; Possover et al. 2009) popsal korelaci mezi lokalizací pánevního sympatického nervového systému a nejčastějšími lokacemi DIE, což bylo potvrzeno i v dalších studiích. (Chapron et al. 2003, 2012)



Obr. 14 - Ilustrace znázorňující perineurální šíření endometriózy podél plexus hypogastricus inferior do plexus lumbosacralis (v anglickém jazyce). Převzato z (Sousa et al. 2015a)

2.1.4.2.2. Zobrazovací metody

Nález EM periferních nervů na MRI je značně heterogenní a odpovídá kombinaci nespecifického zánětu periferních nervů (zvýšený signál na T2-vážených sekvencích, mírné

sycení po podání kontrastu) a EM, která je charakterizována přítomností krevních komponent a hemosiderinu (převážně hyperintenzivní na T1-vážených sekvencích a značně heterogenní na T2-vážených sekvencích). DIE často způsobuje jizvení a retrakci okolních tkání, což může dále komplikovat interpretaci nálezu na MRI. Obdobně jako u pacientů s PNS lze často vidět abnormálně zesílené struktury obsahující pl. hypogastricus inferior (lig. cardinale). (Sousa et al. 2015a; Capek et al. 2016)

2.1.4.2.3. Přehled publikovaných případů postižení periferních nervů a centrálního nervového systému endometriózou

Přehled literatury (Sousa et al. 2015b) odhalil celkem 356 případů endometriózy periferních nervů, z čehož 33 případů popsalo EM pl. lumbosacralis nebo n. ischiadicus, která byla lokalizována pouze intraneurálně. Žádná z pacientek této skupiny neměla peritoneální ložiska EM, a tudíž perineurální šíření EM, stejně jako u pacientek v naší skupině, je velmi nepravděpodobné. Ačkoliv jsme v naší skupině nezaznamenali případ šíření do centrální nervové soustavy, nelze takovou možnost vyloučit. V takovém případě by pravděpodobně byla EM nalezena v cauda equina nebo conus medullaris a v případě diseminace mozkomíšním mokem by byla lokalizace následných „metastáz“ povrchová. 7 z 10 případů EM v páteřním kanálu opravdu postihovalo cauda equina nebo conus medullaris, 2 ze 3 ložisek EM mozku byly na jeho povrchu.

2.1.5. Limitace

Ačkoliv je perineurální šíření nádorů nejpravděpodobnějším mechanismem postižení pl. lumbosacralis v našem souboru pacientů, je důležité zmínit jiná možná vysvětlení. Nádory se šíří hematogenní cestou i do velmi neobvyklých lokalit a periferní nervy nejsou výjimkou. Šíření lymfogenní cestou je méně obvyklé a vzhledem k absenci lymfatických cév v endoneuriu a paraneuriu podstatně méně pravděpodobné, nicméně nádor může metastazovat lymfogenně do blízkosti periferního nervu s následným perineurálním šířením. 7 pacientů ve skupině 2 nemělo histologické potvrzení perineurálního šíření, a tudíž je možné, že LSP byla způsobena nenádorovým procesem.

2.1.6. Závěr studie

Tato studie popisuje univerzální znaky perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů, kdy dochází k infiltraci autonomních nervových pletení nádorovými buňkami (pl. hypogastricus superior et inferior) s následným růstem podél nn. splachnici do pl. lumbosacralis. Z pl. lumbosacralis se nádory mohou šířit proximálně do spinálních nervů či až intradurálně nebo distálně do periferních nervů jako např. n. ischiadicus nebo n. obturatorius. Perineurální šíření rovněž může vést k rozvoji kostních či svalových metastáz. Prvotní příznak je nejčastěji neuropatická bolest korespondující s rozsahem poškození nervových pletení, následovaná rozvojem parézy a hypestézie. Zobrazovací metody jsou klíčovou komponentou správné diagnózy a postižené nervy vykazují charakteristický nález na magnetické rezonanci. Věříme, že naše práce povede k urychlení správné diagnózy, jelikož riziko stanovení špatné diagnózy je vysoké a vede k nenávratnému poškození.

2.2. STUDIE II - CÍLENÁ FASCIKULÁRNÍ BIOPSIE N. ISCHIADICUS

2.2.1. Výzkumné cíle a hypotézy studie

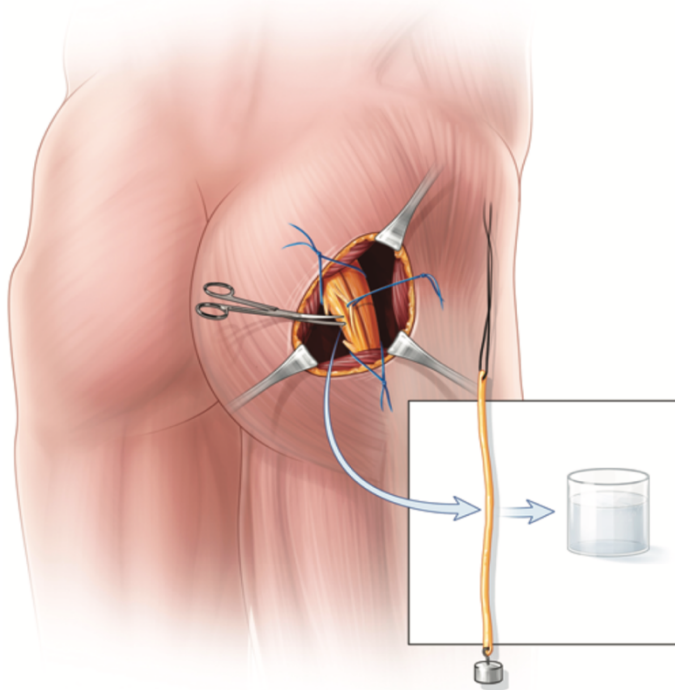
Cílem této studie je krok za krokem popsat operační techniku, shrnout klíčové body indikace a selekce a na souboru pacientů popsat diagnostickou výtěžnost fascikulární biopsie n. ischiadicus, komplikace a omyly.

Hypotéza: Cílená fascikulární biopsie n. ischiadicus je akceptovatelnou diagnostickou procedurou u pacientů s postižením n. ischiadicus nebo pl. lumbosacralis s vysokou diagnostickou výtěžností a s přiměřeným rizikem komplikací.

2.2.2. Materiál a metody studie

2.2.2.1. Popis operační techniky

Pacient je na operačním sále napoložován v leže tak, aby byl n. ischiadicus dobře přístupný i proximálně v oblasti incisura ischiadica major. V celkové anestezii je proveden 6-8 cm dlouhý řez, který při mobilizaci povrchových vrstev umožňuje dostatečnou expozici n. ischiadicus. V případě potřeby je rozvolněn m. gluteus nebo prostor mezi mediální a laterální skupinou hamstringů. V případě expozice n. ischiadicus v incisura ischiadica major doporučujeme zachovat m. piriformis. Pomocí elektrostimulátoru identifikujeme fibulární a tibiální divizi n. ischiadicus a pokusíme se rozpoznat patologicky vypadající a nefunkční fascikly dříve, než přistoupíme k vlastní neurolyze. Vybereme 2 fascikly, které pod mikroskopem mobilizujeme z kmene n. ischiadicus v délce 6-8 cm. (Obr. 15) Pokud jsou dostupné, tak kožní nebo motorické nervy odstupující z n. ischiadicus mohou sloužit jako dodatečný materiál. Každý mobilizovaný fascikl opět testujeme stimulátorem a pokud je odpověď negativní, fascikly resekujeme a odešleme k histopatologickému vyšetření. Pro další vyšetření je vhodné zachovat orientaci resekátu, např. pomocí stehu na jednom konci a závaží na druhém konci. (Dyck and Lofgren 1966) Celý výkon trvá přibližně 45 min a dá se provést v rámci jednodenní chirurgie.



