

Metastatické postihnutie skeletu: ako ho potvrdiť a ako postupovať pri pátraní po primárnom nádore

MUDr. Kristína Križanová, MUDr. Andrea Škripeková

Oddelenie paliatívnej medicíny a klinickej onkológie, NOÚ

Kosti sú najčastejším miestom metastázovania rakoviny: u 70 % pacientov s karcinómom prsníka, u 30 – 40 % pacientov s karcinómom pľúc, obličky, štítnej žľazy, najmenej je gastrointestinálnych karcinómov s metastázami do skeletu (10 %). Bolesť v krížoch sú významnou príčinou morbidít vo vyspelých krajinách, menej ako 1 % z nich je spôsobené metastázovanou malignitou. Vyšetrenie muskuloskeletálnych bolestí si vyžaduje podrobnú anamnézu (úraz, príznaky systémového ochorenia, anamnéza operácií pre nádor) a primerané laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia. Indikácia prehľadných sumačných snímok skeletu, CT vyšetrenia, rádioizotopové vyšetrenia a MRI sa riadi klinickým obrazom (tzv. výstražné signály). Ak sa nenájde žiaden primárny tumor, ktorý by sa dal histologizovať, alebo je jeho histologizácia technicky nemožná, najlepšie je vykonať odber vzorky na histologické vyšetrenie priamo z kosti.

Kľúčové slová: metastázy v skelete, diferenciálna diagnostika, paliatívna starostlivosť.

Skeletal metastatic disease: how to confirm and to proceed in the search for primary tumor

Metastases of many cancer in man are osseous: in 70% of patients with breast cancer, in 30–40% of patients with lung, kidney and thyroid cancer, at least are metastases from gastrointestinal cancers (10%). In developed countries is the major cause of morbidity the low back pain, but only 1% is caused by metastases of cancer. Examination of musculoskeletal pain is based on detailed medical history (accident, symptoms of systemic inflammation, history of surgery for cancer) and on appropriate laboratory and imaging examination. Indications of summary images of skeleton, CT, radiolabelled examination and MRI are governed by the clinical picture (so called warning signals). The best way of the removing a histological specimen is its removing from the bone if it is not possible to find the primary tumor or if it is technically impossible to do it from the primary tumor.

Key words: osseous metastases, differential diagnosis, palliative care.

Paliat. med. liec. boles., 2015; 8(2e): e56–e58

Kosti sú najčastejším miestom metastázovania rakoviny. 70 % pacientov s karcinómom prsníka a prostaty a 30 – 40 % pacientov s karcinómom pľúc, obličky, štítnej žľazy má (podľa postmortálnych štúdií) metastázy v skelete. Každý karcinóm môže metastázovať do skeletu, gastrointestinálne karcinómy zriedkavo (10 %) (1). Mnohopočetný myelóm je primárne ochorením kostnej drene vo väčšine (asi 84 %) prípadov. U 40 % pacientov s mnohopočetným myelómom sa vyskytne v priebehu prvého roku od diagnózy patologická fraktúra. Výskyt patologickej fraktúry zvyšuje riziko smrti týchto pacientov o 20 % (2).

Metastázy v kostiach sa vyskytujú najčastejšie v axiálnej kostre, ktorá u dospelých obsahuje červenú kostnú dreň. Bohaté cievne zásobenie chrbtice, vlastnosti nádorových buniek a extracelulárnej matrix v kostnej dreni na vzniku metastáz v tejto oblasti participujú (3).

Bolesť je prvým príznakom hrozby kostných komplikácií (patologická fraktúra, útlak miechy, hyperkalciémia) pri metastatickom postihnutí skeletu.

Bolesť spôsobuje najmä zvýšený tlak vnútri postihnutej kosti, aktivita zápalových mediátorov sprevádzajúcich prítomnosť nádorového ochorenia v skelete, vznik mikrofraktúr a napínanie periostu. Extraoseálne šírenie metastáz môže infiltrovať alebo komprimovať nervové štruktúry. Patologické fraktúry kosti (diafýzy humeru, femuru, telá stavcov, stavcové oblúky) sú veľmi až kruto bolestivé, vyžadujú si rýchlu operáciu so stabilizáciou kosti a ďalej zhoršujú pohyblivosť chorého. Kompresia miechy úlomkami zboroseného tela stavca býva ireverzibilná vo väčšine prípadov. Je príčinou úplného pripútania pacienta na posteľ a vozík a závislosti od pomoci blízkych alebo cudzích ľudí.

