

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Perineurální šíření pánevních nádorů
mechanismus a diagnostika

Perineural spread of pelvic tumors
mechanism and diagnosis

Štěpán Čapek

Charlottesville, 2021

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Neurovědy na Neurochirurgické klinice Masarykovy Nemocnice v Ústí nad Labem.

Školitel: prof. MUDr. Martin Sameš, CSc.

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Neurovědy
dne v od
hod. Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Děkan fakulty: prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

OBSAH

TEORETICKÁ ČÁST	6
Úvod	6
Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis.....	6
Perineurální šíření nádorů	6
Diagnostika.....	7
Perineurální šíření pánevních nádorů	7
Karcinom prostaty	8
Karcinom močového měchýře, rekta a děložního hrdla.....	10
Klinický dopad perineurálního šíření	13
Cíle práce	14
VÝSLEDKOVÁ ČÁST	15
Studie I – Perineurální šíření pánevních nádorů	15
Výzkumné cíle a hypotézy studie	15
Materiál a metody studie.....	15
Výsledky studie.....	15
Skupina 1 – Pacienti s biopticky potvrzeným perineurálním šířením.....	15
Skupina 2 – Pacienti s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů bez bioptického potvrzení ..	16
Dílčí diskuse.....	17
Závěr studie.....	21
Studie II - Cílená fascikulární biopsie n. ischiadicus	22
Výzkumné cíle a hypotézy studie	22
Materiál a metody studie.....	22
Výsledky studie.....	22
Dílčí diskuse.....	23
Závěr studie.....	24
Studie III - Matematický model perineurálního šíření nádorů	25
Výzkumné cíle a hypotézy studie	25
Materiál a metody studie.....	25
Výsledky studie.....	25
Dílčí diskuse.....	27
Závěr studie.....	28
ZÁVĚR PRÁCE	29
LITERATURA	30
PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORA	33

ABSTRAKT

Perineurální šíření pánevních nádorů: mechanismus a diagnostika

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.

ABSTRACT

Perineural spread of pelvic tumours: mechanism and diagnosis

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.

TEORETICKÁ ČÁST

Úvod

Nádorová onemocnění plexus lumbosacralis

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. Mezi primární maligní nádory pak patří vzácný maligní nádor pochvy periferního nervu nebo primární lymfom periferních nervů. Epidemiologie primárních 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 (Jaekle 2004), u podskupiny pánevních nádorů bude ale pravděpodobně vyšší a nejčastěji je způsobeno přímou invazí pl. lumbosacralis z lokálně pokročilého nádoru.

Perineurální šíření nádorů

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. Podkladem PNS je perineurální invaze (PNI), tj. invaze periferních nervů nádorovými buňkami. Např. u karcinomu pankreatu nebo prostaty, je perineurální invaze primární způsob progresu a šíření do okolních struktur. 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. Liebig et al. (Liebig et al. 2009) definuje PNI jako nález nádorových buněk v jakékoliv 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 jakékoliv 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.

Diagnostika

Základním vyšetřením je magnetická rezonance (MR). T1-vážené sekvence bez podání kontrastu a bez potlačení tuku dobře ukazuje anatomické poměry a umožňuje rychlou orientaci. 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.

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.