Obr. 15 – Ilustrace znázorňující vlastní fascikulární biopsii n. ischiadicus. Převzato z (Capek et al. 2015a)

2.2.2.2. Metodika selekce pacientů a vyhodnocení

Studie byla provedena se souhlasem etické komise. Retrospektivně jsme zhodnotili institucionální sérii našich pacientů, u nichž byla provedena fascikulární biopsie n. ischiadicus mezi roky 2000 a 2014. Do studie byli zařazeni pouze pacienti, u nichž byla operace provedena transgluteálně nebo ze zadního aspektu stehna. Nebyly zařazeny případy transabdominální biopsie a biopsie ve fossa poplitea či distálněji. Případy nádorových mas, u kterých nebylo zapotřebí fascikulární biopsie, byly vyřazeny. U každého pacienta byla zaznamenána následující data: demografická data, příznaky a fyzikální vyšetření, nález na zobrazovacích metodách, předchozí operace, detaily provedené fascikulární biopsie (přesná lokalizace, délka, počet a vzhled resekovaných fascikulů, intraoperační stimulace), výsledek histopatologie a pooperační průběh a komplikace.

2.2.3. Výsledky studie

2.2.3.1. Klinická charakteristika souhrnu pacientů

V souhrnu byla popsána operace provedena u 112 pacientů (63 mužů a 49 žen). Průměrný věk byl 46.4 let (rozsah 2–85 let, 96 dospělých pacientů a 16 dětí). 42 pacientů (37.5 %) mělo pravostranné příznaky, 35 (31 %) levostranné, 16 oboustranné (14.3 %) a 19 (17 %) pacientů generalizované. Svalová slabost byla přítomna u 110 pacientů (83.9 %), poruchy citlivosti u 94 pacientů (83.9 %) a bolesti vystřelující do dolních končetin u 63 pacientů (56.3 %). Žádný pacient nebyl bez příznaků. Elektrofyzilogické vyšetření ukázalo mononeuropatii n. ischiadicus u 37 pacientů (33 %), polyradikuloneuropatii u 30 pacientů (26.8 %), jednostrannou plexopatii pl. lumbosacralis u 29 (25.9 %), oboustrannou plexopatii pl. lumbosacralis u 12 (10.7 %) a mononeuritis multiplex u 1 pacienta (0.9 %). U jednoho pacienta vyšetření ukázalo pravděpodobně amyotrofickou laterální sklerózu (0.9 %) a u dvou pacientů bylo vyšetření negativní (1.8 %). Nález na MRI byl abnormální u 111 pacientů (99.1 %) a normální u 1 (0.9 %). 22 pacientů podstoupilo PET/CT vyšetření, které ukázalo zvýšenou

aktivitu n. ischiadicus u 5 pacientů (22.7 %). 18 pacientů (16.1 %) podstoupilo předchozí biopsii periferních nervů a jeden pacient podstoupil biopsii cauda equina (0.9 %).

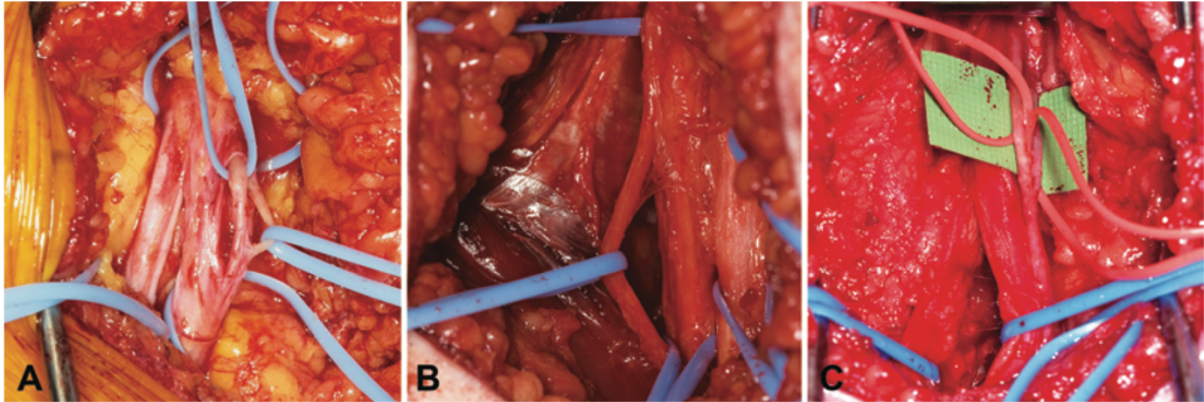
2.2.3.2. Popis vzorků n. ischiadicus

Z celkového počtu 112 biopsií bylo provedeno 58 biopsií levého n. ischiadicus (51.8 %) a 50 (44.6 %) pravého n. ischiadicus, u 3 pacientů (2.7 %) byla provedena biopsie levého n. tibialis a u 1 pacienta (0.9 %) biopsie pravého n. tibialis. U 50 pacientů (44.6 %) byl vzorek odebrán pouze z tibiální divize, z fibulární i tibiální divize u 37 (33 %) a pouze fibulární u 19 (17 %). Tento druh informace nebyl dostupný u 6 pacientů (5.4 %). Perioperační stimulace byla použita u 100 pacientů (u 12 nebyla tato informace dostupná). Z těchto pacientů byla stimulace bez odpovědi u 94 pacientů, u 2 pacientů byly resekovány fascikly s minimální odpovědí a u 2 pacientů vedla stimulace k normální odpovědi. Vzhled byl abnormální u 67 vzorků (59.8 %) a 45 (40.2 %) vzorků nevykazovalo zjevnou patologii. (Obr. 16) V průměru byly odebrány 2 fascikly s průměrnou délkou 7.2 cm.

Biopsie byla diagnostická v 95 případech (84.8 %). Biopsie vedla k diagnóze: chronické zánětlivé demyelinizační mono- nebo polyneuropatie v 39 případech (41 %), perineuriom v 19 případech (20 %), zánětlivé neuropatie dále neurčené v 8 případech (8.4 %), lymfom periferních nervů v 8 případech (8.4 %), amyloidóza v 3 případech (3.2 %) a perineurální šíření karcinomu prostaty v 3 případech (3.2 %). Mezi další diagnózy patří např. choristom, sarkoidóza nebo fibrolipomatózní hamartom.

2.2.3.3. Komplikace

Operace vedla u 8 pacientů (7.1 %) k dočasnému zhoršení bolestí a u jednoho pacienta (0.9 %) k dočasné paréze n. fibularis. Parestézie trvající několik hodin až dnů byly relativně časté a dobře tolerovány, u 3 pacientů vedla ale operace k trvalé hypestézii v distribuci n. fibularis. 2 pacienti s diagnózou neuromuskulárního choristomu rozvinuli v místě biopsie desmoid o 3 a 8 let později, do jaké míry toto bylo následkem operace není jasné.



Obr. 16 – Fotografie pořízené v průběhu operace znázorňující abnormální fascikly n. ischiadicus u pacientů s lymfomem periferních nervů (A), perineurinomem (B) a chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (C). Převzato z (Capek et al. 2015a)

2.2.4. Dílčí diskuse

Biopsie n. ischiadicus je relativně bezpečnou metodou s velkým diagnostickým přínosem. Výsledná vysoká výtěžnost je ale výsledkem spolupráce mezi odborníky se zájmem a zkušeností s onemocněními periferních nervů: neurologů, radiologů, neurochirurgů a patologů. U značné části pacientů, kteří následně podstoupili biopsii, bylo MR vyšetření nejdříve interpretováno jako negativní, což jen podtrhuje složitost klinické prezentace pacientů s onemocněním periferních nervů.

2.2.4.1. Indikace

Hlavní indikací pro biopsii bylo onemocnění neodpovídající na léčbu, v této skupině pacientů je pokračování a eskalace léčby často kontroverzní (např. vysoké dávky kortikosteroidů nebo imunoglobulinová léčba u pacientů s chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatií (CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)). Druhá skupina pacientů byla tvořena pacienty bez uzavřené diagnózy, často po předchozí biopsii nekritických nervů jako např. n. suralis. Rovněž postižení lokalizované do pl. lumbosacralis, pl. brachialis atd. je další varovnou známkou a „negativní“ MR vyšetření by mělo být hodnoceno specialistou za zobrazování periferních nervů. Riziko ze stanovení milné

diagnózy je zřejmé: opožděná léčba a riziko vedlejších účinků nevhodné terapie mimo jiné. Nevhodně vynaložené náklady na léčbu asi není zapotřebí zmiňovat. Ale pečlivé zhodnocení MR vyšetření není samo o sobě dostačující. Je také zapotřebí patologa se zájmem a zkušeností s onemocněními periferních nervů.