Bolesť v krížoch sú významnou príčinou morbidít vo vyspelých krajinách. Vyše 80 % ľudí zažije v priebehu života bolesť v krížoch (4). Prevalencia je asi 20 %. Menej ako 1 % pacientov v ambulancii praktického lekára má bolesť v krížoch spôsobenú malignitou (3). V ambulancii praktického lekára sa pacienti s bolesťami v krížoch vracajú v 20 – 40 %, ak sa nevyužijú všetky terapeutické možnosti. (4). V našom systéme

zdravotníctva nie je dostatočné prepojenie medzi algeziológom, fyzioterapeutom a psychológom, ktorí by sa mohli podieľať na liečbe bolesti chrbta u ľudí v produktívnom veku.

Rádiologické zobrazovacie metódy

si vyžadujú správnu indikáciu tak ako všetky ostatné spresňujúce vyšetrenia. Ich zaradenie do diagnostického algoritmu sa riadi podrobným anamnestickým a klinickým vyšetrením pacienta s bolesťami chrbta (rýchlosť vzniku, vyžarovanie bolestí, príznaky radikulárneho dráždenia, anamnéza úrazu, celkové príznaky, ako je nechutenstvo, chudnutie a únava, vek nad alebo pod 50 rokov, úľavové polohy a reakcia na doterajšiu liečbu). U mladších pacientov treba zobrať do úvahy aj zaťaženie žiarením, ktoré je pri prehľadnej snímke lumbo-sakrálnej chrbtice v dvoch projekciách 30-krát vyššie ako pri prehľadnej snímke hrudníka (0,6 – 1,1 mSv verus 0,02 – 0,04 mSv). CT vyšetrenie L-S chrbtice ožiari pacienta cca 4,8 mSv (5).

Vykonal sa viaceré randomizované štúdie, ktoré porovnávali výťažnosť prehľadných snímok CT vyšetrenia a MRI pri bolestiach chrbta,

ako aj ich vplyv na výsledky krátkodobej liečby pacientov (3). V týchto štúdiách bol dôraz na dôslednej anamnéze pred začiatkom liečby a pri podozrení na následky úrazu a príznaky systémového ochorenia. U pacientov mladších ako 50 rokov bez anamnézy úrazu a bez príznakov systémového postihnutia nie je potrebné robiť snímky hneď na začiatku vzniku bolesti. Systémové ochorenie možno vylúčiť kvalitnými prehľadnými snímkami a jednoduchými laboratórnymi testami tam, kde sa vysloví takéto podozrenie. Pokročilé diagnostické snímkovanie treba rezervovať pre pacientov, u ktorých je veľmi silné podozrenie na systémové ochorenie vrátane onkologického (3).

Zobrazovacie metódy chrbtice majú svoje klinické interpretačné úskalia: vykonala sa priezová štúdia asymptomatických pacientov starších ako 60 rokov, ktorí sa podrobili MRI chrbtice. U 36 % sa zistila herniácia platničky, u 21 % spinálna stenóza a u 90 % pacientov degenerácia alebo vyklenovanie platničky (6). Ak sa nález pacientovi interpretuje ako abnormálny, môže byť príčinou jatrogenizácie.

Prehľadná snímka v dvoch projekciách má význam pri posudzovaní prítomnosti degeneratívnych zmien, a najmä ak je potrebné vylúčiť úrazové zmeny chrbtice. Niekedy pomáha aj dynamické zobrazenie častí chrbtice (5).

Prednosťou **CT vyšetrenia** je jeho relatívna dostupnosť, rýchlosť vyšetrenia a vynikajúce znázornenie kostných štruktúr. Jeho nevýhodou je horšie znázornenie mäkkých tkanív oproti MRI a vysoká dávka žiarenia, hoci s príchodom novších prístrojov sa aj tá znižuje. Niekedy sa dá vyhnúť aj podaniu kontrastnej látky. Vždy je potrebné konzultovať rádiológa ohľadne najlepšej voľby v zobrazovacích modalitách (5).