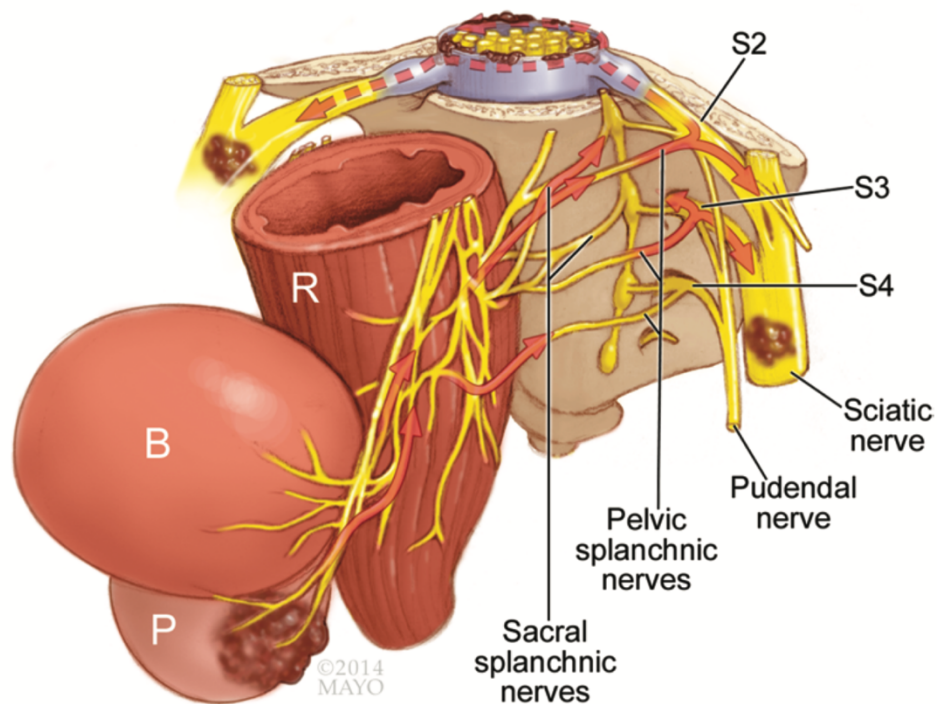
Ačkoliv se diagnostika onemocnění periferních nervů se opírá o anamnézu, fyzikální vyšetření, elektrofyziologická vyšetření a zobrazovací metody, ve značné části případů se neobejde bez vyšetření vzorku tkáně. (Oberlin et al. 2008) ukázal, že i z plně funkčních smíšených nervů lze odebrat jeden nebo 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.

Perineurální šíření pánevních nádorů

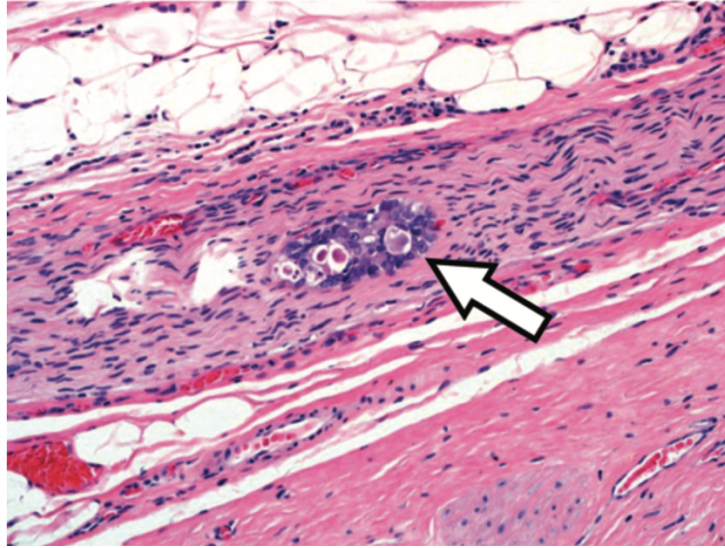
Naše práce vychází z klinické zkušenosti s neobvyklou skupinou pacientů, která je charakterizována rozparem mezi rozsahem neurologického deficitu a minimálním nálezem na zobrazovacích metodách. Na rozdíl od běžného pojetí nádorového poškození pl. lumbosacralis (nLSP) v literatuře, žádný z našich pacientů 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.

Karcinom prostaty

První pacient, u kterého bylo popsáno PNS jako primární mechanismus nLSP byl pacient s karcinomem prostaty. (Ladha et al. 2006) popsal perineurální šíření karcinomu prostaty podél pl. lumbosacralis u 60letého muž, který byl sledován 8 let pro bolesti levé dolní končetiny. 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. Velmi zajímavý byl případ 64letého pacienta s bilaterální postižením 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.) Pacient podstoupil cílenou fascikulární biopsii tibiální divize n. ischiadicus sin., která potvrdila perineurální šíření karcinomu prostaty. (Obr 2)



Obr 1 – Ilustrace znázorňující předpokládaný mechanismus perineurálního šíření karcinomu prostaty od primárního ložiska skrze pl. hypogastricus inferior a nn. splachnici 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. splachnici sacrales; pelvic splanchnic nerves – nn. splachnic pelvici; pudendal nerve – n. pudendus; sciatic nerve – n. ischiadicus) Převzato z (Capek et al. 2015c)