2.2.4.2. Riziko versus benefit

Výsledná diagnostická výtěžnost byla v našem souboru pacientů přibližně 85 %, což je více než v jakékoliv jiné studii popisující biopsie periferních nervů. Při vhodné indikaci, lze tedy přeskočit biopsii neritických nervů „naslepo“ a rovnou přistoupit k biopsii n. ischiadicus. I přes nízkou frekvenci komplikací je ale nutné u každého jednotlivého pacienta pečlivě zvážit riziko zásahu do tak důležitého nervu jako je n. ischiadicus. Na základě naší zkušenosti z tohoto souboru pacientů a díky spolupráci s kolegy neurologii specializujícími se na onemocnění periferních nervů, se nám podařilo stanovit diagnostická kritéria pro řadu onemocnění, u kterých v případě typické prezentace biopsii neprovádíme. Mezi tato onemocnění patří perineuriom (Mauermann et al. 2009) nebo chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (Amrami et al. 2008). U 17 pacientů (15.2 %) byla biopsie negativní. Je důležité nezapomenout, že pozitivní biopsie může předpokládanou diagnózu potvrdit – negativní biopsie ji ale nevyloučí. Na základě naší zkušenosti nejen s biopsií n. ischiadicus, ale také s biopsií pl. brachialis, toto platí dvojnásob u pacientů s anamnézou nádorového onemocnění a podezřením na perineurální šíření.

Riziko biopsie n. ischiadicus vychází z několika faktorů: správné indikace k operaci, míry poškození nervu, počtu odebraných fasciкул, znalosti anatomie včetně intraneurálního uspořádání fasciкул, a použití neurostimulátoru při výběru fasciкул. Cílem je odebrat nejmenší počet fasciкул. V případě, že první odeslaný fasciкул vypadá jednoznačně abnormálně, není zapotřebí odebrat více vzorků. Onemocnění pl. lumbosacralis téměř vždy zahrnují bederní nebo sakrální spinální nervy a proximální část n. ischiadicus, biopsie n. ischiadicus je bezpečnější než biopsie spinálních nervů nebo transabdominální biopsie pl. lumbosacralis. Pokud se rozhodneme pro biopsii n. ischiadicus, je v průběhu operace tedy důležitá inspekce a testování neurostimulátorem. V ideálním případě nalezneme jeden či dva abnormálně vypadající fascikly u kterých stimulace nevede k žádné odpovědi. Pokud ale stimulace vede

k motorické odpovědi u všech abnormálně vypadajících fascikulů, v takovém případě doporučuje odebrat vzorek z tibiální části n. ischiadicus spíše než z části fibulární. Vzhledem k velikosti tibiální divize a rozsahu motorické inervace je následný deficit lépe tolerován. Obdobně je s výhodou provést peroperační histologii z prvního fasciklu, pokud je pozitivní, druhý fascikl již není zapotřebí. I přes vysokou výtěžnost cílené biopsie v naší sérii, u 15 % pacientů nebyla operace přínosná. S výhodou by mohlo být peroperační použití ultrazvuku, užití radioizotopových indikátorů jako v případě operací příštítných tělísek nebo pokročilých zobrazovacích metod jako MR traktografie.

2.2.4.3. Předcházení komplikacím

Jak bylo zmíněno výše, na základě naší zkušenosti jsme identifikovali typickou prezentaci skupiny onemocnění, u kterých již biopsii neprovádíme: CIDP, perineuriom, lipomatóza periferních nervů, neurolymfomatóza nebo neuromuskulární choristom. Hlavně při podezření na neuromuskulární choristom doporučujeme se chirurgickým zákrokům vyhnout, jelikož i pouze biopsie vedla později u obou pacientů k rozvoji obtížně léčitelného desmoid nádoru. Cílem biopsie je vybrat „nejvhodnější“ fascikl, což ne vždy znamená nefunkční. Pokročilé intraoperační elektrofyziologické metody jako např. peroperační EMG nebo kondukční studie mohou dále lépe charakterizovat rozsah poškození. Rovněž, jak bylo zmíněno výše, použití pokročilých zobrazovacích metod nebo užití specifických izotopů jako např. ¹¹C-cholin v případě karcinomu prostaty může pomoci výkon lépe „zacílit“. Ačkoliv peroperační ultrazvuk není součástí našeho běžného repertoáru, jednoznačně se jedná o jednoduchý krok, který výkon zásadně neprodlouží a může pomoci s identifikací patologických fascikulů.

2.2.5. Závěr studie

V našem souboru 112 pacientů s fascikulární biopsií n. ischiadicus bylo úspěšně diagnostikováno 85 % pacientů. Trvalé následky byly pozorovány pouze u 2.7 % pacientů. Cílené biopsie periferních nervů vedou k vyšší diagnostické výtěžnosti s přiměřeným rizikem komplikací.

2.3. STUDIE III - MATEMATICKÝ MODEL PERINEURÁLNÍHO ŠÍŘENÍ NÁDORŮ

2.3.1. Výzkumné cíle a hypotézy studie

Cílem této studie je adaptace existujícího matematického modelu gliomu (Neal et al. 2013b, 2013a) na perineurální šíření pánevních nádorů a porovnat progresi onemocnění na zobrazovacích metodách s predikcí generovanou na základě matematického modelu.

Hypotéza: Perineurální nádorové šíření lze modelovat za použití existujících matematických modelů maligních nádorů.