Pri náhlom vzniku bolesti chrbta a hlavne s varovnými príznakmi (tabuľka) – ak sa súčasne dá vylúčiť úraz ako ich príčina – je potrebné vylúčiť iné príčiny, ako je herniácia medzistavcovej platničky, osteoporotická fraktúra, zápalové procesy alebo kostné metastázy. Pri chronických bolestiach chrbta je potrebné **vyšetrenie magnetickou rezonanciou** (MRI) chrbtice zvažovať aj podľa dostupnosti vyšetrenia, aj podľa predstavy, čo nové by toto vyšetrenie mohlo priniesť. Týka sa to hlavne situácií, keď medikamentózna a rehabilitačná liečba nevedie k efektu (6).

MRI má pri bolestiach chrbtice veľkú hodnotu. Nezatažuje pacienta žiarením, zobrazuje vynikajúco všetky mäkké tkanivá vrátane kostnej drene, nervov a nervových pletení, a je po konvenčnom zobrazení prvou modalitou, o ktorej sa uvažuje. Dá sa cielene **doplniť CT vyšetrením**

alebo SPECT (single-photon emission computerized tomography).

Pri pátraní po príčine metastatického postihnutia kostí vychádzame hlavne zo štatistickej pravdepodobnosti, ktoré primárne zhubné nádory najčastejšie metastázujú do kostí.

Karcinóm prostaty u mužov nad 50 rokov je na 2. mieste v príčine smrti na rakovinu. Bunky karcinómu prostaty majú veľkú afinitu k usídleniu v hematopoetickej – červenej kostnej dreni axiálnej kostry. Až 80 % chorých má metastatické postihnutie skeletu. Hodnota prostatického špecifického antigénu PSA (> 100 ng/ml) a Gleason skóre (≥ 7) sú najsilnejšími prognostickými indikátormi vzniku metastáz v kostiach. Neplatí to len pri dediferencovaných karcinómoch prostaty, pri ktorých je nutné vykonať diagnostické vyšetrenie na prítomnosť kostných metastáz aj pri nízkej hodnote PSA v sére (7). Desiatky rokov sa považovalo **scintigrafické vyšetrenie kostí** s ^{99m}Tc značeným metylén dimetylfosfonátom technécia za štandardné prvé vyšetrenie pri podozrení na kostné metastázy. Má pomerne vysokú senzitivitu (62 – 89 %), ale nízku špecificitu. Na niektorých pracoviskách sa dopĺňa vyšetrením SPECT na vybrané skupiny skeletu prípadne SPECT/CT. Vždy sa však ako definitívne vyšetrenie robí – aj v štúdiách – vyšetrenie MRI.

Metabolické zobrazenie prostredníctvom **pozitrónovej emisnej tomografie** fluorodeoxyglukózou značkovanou ^{18}F sa stalo spolu s CT vyšetrením základnou modalitou pri zisťovaní metastatického postihnutia všetkých orgánových systémov vrátane kostí. Pri karcinóme prostaty má však minimálne uplatnenie, pretože kostné metastázy nevedú k výraznejšiemu vychytávaniu ^{18}F -FDG a fúzané skeny sú menej výpovedné ako vyšetrenie MRI. Sľubným sa stáva ^{18}F -NaF, keď má fúzaný sken PET/CT vysokú senzitivitu aj špecificitu a 100 % pozitívnu aj negatívnu prediktívnu hodnotu (7). Ďalšie štúdie na spresnenie detekcie metastázy karcinómu prostaty sa venujú rádioaktívne značenému cholínu a acetátu, pri ktorom sa využíva rádioaktívny ^{11}C a ^{18}F .

CT vyšetrenie muskuloskeletálnych tkanív nie je skríningovým vyšetrením pri podozrení na metastatické poškodenie skeletu. Vykonáva sa, ak je potrebné potvrdiť alebo vyvrátiť podozrenie z pozitívneho nálezu pri kostnej scintigrafii a pri negatívnych sumačných snímkach skeletu (7).