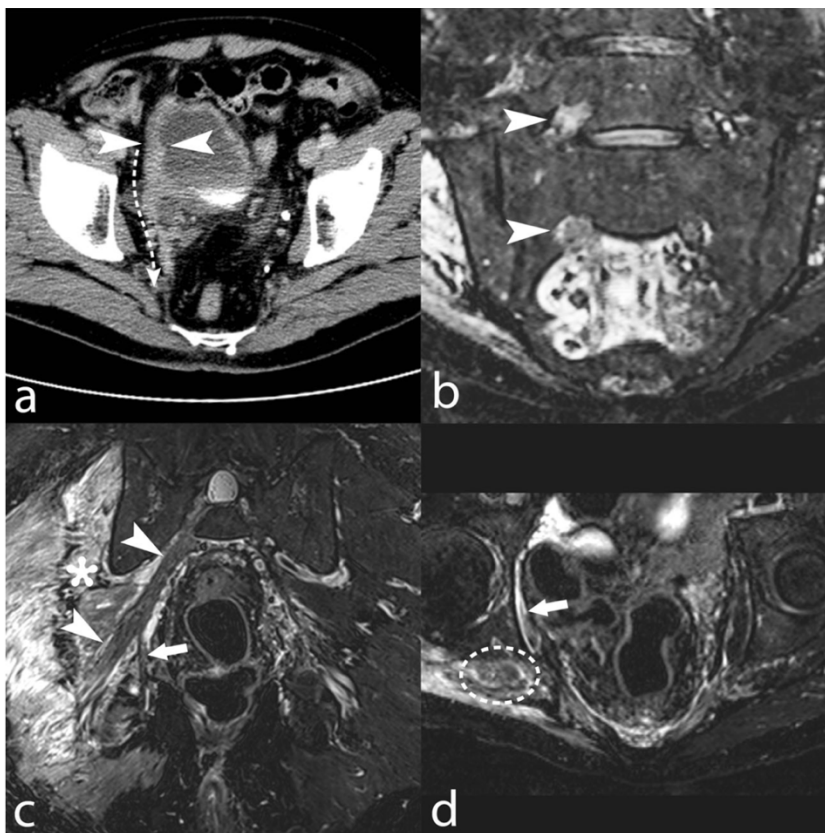


Obr. 2 - Mikrofotografie histopatologického preparátu znázorňující podélný řez n. ischiadicus s invazí endoneuria (šipka) buňkami karcinomu prostaty. (Hematoxylin-eosin, zvětšení x100)
Převzato z (Capek et al. 2015c)

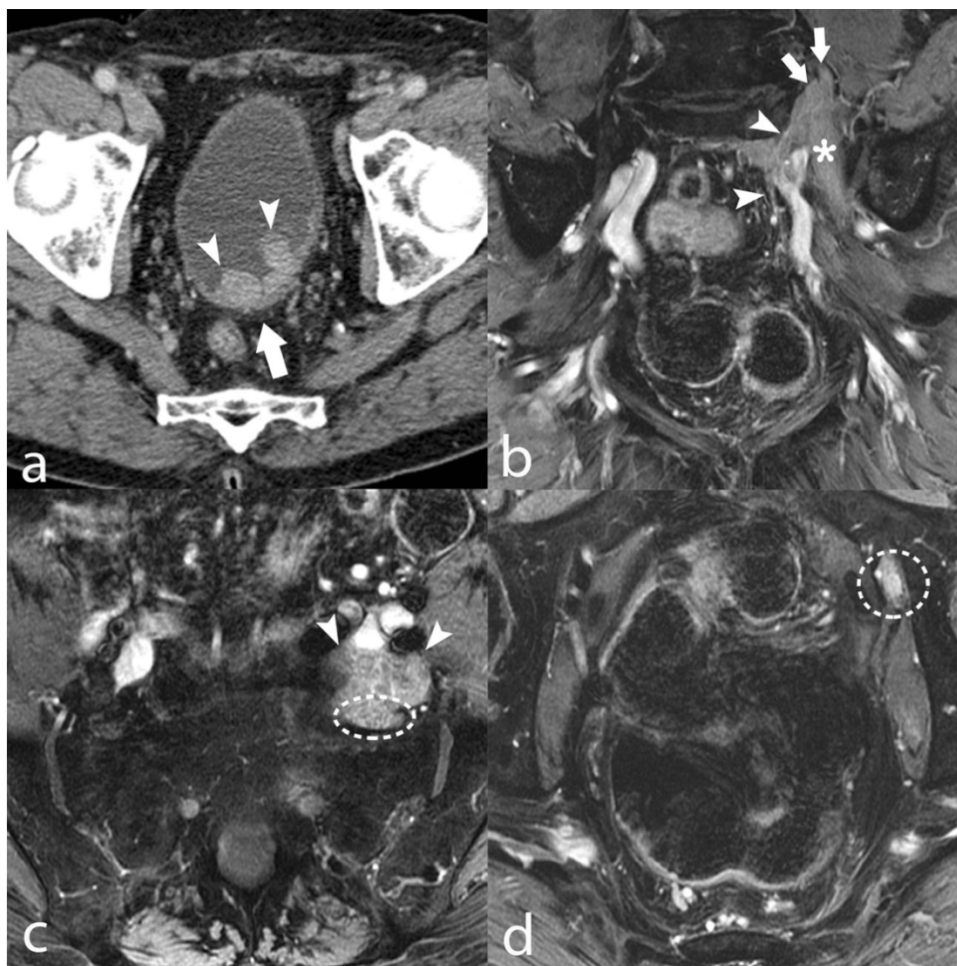
Karcinom močového měchýře, rekta a děložního hrdla