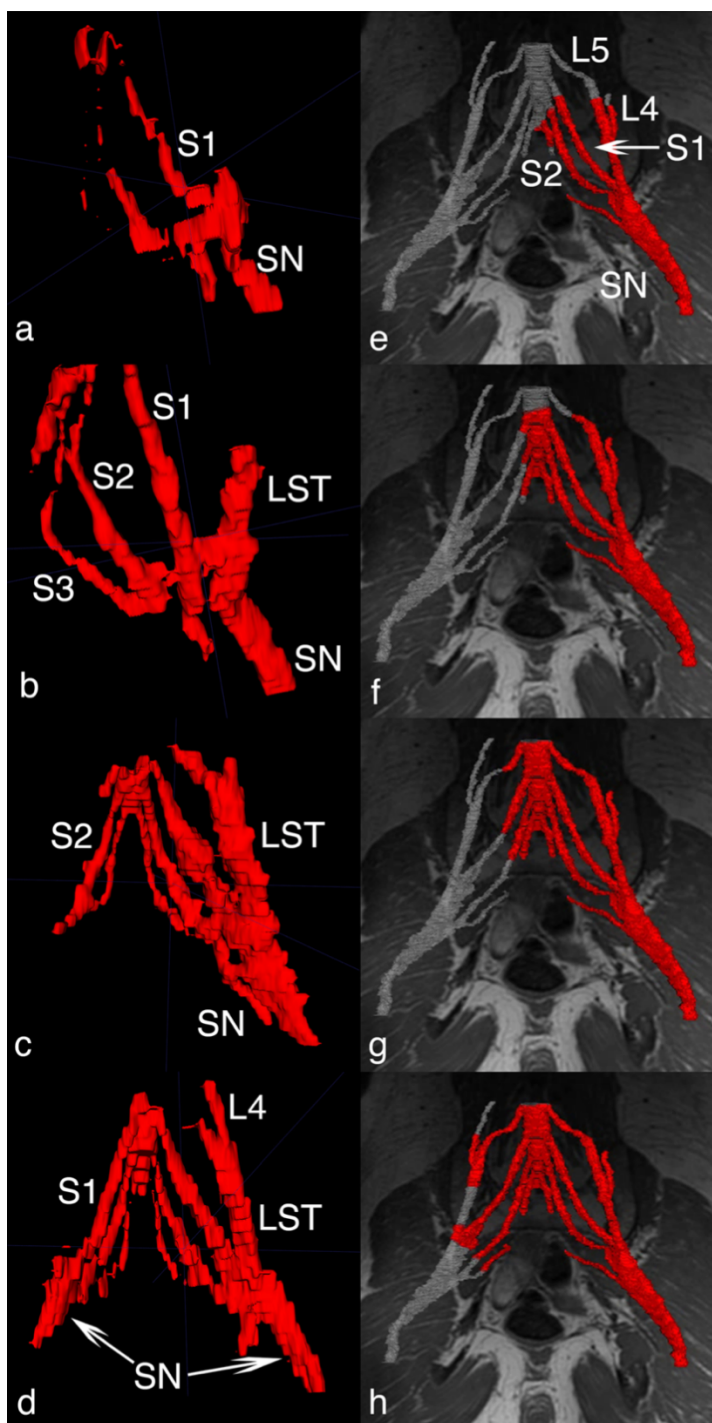
2.3.2. Materiál a metody studie

Náš předpoklad se zakládá na matematickém modelu maligního gliomu (Neal et al. 2013b, 2013a) používající Fisher-Kolmogorovu rovnici. Fisher-Kolmogorova rovnice byla poprvé navržena k popisu šíření genu v populaci. V případě použití pro popsání růstu nádorového bujení je rovnice založena na předpokládané rovnováze mezi růstem (buněčným dělením) a invazivitou (migrací), z čehož je odvozena rychlost šíření nádorů. Detailní popis rovnice a použitých předpokladů je popsán v apendixu příslušné publikace. (Jacobs et al. 2017) Po zajištění souhlasu etické komise jsme ze souboru pacientů s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů vybraly pacienty s minimálně dvěma MR vyšetřeními před léčbou. Průměrná rychlost šíření byla vypočítána (v mm/den) na základě segmentací oblastí nervů zjevně postižených nádorovým bujením (tj. sytící se po podání gadoliniového kontrastu na T1-vážených obrazech). Nádorový růst byl následně modelován na 3D modelu získaném na zdravém dobrovolníkovi.

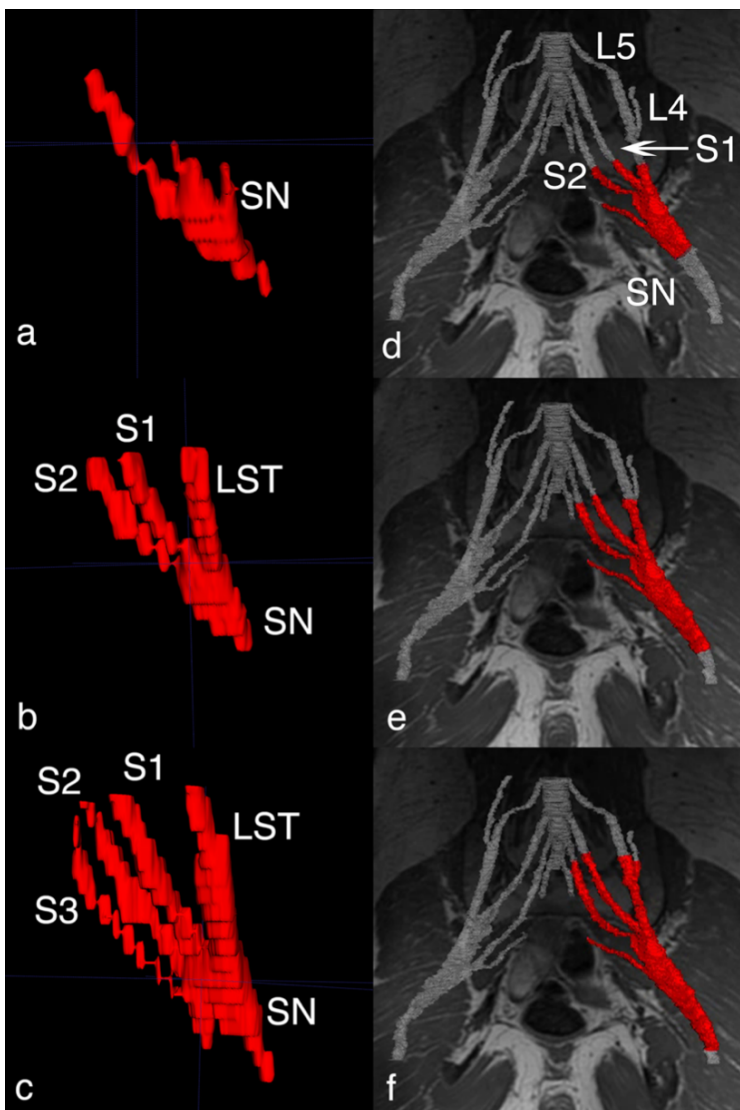
2.3.3. Výsledky studie

Ze souboru pacientů s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů byly vybráni 2 pacienti: 1 pacient s anamnézou karcinomu prostaty měl 4 MR vyšetření před zahájením léčby a 1 pacientka s anamnézou karcinomu děložního hrdla měla 2 MR vyšetření před zahájením léčby. U pacienta 1 byl rozestup mezi MR vyšetřeními 219, 300 a 252 dní. Oblasti pl.

lumbosacralis postižené nádorem byly segmentovány, registrovány a po vzájemném porovnání byla vypočítána průměrná rychlost šíření 5.06 mm/měsíc nebo 60.7 mm/rok. Perineurální šíření bylo následně modelováno a vzniklý 3D model korespondoval s progresí perineurálního šíření na MR vyšetřeních. (Obr. 17). U 2. pacientky byl rozestup mezi MR vyšetřeními 98 a 15 dní. Oblasti pl. lumbosacralis postižené nádorem byly segmentovány, registrovány a po vzájemném porovnání byla vypočítána průměrná rychlost šíření 10.7 mm/měsíc nebo 129 mm/rok. Perineurální šíření bylo následně modelováno a vzniklý 3D model korespondoval s progresí perineurálního šíření na MR vyšetřeních. (Obr. 18).



Obr. 17 – Postižené segmenty pl. lumbosacralis (a-e) u pacienta 1, porovnané s modelovanou progresí v odpovídajících časových intervalech (e-h). (L4 – L4 spinální nerv, L5 – L5 spinální nerv, S1 – S1 spinální nerv, S2 – S2 spinální nerv, S3 – S3 spinální nerv, SN – n. ischiadicus, LST – truncus lumbosacralis). Převzato z (Jacobs et al. 2017)



Obr. 18 - Postižené segmenty pl. lumbosacralis (a-c) u pacientky 2, porovnané s modelovanou progresí v odpovídajících časových intervalech (d-f). (L4 – L4 spinální nerv, L5 – L5 spinální nerv, S1 – S1 spinální nerv, S2 – S2 spinální nerv, S3 – S3 spinální nerv, SN – n. ischiadicus, LST – truncus lumbosacralis). Převzato z (Jacobs et al. 2017)

2.3.4. Dílčí diskuse

Na rozdíl od perineurální invaze u karcinomu prostaty a děložního hrdla, perineurální šíření pánevních nádorů je nová klinicko-patologická jednotka, o které zatím nemáme dostatek informací o prognóze a vhodné léčbě. Obdobně jako primární nádory, perineurálně se šířící nádory představují různorodou skupinu novotvarů s odlišným biologickým chováním.

V budoucnu je naším cílem vytvořit unifikovaný způsob hodnocení odpovědi nádoru na léčbu, obdobně jako u maligních gliomů, který se dá vyjádřit jako „získaný čas – days gained“. (Neal et al. 2013a) U pacienta 1 je k dispozici MR vyšetření provedené 389 dní později, po radiační léčbě. Jelikož radiační terapie zastavila progresi onemocnění, můžeme tedy odpověď vyjádřit jako „389 days gained“. Obdobně jako v případě gliomů, variabilita genotypu i fenotypu mezi jednotlivými nádory ve výsledku povede k individualizované léčbě. V této studii představujeme první matematický model perineurálního šíření, který doufáme poslouží v budoucnu jako základ pro sledování a hodnocení léčebné odpovědi na individuální úrovni.

2.3.5. Limitace

Periferní nervy infiltrované nádorem jsou typicky rovněž ztlustělé, což je parametr, který v našem modelu nebyl zahrnut. Náš model byl založen na segmentaci sytících se částí periferních nervů po podání gadoliniového kontrastu, tj. oblasti s poškozenou hemato-neurální bariérou. U modelu maligního gliomu jsou rovněž reflektovány oblasti se zvýšeným signálem na T2-vážených obrazech. Na základě naší zkušenosti periferní nervy často vykazují obdobné změny daleko za možný rozsah nádorového bujení, což je pravděpodobně způsobeno poškozením intraneurálního transportu, a tudíž změny patrné na T2-vážených sekvencích nebyly v našich výpočtech zahrnuty. „Nukleační“ ložisko našeho modelu bylo stanoveno v místě předpokládaného výstupu autonomních nervů z pl. lumbosacralis. Ačkoliv to nebylo součástí této studie, je teoreticky možné vytvořit reverzní model nádorového růstu, což v případě korelace s naším předpokladem by dále potvrdilo univerzální teorii perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů. Rovněž by bylo v budoucnu s výhodou užítí automatických nebo polo-automatických segmentačních aplikací, jelikož manuální segmentace je velmi časově náročná. Vzhledem ke složité anatomii pl. lumbosacralis, jemných změn na MR a zkušenosti s automatickými segmentačními aplikacemi u mozkových nádorů nebo krvácení do mozku je toto zatím ale velmi nepravděpodobné.