Zobrazenie skeletu prostredníctvom MRI je najcitlivejšie pri detekcii kostných metastáz u onkologických pacientov. Pri karcinóme prostaty má prioritu preto, že zobrazí aj malé ložiská metastáz v hematopoetickej časti kostí, kým

Tabuľka. Výstražné signály pri bolestiach chrbta (podľa 5)

- radikulopatia
- neurologické výpadky, zhoršovanie neurologickej symptomatológie
- poruchy močenia a defekácie, „sedlová“ porucha citlivosti až anestézia
- akútne alebo chronické bolesti rezistentné na primeranú liečbu
- vek pod 17 alebo nad 50 rokov
- užívanie kortikoidov
- konštantné bolesti, ktoré sa nezmierujú v pokoji ani v noci
- nechcená strata hmotnosti, nechutenstvo, únava
- malignita v anamnéze
- horúčky, vysoké zápalové parametre
- intravenózne užívanie drog
- úraz, u starých ľudí aj minimálny

ešte nie sú tak výrazne aktivované osteoblasty (7). Najcitlivejším vyšetrením je MRI axiálneho skeletu. Ako skríningové vyšetrenie je však stále príliš drahé.

Karcinóm prsníka metastázuje najčastejšie do skeletu, pľúc a pečene, okrem toho aj lokoregionálne. 20 % pacientok má iniciálne len kostné metastázy. Bolesti najmä v chrbtici a vo váhonosnom skelete bývajú prvým príznakom (8). Nepovažuje sa t. č. za indikované vykonávať pravidelne scintigrafické vyšetrenie kostí s ^{99m}Tc pre prípadné včasné zistenie metastatického postihnutia. Zatažuje pacientky radiáciou, nie je dostatočne senzitívne a nepredlžuje prežívanie pacientok.

Karcinóm neznámeho pôvodu (carcinoma of unknown origin, CUP) je v desiatke najčastejších diagnostikovaných karcinómov na svete (3 – 5 %). Nazveme ho tak vtedy, keď sa biopsky potvrdí epitelová malignita a ani najpodrobnejším vyšetrením sa nezistí, z ktorého orgánu pochádza primárny karcinóm. Metastatické ochorenie sa nájde najčastejšie v lymfatických uzlinách rôznych skupín (takmer u všetkých pacientov), ďalej v pľúcach, v pečeni a v kostiach (9). Medián prežitia pacientov s CUP v mesiacoch závisí od lokalizácie metastáz: 4 mesiace pri pľúcnych, iných gastrointestinálnych a pri mozgových metastázach, 2 mesiace pri hepatálnych a 3 mesiace pri kostných metastázach. Predpokladá sa, že primárny nádor mohol byť zlikvidovaný imunologickým dohľadom, ale metastázy zmenili fenotyp a vyhli sa mu. Pečeň sa považuje za hlavný „imunosupresívny orgán“ (9). Prežívanie pacientov s metastázami CUP je pri všetkých lokalizáciách vrátane kostí horšie ako pri známych primárnych karcinómoch metastázovaných do týchto lokalít (9).

Z hľadiska diferenciálnej diagnostiky príčiny metastatického postihnutia skeletu, pri nezná-

mom primárnom ložisku nemožno dostatočne zdôrazniť nutnosť vykonať **histologické vyšetrenie najprístupnejšej kostnej štruktúry** odobrať histologickej vzorky tak, aby sa získalo dostatočné množstvo materiálu na vyšetrenie. Podobne je to aj vtedy, keď nájdeme pravdepodobný primárny malígny tumor, ale je technicky horšie prístupný histologizácii ako ložisko kostných metastáz. Vyšetrenie sérových hladín tzv. nádorových markerov nemusí vôbec vypovedať o smerovaní diferenciálnej diagnostiky (10), napriek tomu ho vykonávame s nádejou, že nás nasmeruje k pravdepodobnej diagnóze. Vysokodediferencované karcinómy nemusia vôbec zvyšovať hladinu tzv. nádorových markerov v sére.

Podrobnosťami **mikroskopického a imunohistochemického vyšetrenia vzorky metastatického tkaniva** sa veľmi zrozumiteľne a názorne zaoberá práca (11). Vykonáva sa aj analýza cytogenetických abnormalít, ktoré, ak sú prítomné, môžu byť špecifické pre niektoré malígne nádory (11). Do popredia sa dostáva najmä molekulová diagnostika zameraná na génovú expresiu. Našli sa tzv. génové signatúry pre jednotlivé tkanivá a aj pre malígne nádory z nich odvodené. Zatiaľ však tieto molekulové vyšetrenia nemožno používať v USA ani v Európe na diferenciálnu diagnostiku CUP. Ich cena je veľmi vysoká a zatiaľ sa nedokázalo, že by z tohto vyšetrenia profitovali pacienti s CUP zlepšením prognózy quoad vitam.