První pacient diagnostikován s perineurálním šířením karcinomu močového měchýře byl 71letý muž s anamnézou T3bN0M0 uroteliálního karcinomu laterální stěny močového měchýře, který (Aghion et al. 2014) 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. 3) Druhý pacient byl 83letý muž s anamnézou karcinomu zadní stěny močového měchýře. O 4 roky později pacient rozvinul bolesti zad a parézu levé dolní končetiny. 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. 4). Biopsie v obou případech potvrdila perineurální šíření uroteliálního karcinomu. Obdobně, 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) a i karcinomu děložního hrdla byla naše skupina schopná identifikovat

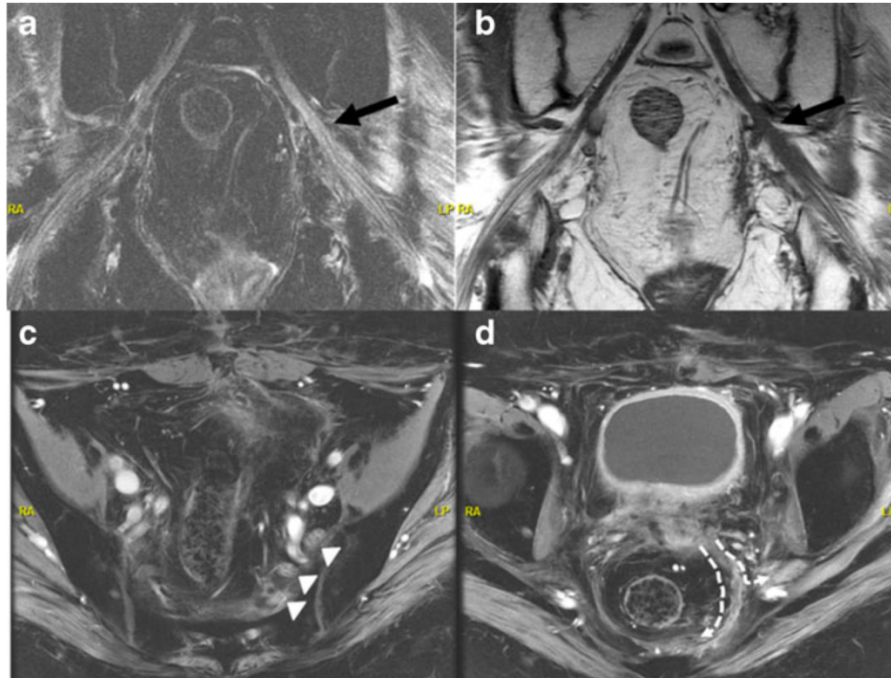
61letou pacientku s biopticky potvrzeným PNS do a podél pl. lumbosacralis. (Obr. 5) (Howe et al. 2013)



Obr. 3 – 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. splachnici 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). Hýžďové svaly (c, asterisk) stejně jako m. obturatorius internus (d, šipka) vykazují známky chronické denervace. Převzato z (Aghion et al. 2014)



Obr. 4 – 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 koronální (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)



Obr. 5 – 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 ztlustění a výrazné fascikulární sycení pl. lumbosacralis nalevo; asymetrické zesílení a sycení po podání kontrastu mezirekta 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)

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 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.