2.3.6. Závěr studie

Na základě výsledku zobrazovacích metod u 2 pacientů s perineurální šířením pánevních orgánů představujeme první matematický model perineurálního šíření, který je odvozen od existující modelu maligního gliomu. Doufáme, že v budoucnu poslouží jako základ pro sledování a hodnocení léčebné odpovědi na individuální úrovni.

3. ZHODNOCENÍ CÍLŮ PRÁCE

Předkládaná disertační práce představuje soubor tří původních výzkumných prací, které se věnují tématu perineurálního šíření pánevních nádorů. Ačkoliv práce zahrnuje tři studie, jedná se o kulminaci 12 publikací na dané téma.

Práce sleduje tři hlavní cíle:

- 1) Podat na souboru pacientů s perineurálním šířením rozličných pánevních nádorů ucelenou teorii perineurálního šíření pánevních nádorů.

V první studii jsme na souboru 17 pacientů představili ucelený přehled klinické prezentace včetně anamnézy, fyzikálního nálezu, nálezu na zobrazovacích metodách a elektrofyziologických vyšetřeních, léčby a průběhu onemocnění. Nervové pleteně malé pánve vymezují anatomické cesty pro perineurální šíření pánevních nádorů a nádory různých pánevních orgánů, které ale sdílejí nervové zásobení, ve výsledku vedou k podobné klinické prezentaci a nálezu na zobrazovacích metodách.

- 2) Na souboru pacientů popsat krok za krokem popsat operační techniku, shrnout klíčové body indikace a selekce, a popsat diagnostickou výtěžnost fascikulární biopsie n. ischiadicus.

Cílená fascikulární biopsie n. ischiadicus je výkonem s vysokou diagnostickou výtěžností a s přiměřeným rizikem komplikací u pacientů s postižením n. ischiadicus nebo pl. lumbosacralis.

- 3) Adaptace matematického modelu maligního gliomu na perineurální šíření pánevních nádorů.

Na základě výsledku zobrazovacích metod u pacientů s perineurálním šířením pánevních orgánů představujeme první matematický model perineurálního šíření. Model se zakládá na Fisher-Kolmogorově rovnici a doufáme, že v budoucnu poslouží jako doplněk běžných

způsobů monitorace léčebné odpovědi a jako základ pro sledování a hodnocení léčebné odpovědi na individuální úrovni.

4. ZÁVĚR PRÁCE

Perineurální šíření nádorů pánevních orgánů je novou klinicko-patologickou jednotkou, kdy dochází k infiltraci autonomních nervových pletení nádorovými buňkami (pl. hypogastricus superior et inferior) s následným růstem podél nn. splachnici do pl. lumbosacralis. Z pl. lumbosacralis se nádory mohou šířit proximálně do spinálních nervů či až intradurálně nebo distálně do periferních nervů jako např. n. ischiadicus nebo n. obturatorius. Perineurální šíření rovněž může vést k rozvoji kostních či svalových metastáz. Prvotní příznak je nejčastěji neuropatická bolest korespondující s rozsahem poškození nervových pletení, následovaná rozvojem parézy a hypestézie. Postižené nervy vykazují charakteristický nález na magnetické rezonanci. Často se stanovení správné diagnózy neobejde bez vzorku tkáně, což v případě postižení pl. lumbosacralis může být vzorek nervové tkáně získané trans-abdominálně z plexu nebo v případě postižení spinálních nervů se může jednat o vzorek vlastního spinálního nervu. Na souboru 112 pacientů s fascikulární biopsií n. ischiadicus ukazujeme, že se jedná o alternativní výkon s vysokou diagnostickou výtěžností s akceptovatelným rizikem komplikací. Ideální léčebný postup u skupiny pacientů s diagnózou perineurálního šíření zatím není stanoven. Na základě výsledku zobrazovacích metod u pacientů s perineurálním jsme představili první matematický model perineurálního šíření, který je odvozen od existujícího modelu maligního gliomu. Doufáme, že v budoucnu poslouží jako základ pro sledování a hodnocení léčebné odpovědi na individuální úrovni.

5. SOUHRN

Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis jsou relativně vzácná a v případech s minimálním nebo neurčitým nálezem na zobrazovacích metodách může být stanovení správné diagnózy velmi zdlouhavé. Naše práce vychází z klinické zkušenosti s neobvyklou skupinou pacientů charakterizovanou nesouhlasem mezi rozsahem neurologického deficitu a nálezem na zobrazovacích metodách, kdy byla neoplázie identifikována jako příčina poškození pl. lumbosacralis až po přímé biopsii nervové tkáně. Věříme, že onemocnění u této skupiny pacientů lze vysvětlit perineurálním šířením nádoru od primárního ložiska podél autonomních nervů do plexus lumbosacralis a dále proximálně do spinálních nervů či intradurálně, nebo naopak distálně do n. ischiadicus. Tato práce popisuje na souboru 17 pacientů s diagnózou perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů charakteristickou anamnézu, fyzikální nález a nález na zobrazovacích metodách. Obdobný nález byl patrný i u pacientek s endometriózou n. ischiadicus. Diagnostika se v těchto případech opírá o nález na zobrazovacích metodách a výsledek biopsie plexus lumbosacralis nebo n. ischiadicus. Tato práce popisuje operační techniku cílené fascikulární biopsie n. ischiadicus a na souboru 117 pacientů s biopsií n. ischiadicus úspěšnost, výsledky a komplikace. Diagnostická výtěžnost byla 84.8 % a frekvence komplikací byla 2.7 %. Pokud je ke stanovení diagnózy nezbytný vzorek tkáně, cílené biopsie periferních nervů vedou k vyšší diagnostické výtěžnosti s přiměřeným rizikem komplikací. Věříme, že naše práce povede k urychlení správné diagnózy, jelikož riziko stanovení špatné diagnózy je vysoké a vede k nenávratnému poškození. Perineurální šíření pánevních nádorů je nová klinicko-patologická jednotka, o které zatím nemáme dostatek informací o prognóze a vhodné léčbě. Na základě výsledku zobrazovacích metod u pacientů s perineurální šířením pánevních orgánů představujeme první matematický model perineurálního šíření. Model se zakládá na Fisher-Kolmogorově rovnici a doufáme, že v budoucnu poslouží jako doplněk běžných způsobů monitorace léčebné odpovědi a jako základ pro sledování a hodnocení léčebné odpovědi na individuální úrovni.

6. SUMMARY

Neoplastic lumbosacral plexopathies are infrequent affections of the lumbosacral plexus. Cases with minimal or non-specific finding on imaging can be particularly puzzling to diagnose. Based on our experience with patients with biopsy-proven neoplastic plexopathy and significant discrepancy between the degree of neurologic deficit and extent of pelvic disease on imaging, we propose that this unusual clinical presentation can be explained by perineural spread from the site of the primary tumor along the visceral autonomous nerves to the lumbosacral plexus and further proximally to the spinal nerves and even intradurally and also distally to the sciatic nerve. On series of 17 patients diagnosed with perineural spread of pelvic malignancy we describe characteristic clinical presentation and imaging finding. In many of these cases a tissue biopsy is necessary to finalize the diagnosis. We describe operative technique of targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and our experience with this procedure. On series of 117 patients, we report the outcome and complications. Diagnostic yield was 84.8% and complication rate was 2.7%. We believe that our experience will lead to improved diagnosis of similar patients as the risk of misdiagnosis is high and leads to irreversible damage. If a tissue sample is needed to conclude the diagnosis, targeted fascicular biopsy does increase the yield at an acceptable complication rate. Perineural spread of pelvic cancer is a new clinical-pathological entity with an unknown natural history or ideal treatment strategy. Based on the imaging finding in these patients we present a first mathematical model of perineural spread, which is based on Fisher-Kolmogorov equation. We believe that our model will lead to future developments, that will allow for treatment response evaluation on an individual basis.