Základným vyšetrením v pátraní po primárnom nádore je **CT vyšetrenie hrudníka, brucha a malej panvy** s podaním kontrastnej látky intravenózne, podľa možnosti aj podanie vodnej kontrastnej látky perorálne a vodného rektálneho nálevu po príslušnej príprave. Keďže

ide v našom článku o diferenciálnu diagnostiku kostných metastáz, vždy pátrame po najčastejších nádoroch, ktoré metastázujú do skeletu, tak ako sme o tom písali vyššie. Podľa lokalizácie, eventuálne lymfadenopatie je indikovaná bilaterálna mamografia, bronchoskopia, bioptické vyšetrenie prostaty, prípadne aj iné vyšetrenia, ak to stav pacienta dovoľuje. Vzhľadom na nepriaznivú prognózu ochorenia je potrebné vykonať diferenciálnu diagnostiku rýchlo a čo najmenej náročne pre ťažko chorého pacienta. **PET/CT vyšetrenie** je tiež vhodné, ale väčšinou v prípadoch CUP nie je výraznejším prínosom ako CT vyšetrenie samotné.

Záver

Metastatické nádorové ochorenie je – až na výnimky – nevyliciteľné. Podobne je to však aj s inými chronickými nevyliciteľnými ochoreniami (kardiálne, hepatálne, renálne, mentálne zlyhávania). Modernými protinádorovými liečebnými postupmi je však možné pri mnohých pokročilých nádorových ochoreniach výrazne zlepšiť kvalitu života s ochorením a významne predĺžiť život. Pri niektorých to možné nie je, ale vždy je možné liečiť bolesti a iné klinické príznaky a pridať zmysluplný život do zostávajúcich dní. Kostné metastázy – ak nedôjde k útlaku miechy, k patologickej fraktúre – sa dajú protinádorovou a antiresorpčnou liečbou významne ovplyvniť, a tým sa zachová u pacientov možnosť pohybu a sebestačnosť. Na podávanie protinádorovej liečby (rádioterapia, chemoterapia, hormonálna liečba) je nevyhnutnosťou rýchla histologická diagnostika nádorového ochorenia. Prognóza je lepšia, ak je kostných metastáz málo, ak nie sú spojené s metastázovaním do iných systémov a ak zistíme primárne nádorové ložisko.

Literatúra

1. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Suppl):6243–6249.
2. Roodman GD. Bone Disease and Its Management in Multiple Myeloma. *ASCO 2011 Educational Book, ASCO.* 2011: 316–319.
3. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic Evaluation of Low Back Pain with Emphasis on Imaging. *Ann Intern Med.* 2002;137:586–597.
4. Hill JC, Whitehurst DGT, Lewis M, Bryan S, Dunn KM, Foster NE, Konstantinou K, Main CJ, Mason E, Somerville S, Sowden G, Vohora K, Hay EM. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STaRT Back): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:1560–71.
5. Winklhofer S, Andreisek G. Bildgebung bei Rückenschmerzen. *Therapeutische Umschau.* 2013;70(9):529–536.
6. Chou R, Qaseem A, Owens DK, Shekelle P. For the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic Imaging for Low Back Pain: Advice for High-Value Health Care From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011;154:181–189.
7. Tombal B, Lecouvet F. Modern Detection of Prostate Cancer's Bone Metastasis: Is the Bone Scan Era Over? *Advances in Urology.* 2012:1–8.
8. *Prognosis in Advanced Cancer.* Edited by Glare P, Christakis NA. Oxford University Press; 2008: 269–283.
9. Riihimäki M, Thomsen H, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K. Comparison of survival of patients with metastases from known versus unknown primaries: survival in metastatic cancer. *BMC Cancer.* 2013;13(36):1–8.
10. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Iwase T, Ogata E. Post-operative breast cancer patients diagnosed with skeletal metastasis without bone pain had fewer skeletal-related events and deaths than those with bone pain. *BMC Cancer.* 2010;10:423–434.
11. Kajo K. Úloha patológa v diagnostike nádorov z neznámeho primárneho ložiska. *Onkológia (Bratisl.).* 2013;8(4):210–215.
12. Talreja DB. Importance of antiresorptive therapies for patients with bone metastases from solid tumors. *Cancer Management and Research.* 2012;4:288–297.

MUDr. Kristína Križanová
Oddelenie paliatívnej medicíny
a klinickej onkológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
kristina.krizanova@nou.sk