7. LITERATURA

1. Abouzahr MK, Lange DJ, Latov N, Olarte M, Rowland LP, Hays AP, et al. Diagnostic biopsy of the motor nerve to the gracilis muscle. *J Neurosurg.* 1997;87(1):122–4.
2. Agadi JB, Raghav G, Mahadevan A, Shankar SK. Usefulness of superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy. *J Clin Neurosci Official J Neurosurg Soc Australas.* 2012;19(10):1392–6.
3. Agarwal M, Wangaryattawanich P, Rath TJ. Perineural Tumor Spread in Head and Neck Malignancies. *Semin Roentgenol.* 2019;54(3):258–75.
4. Aghion DM, Capek S, Howe BM, Hepel JT, Sambandam S, Oyelese AA, et al. Perineural tumor spread of bladder cancer causing lumbosacral plexopathy: an anatomic explanation. *Acta Neurochir.* 2014;156(12):2331–6.
5. Amit M, Na'ara S, Binenbaum Y, Gil Z. Abstract 2355: Marrow-derived macrophages mediate invasion of pancreatic adenocarcinoma by RET activation. *Tumor Biol.* 2015;2355–2355.
6. Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):399–408.
7. Amrami KK, Felmlee JP, Spinner RJ. MRI of Peripheral Nerves. *Neurosurg Clin N Am.* 2008;19(4):559–72.
8. Anaf V, Nakadi IE, Moor VD, Chapron C, Pistofidis G, Noel J-C. Increased nerve density in deep infiltrating endometriotic nodules. *Gynecol Obstet Inves.* 2010;71(2):112–7.
9. Anaf V, Simon P, Nakadi IE, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1895–900.
10. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: The Role of Neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol.* 2011;73(1):163–82.

11. Ayala GE, Dai H, Ittmann M, Li R, Powell M, Frolov A, et al. Growth and Survival Mechanisms Associated with Perineural Invasion in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2004;64(17):6082–90.
12. Ayala GE, Dai H, Li R, Ittmann M, Thompson TC, Rowley D, et al. Bystin in perineural invasion of prostate cancer. *Prostate.* 2006a;66(3):266–72.
13. Ayala GE, Dai H, Tahir SA, Li R, Timme T, Ittmann M, et al. Stromal Antiapoptotic Paracrine Loop in Perineural Invasion of Prostatic Carcinoma. *Cancer Res.* 2006b;66(10):5159–64.
14. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD, Schmelz M, Frolov A, Chakraborty S, et al. In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interaction: Redefining perineural invasion in prostate cancer. *Prostate.* 2001;49(3):213–23.
15. Baader B, Herrmann M. Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat.* 2003;16(2):119–30.
16. Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Pickren JW. Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix: Influence of treatment on incidence and distribution. *Cancer.* 1968;21(3):434–9.
17. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro-oncology.* 2003;5(2):104–15.
18. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer: A Critical Review. *Int J Radiat Oncol Biology Phys.* 2018;103(5):1109–24.
19. Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: A valid prognostic indicator? *Oral Oncol.* 2009;45(11):936–40.
20. Bartels AL, Zeebregts CJ, Enting RH, Slart RH. Fluorodeoxyglucose and C-Choline positron emission tomography for distinction of metastatic plexopathy and neuritis: a case report. *Cases J.* 2009;2(1):9323.
21. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otolaryngology Rhinology Laryngology.* 1985;94(4 Pt 1):426–7.

22. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138–49.
23. Beets-Tan RGH, Beets GL, Borstlap ACW, Oei TK, Teune TM, Meyenfeldt MF von, et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging.* 2000;25(5):533–41.
24. Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I. Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(5):929–37.
25. Capek S, Amrami KK, Dyck PJB, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and its major branches: rationale and operative technique. *Neurosurg Focus.* 2015a;39(3):E12.
26. Capek S, Amrami KK, Howe BM, Collins MS, Sandroni P, Cheville JC, et al. Sequential imaging of intraneural sciatic nerve endometriosis provides insight into symptoms of cyclical sciatica. *Acta Neurochir.* 2016;158(3):507–12; discussion 512.
27. Capek S, Hébert-Blouin M-N, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging association. *Skeletal Radiol.* 2015b;44(7):1001–9.
28. Capek S, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread of pelvic malignancies to the lumbosacral plexus and beyond: clinical and imaging patterns. *Neurosurg Focus.* 2015c;39(3):E14.
29. Capek S, Howe BM, Froemming AT, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread in pelvic malignancies can be an alternate explanation for pelvic bony metastases rather than hematogenous spread. A report of two cases. *Skeletal Radiol.* 2015d;44(9):1365–70.
30. Capek S, Howe BM, Tracy JA, García JJ, Amrami KK, Spinner RJ. Prostate cancer with perineural spread and dural extension causing bilateral lumbosacral plexopathy: case report. *J Neurosurg.* 2015e;122(4):778–83.
31. Capek S, Sullivan PS, Howe BM, Smyrk TC, Amrami KK, Spinner RJ, et al. Recurrent rectal cancer causing lumbosacral plexopathy with perineural spread to the

- spinal nerves and the sciatic nerve: An anatomic explanation: Perineural Spread in Rectal Cancer. *Clin Anat.* 2014;28(1):136–43.
32. Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Altintas B, Demir IE, Hinz U, et al. Pancreatic Neuropathy and Neuropathic Pain—A Comprehensive Pathomorphological Study of 546 Cases. *Gastroenterology.* 2009;136(1):177-186.e1.
 33. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003;18(1):157–61.
 34. Chapron C, Santulli P, Ziegler D de, Noel J-C, Anaf V, Streuli I, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(3):702–11.
 35. Chen S-H, Zhang B-Y, Zhou B, Zhu C-Z, Sun L-Q, Feng Y-J. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res.* 2019;9(1):1–21.
 36. Cho D-Y, Wang Y-C, Chen J-T. Intradural Metastasis to the Cauda Equina From Carcinoma of the Anus. *Spine.* 1995;20(21):2341–4.
 37. Cui L, Shi Y, Zhang GN. Perineural invasion as a prognostic factor for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):13–9.
 38. Dalmau J, Graus F, Marco M. “Hot and dry foot” as initial manifestation of neoplastic lumbosacral plexopathy. *Neurology.* 1989;39(6):871–871.
 39. DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res.* 2001;61(1):110–7.
 40. Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging.* 2013;13(2):277–97.

41. Donat SM, Genega EM, Herr HW, Reuter VE. Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. *J Urology*. 2001;165(4):1117–20.
42. Dyck PJ, Lofgren EP. Method of fascicular biopsy of human peripheral nerve for electrophysiologic and histologic study. *Mayo Clin Proc*. 1966;41(11):778–84.
43. Evans R, Watson CPN. The Hot Foot Syndrome: Evans' Sign and the Old Way. *Pain Res Management*. 2012;17(1):31–4.
44. Fowler BZ, Crocker IR, Johnstone PAS. Perineural spread of cutaneous malignancy to the brain. *Cancer*. 2005;103(10):2143–53.
45. Gaeta M, Pandolfo I, Russi E, Blandino A, Volta S, Racchiusa S. Pelvic Carcinomatous Neuropathy. *J Comput Assist Tomo*. 1988;12(5):811–6.
46. Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PLR. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro-oncology*. 2010;12(2):212–5.
47. Gierada DS, Erickson SJ. MR imaging of the sacral plexus: abnormal findings. *Am J Roentgenol*. 1993;160(5):1067–71.
48. Howe BM, Amrami KK, Nathan MA, Garcia JJ, Spinner RJ. Perineural spread of cervical cancer to the sciatic nerve. *Skeletal Radiol*. 2013;42(11):1627–31.
49. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or Perineural Invasion May Predict Lymph Node Metastasis in Patients With T1 and T2 Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(7):1074–80.
50. Inman VT, Saunders JM. Referred pain from skeletal structures. *J Nerv Ment Dis*. 1944;99(5):660–7.
51. Jacobs JJ, Capek S, Spinner RJ, Swanson KR. Mathematical model of perineural tumor spread: a pilot study. *Acta Neurochir*. 2017;160(3):655–61.
52. Jaekle KA. Lumbosacral plexopathy in cancer patients. *Neurology*. 1985;35(9):1393–1393.

53. Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol.* 2004;24(4):385–93.
54. Jansson KH, Castillo DG, Morris JW, Boggs ME, Czymmek KJ, Adams EL, et al. Identification of beta-2 as a key cell adhesion molecule in PCa cell neurotropic behavior: a novel ex vivo and biophysical approach. *Plos One.* 2014;9(6):e98408.
55. Johnson RE, Pomeroy TC. Evaluation of therapeutic results in Ewing’s sarcoma. *Am J Roentgenol.* 1975;123(3):583–7.
56. Kalfas F, Scudieri C. Intramedullary metastasis to the cervical spinal cord from malignant pleural mesothelioma: Review of the literature and case reports. *Asian J Neurosurg.* 2020;15(1):70.
57. Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurology Neurosurg Psychiatry.* 2012;84(2):208–12.
58. Kayahara M, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. The Nature of Neural Invasion by Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2007;35(3):218–23.
59. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and Vascular Invasion in Oral Cavity Squamous Carcinoma: Increased Incidence on Re-review of Slides and by Using Immunohistochemical Enhancement. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(3):354–9.
60. LaBan MM, Meerschaert JR, Taylor RS. Electromyographic evidence of inferior gluteal nerve compromise: an early representation of recurrent colorectal carcinoma. *Arch Phys Med Rehab.* 1982;63(1):33–5.
61. Ladha SS, Spinner RJ, Suarez GA, Amrami KK, Dyck PJB. Neoplastic lumbosacral radiculoplexopathy in prostate cancer by direct perineural spread: An unusual entity. *Muscle Nerve.* 2006;34(5):659–65.
62. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic Significance of Vascular and Perineural Invasion in Urothelial Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy. *J Urology.* 2003;169(3):955–60.

63. Li R, Wheeler T, Dai H, Ayala G. Neural cell adhesion molecule is upregulated in nerves with prostate cancer invasion. *Hum Pathol.* 2003;34(5):457–61.
64. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature. *Cancer.* 2009;115(15):3379–91.
65. Liebl F, Demir IE, Rosenberg R, Boldis A, Yildiz E, Kujundzic K, et al. The Severity of Neural Invasion Is Associated with Shortened Survival in Colon Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;19(1):50–61.
66. Mahadevia PS, Koss LG, Tar IJ. Prostatic involvement in bladder cancer: Prostate mapping in 20 cystoprostatectomy specimens. *Cancer.* 1986;58(9):2096–102.
67. Maru N, Ohori M, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of the diameter of perineural invasion in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol.* 2001;32(8):828–33.
68. Mauermann ML, Amrami KK, Kuntz NL, Spinner RJ, Dyck PJ, Bosch EP, et al. Longitudinal study of intraneural perineurioma--a benign, focal hypertrophic neuropathy of youth. *Brain J Neurology.* 2009;132(Pt 8):2265–76.
69. Moalem G, Monsonogo A, Shani Y, Cohen IR, Schwartz M. Differential T cell response in central and peripheral nerve injury: connection with immune privilege. *Faseb J.* 1999;13(10):1207–17.
70. Moonis G, Cunnane MB, Emerick K, Curtin H. Patterns of Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Magn Reson Imaging C.* 2012;20(3):435–46.
71. Murthy NK, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread to the brachial plexus: a focused review of proposed mechanisms and described pathologies. *Acta Neurochir.* 2020;162(12):3179–87.
72. Neal ML, Trister AD, Ahn S, Baldock A, Bridge CA, Guyman L, et al. Response Classification Based on a Minimal Model of Glioblastoma Growth Is Prognostic for Clinical Outcomes and Distinguishes Progression from Pseudoprogression. *Cancer Res.* 2013a;73(10):2976–86.

73. Neal ML, Trister AD, Cloke T, Sodt R, Ahn S, Baldock AL, et al. Discriminating Survival Outcomes in Patients with Glioblastoma Using a Simulation-Based, Patient-Specific Response Metric. *Plos One*. 2013b;8(1):e51951.
74. Oberlin C, Durand S, Belheyar Z, Shafi M, David E, Asfazadourian H. Nerve transfers in brachial plexus palsies. *Chir Main*. 2008;28(1):1–9.
75. Oh SJ. Diagnostic usefulness and limitations of the sural nerve biopsy. *Yonsei Med J*. 1990;31(1):1.
76. Orphanos G, Ioannidis G, Michael M, Kitrou G. Prostate-specific antigen in the cerebrospinal fluid: a marker of local disease. *Medical Oncol Northwood Lond Engl*. 2008;26(2):143–6.
77. Orte C, Lawrenson JG, Finn TM, Reid AR, Allt G. A comparison of blood-brain barrier and blood-nerve barrier endothelial cell markers. *Anat Embryol*. 1999;199(6):509–17.
78. Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsumoto Y, Nakayama T, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Surg Today*. 1999;29(1):16–22.
79. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(6):448–56.
80. Possover M, Chiantera V. Isolated infiltrative endometriosis of the sciatic nerve: a report of three patients. *Fertil Steril*. 2007;87(2):417.e17-417.e19.
81. Possover M, Tersiev P, Angelov DN. Comparative study of the neuropeptide-Y sympathetic nerves in endometriotic involved and noninvolved sacrouterine ligaments in women with pelvic endometriosis. *J Minim Invas Gyn L*. 2009;16(3):340–3.
82. Puffer RC, Marek T, Stone JJ, Raghunathan A, Howe BM, Spinner RJ. Extensive perineural spread of an intrapelvic sciatic malignant peripheral nerve sheath tumor: a case report. *Acta Neurochir*. 2018;160(9):1833–6.

83. Restrepo CE, Spinner RJ, Howe BM, Jentoft ME, Markovic SN, Lachance DH. Perineural spread of malignant melanoma from the mandible to the brachial plexus: case report. *J Neurosurg*. 2015;122(4):784–90.
84. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983;52(7):1317–29.
85. Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):292–301.
86. Rodin AE, Larson DL, Roberts DK. Nature of the perineural space invaded by prostatic carcinoma. *Cancer*. 1967;20(10):1772–9.
87. Ruth A, Schulmeyer FJ, Roesch M, Woertgen C, Brawanski A. Diagnostic and therapeutic value due to suspected diagnosis, long-term complications, and indication for sural nerve biopsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(3):214–7.
88. Saclarides TJ, Bhattacharyya AK, BrittonKuzel C, Szeluga D, Economou SG. Predicting lymph node metastases in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(1):52–7.
89. Schaller B, Merlo A, Kirsch E, Lehmann K, Huber P, Lyrer P, et al. Prostate-specific antigen in the cerebrospinal fluid leads to diagnosis of solitary cauda equina metastasis: a unique case report and review of the literature. *Brit J Cancer*. 1998;77(12):2386–9.
90. Shoja MM, Sharma A, Mirzayan N, Groat C, Watanabe K, Loukas M, et al. Neuroanatomy of the female abdominopelvic region: A review with application to pelvic pain syndromes. *Clin Anat*. 2012;26(1):66–76.
91. Slavin ML, Abramson AL. Squamous cell carcinoma of the pterygopalatine fossa (retroantral space). *J Clin Neuro-ophthal*. 1986;6(4):254–7.
92. Sousa ACS de, Capek S, Howe BM, Jentoft ME, Amrami KK, Spinner RJ. Magnetic resonance imaging evidence for perineural spread of endometriosis to the lumbosacral plexus: report of 2 cases. *Neurosurg Focus*. 2015a;39(3):E15.

93. Sousa ACS, Capek S, Amrami KK, Spinner RJ. Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. *Clin Anat*. 2015b;28(8):1029–38.
94. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urology*. 1998;160(5):1722–6.
95. Takahashi T, Ishikura H, Motohara T, Okushiba S, Dohke M, Katoh H. Perineural invasion by ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 1997;65(3):164–70.
96. Taylor BV, Kimmel DW, Krecke KN, Cascino TL. Magnetic Resonance Imaging in Cancer-Related Lumbosacral Plexopathy. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(9):823–9.
97. Thomas JE, Cascino TL, Earle JD. Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology*. 1985;35(1):1–1.
98. Uchida K, Kobayashi S, Yayama T, Muramatsu J, Kurokawa T, Imamura Y, et al. Metastatic involvement of sacral nerve roots from uterine carcinoma: a case report. *Spine J*. 2008;8(5):849–52.
99. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. The Role of Perineural Space Invasion in the Local Spread of Prostatic Adenocarcinoma. *J Urology*. 1989;142(3):763–8.
100. Vonlaufen A, Joshi S, Qu C, Phillips PA, Xu Z, Parker NR, et al. Pancreatic Stellate Cells: Partners in Crime with Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res*. 2008;68(7):2085–93.
101. Warren S, Harris P, Graves R. Osseous metastasis of carcinoma of the prostate with special reference to the perineural lymphatics. *Arch Pathol*. 1936 Jan 1;22(2):139–60.
102. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg Official J Soc Surg Alimentary Tract*. 2015;19(6):1113–22.
103. Zahalka AH, Frenette PS. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(3):143–57.

8. PŘÍLOHY

8.1. KOMPLETNÍ SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA

Publikace in extenso, které jsou zahrnuty v disertační práci

1. **Capek S**, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread of pelvic malignancies to the lumbosacral plexus and beyond: clinical and imaging patterns. *Neurosurg Focus*. 2015;39(3):E14. IF = 2.891
2. **Capek S**, Amrami KK, Dyck PJB, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and its major branches: rationale and operative technique. *Neurosurg Focus*. 2015;39(3):E12. IF = 2.891
3. Jacobs JJ, **Capek S**, Spinner RJ, Swanson KR. Mathematical model of perineural tumor spread: a pilot study. *Acta Neurochir*. 2017;160(3):655–61. IF = 1.83

Publikace in extenso, se vztahem k disertační práci

4. **Capek S**, Amrami KK, Howe BM, Collins MS, Sandroni P, Cheville JC, et al. Sequential imaging of intraneural sciatic nerve endometriosis provides insight into symptoms of cyclical sciatica. *Acta Neurochir*. 2016;158(3):507–12; discussion 512. IF = 1.83
5. **Capek S**, Krauss WE, Amrami KK, Parisi JE, Spinner RJ. Perineural Spread of Renal Cell Carcinoma: A Case Illustration with a Proposed Anatomic Mechanism and a Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;89:728.e11-728.e17 IF = 1.723
6. Sousa ACS, **Capek S**, Amrami KK, Spinner RJ. Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms. *Clin Anat*. 2015;28(8):1029–38. IF = 1.81
7. Sousa ACS de, **Capek S**, Howe BM, Jentoft ME, Amrami KK, Spinner RJ. Magnetic resonance imaging evidence for perineural spread of endometriosis to the lumbosacral plexus: report of 2 cases. *Neurosurg Focus*. 2015;39(3):E15. IF = 2.891

8. **Capek S**, Howe BM, Froemming AT, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread in pelvic malignancies can be an alternate explanation for pelvic bony metastases rather than hematogenous spread. A report of two cases. *Skeletal Radiol.* 2015;44(9):1365–70. IF = 1.737
9. **Capek S**, Howe BM, Tracy JA, García JJ, Amrami KK, Spinner RJ. Prostate cancer with perineural spread and dural extension causing bilateral lumbosacral plexopathy: case report. *J Neurosurg.* 2015;122(4):778–83. IF = 4.13
10. **Capek S**, Amrami KK, Howe BM, Spinner RJ. Perineural tumor spread to the muscle: An alternative for muscle metastasis? *Clin Anat.* 2014;28(5):560–2. IF = 1.81
11. **Capek S**, Sullivan PS, Howe BM, Smyrk TC, Amrami KK, Spinner RJ, et al. Recurrent rectal cancer causing lumbosacral plexopathy with perineural spread to the spinal nerves and the sciatic nerve: An anatomic explanation: Perineural Spread in Rectal Cancer. *Clin Anat.* 2014;28(1):136–43. IF = 1.81
12. Aghion DM, **Capek S**, Howe BM, Hepel JT, Sambandam S, Oyelese AA, et al. Perineural tumor spread of bladder cancer causing lumbosacral plexopathy: an anatomic explanation. *Acta Neurochir.* 2014;156(12):2331–6. IF = 1.83

Ostatní publikace

13. **Capek S**, Carpenter D, Mattos J, Maggio D, Jane JA, Syed HR. Compressive epidural collection as an unusual complication of FESS for a pediatric mycetoma. *Child's Nerv Syst.* 2021;37(1):311–4. IF = 1.327
14. Rabinovich EP, **Capek S**, Kumar JS, Park MS. Tele-robotics and artificial-intelligence in stroke care. *J Clin Neurosci.* 2020;79:129–32. IF = 1.378
15. Soldozy S, Young S, Kumar JS, **Capek S**, Felbaum DR, Jean WC, et al. A systematic review of endovascular stent-electrode arrays, a minimally invasive approach to brain-machine interfaces. *Neurosurg Focus.* 2020;49(1):E3. IF = 2.891
16. Asuzu DT, Kumar J, **Capek S**, Park MS. Fulminant Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome After Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Stenosis. *World Neurosurg.* 2020;134:423–6. IF = 1.723

17. Murthy NK, Hébert-Blouin M-N, **Capek S**, Prasad NK, Amrami KK, Spinner RJ. Understanding the Pathognomonic Tumefactive Appearance of Neurolymphomatosis: A Unifying Theory of Neurolymphoma. *World Neurosurg.* 2020;141:e490–7. IF = 1.723
18. Kearns KN, Chen C-J, Yagmurlu K, **Capek S**, Buell TJ, Taylor DG, et al. Hemorrhage Risk of Untreated Isolated Cerebral Cavernous Malformations. *World Neurosurg.* 2019;131:e557–61. IF = 1.723
19. Marek T, **Capek S**, Amrami KK, Spinner RJ. Letter to the Editor Regarding “Perineural Spread Along Spinal and Obturator Nerves in Primary Vaginal Carcinoma: A Case Report.” *World Neurosurg.* 2018;118:381–2. IF = 1.723
20. Laumonerie P, **Capek S**, Amrami KK, Dyck PJB, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the brachial plexus: rationale and operative technique. *Neurosurg Focus.* 2017;42(3):E9. IF = 2.891
21. Spinner RJ, **Capek S**. Adapting Findings From Rare Peripheral Nerve Disorders Can Lead to Broad Applications in Neurosurgery. *Neurosurgery.* 2017;64(CN_suppl_1):52–8. 4.605
22. **Capek S**, Spinner RJ. In Reply to “Perineural Spread or Neural Tropism? Discussion of a Paper and Description of an Unusual Case of Cervical Intradural Extramedullary Dumbbell Metastasis from Renal Cell Carcinoma”. *World Neurosurg.* 2017;100:699. IF = 1.723
23. **Capek S**, Amrami KK, Spinner RJ. Gastroesophageal junction carcinoma and brachial plexopathy: An anatomic explanation via perineural spread. *Clin Anat New York N Y.* 2016;29(6):800–3. IF = 1.81
24. **Capek S**, Amrami KK, Howe BM, Salomao DR, Dyck PJB, Spinner RJ. Perineural spread of squamous cell carcinoma: From skin to skin through the brachial plexus. *Clin Neurol Neurosur.* 2015;128:90–3. IF = 1.378
25. **Capek S**, Hébert-Blouin M-N, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging association. *Skeletal Radiol.* 2015;44(7):1001–9. IF = 1.737

26. **Capek S**, Koutlas IG, Strasia RP, Amrami KK, Spinner RJ. An inferior alveolar intraneural cyst: a case example and an anatomical explanation to support the articular theory within cranial nerves. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1433–7. IF = 4.13
27. Prasad NK, **Capek S**, Ruitter GCW de, Amrami KK, Spinner RJ. The subparaneurial compartment: A new concept in the clinicoanatomic classification of peripheral nerve lesions: The Subparaneurial Compartment. *Clin Anat.* 2015;28(7):925–30. IF = 1.81
28. **Capek S**, Tubbs RS, Spinner RJ. Do cutaneous nerves cross the midline?: Do Cutaneous Nerves Cross the Midline? *Clin Anat.* 2014;28(1):96–100. IF = 1.81
29. **Capek S**, Skvor J, Neubertova E, Sames M. Microsurgical resection of symptomatic pineal cysts. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77(1):90-5. IF = 0.355