U maligních nádorů může pomoci se stanovením prognózy a monitorování léčebné odpovědi matematické modelování nádorového procesu. 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.

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 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.

VÝSLEDKOVÁ ČÁST

Studie I – Perineurální šíření pánevních nádorů

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.

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.

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. 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.

Výsledky studie

Skupina 1 – Pacienti s biopsicky potvrzeným perineurálním šířením

10 pacientů 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). 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 rutinní kontrolní MR.

Charakteristické známky perineurálního postižení pl. lumbosacralis byly nalezeny u všech pacientů. 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.

Biopsie byla provedena u všech pacientů a ve všech případech potvrdila perineurální šíření daného nádoru.

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.

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

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). 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).

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

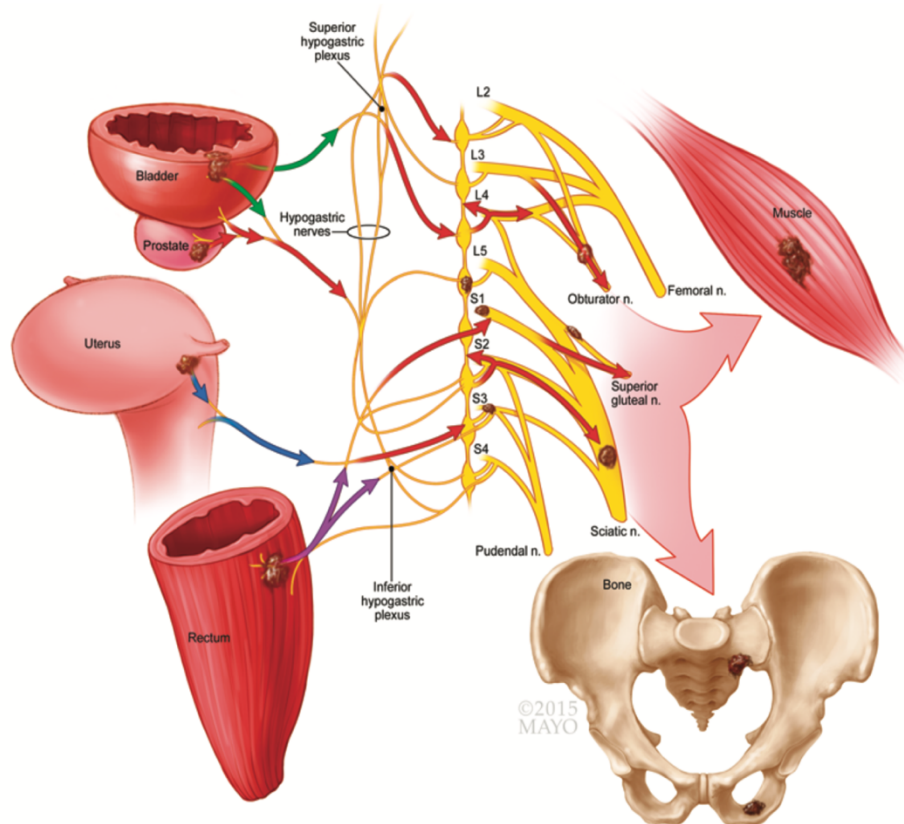
pacienta. Nález na MRI koreloval s nálezem u všech dostupných FDG PET/CT (n = 3) a jednoho pacienta s nálezem na ¹¹C-cholin PET/CT vyšetření. Jedno ¹¹C-cholin PET/CT vyšetření bylo negativní.

2 pacienti podstoupili biopsii, která byla negativní a 1 pacient biopsii odmítl.

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.

Dílčí diskuse

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. 6) Perineurální šíření nádorů orgánů jejichž inervace vychází z pl. hypogastricus inferior jako karcinom prostaty nebo rekta tak bude vypadat podobně a obdobně 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.



Obr. 6 – Ilustrace znázorňující „univerzální“ teorii perineurálního šíření nádorů pánevních orgánů (v anglickém jazyce). Převzato z (Capek et al. 2015b)

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)

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. Zobrazovací metody jsou v dnešní době klíčovým komponentem vyšetření periferních nervů. 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 syčení. U 9 pacientů byla patrna zesílená, po podání kontrastu se sytící, perirektální fascie (mesorektum), která pravděpodobně značí perineurální šíření podél pl. hypogastricus inferior.

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.

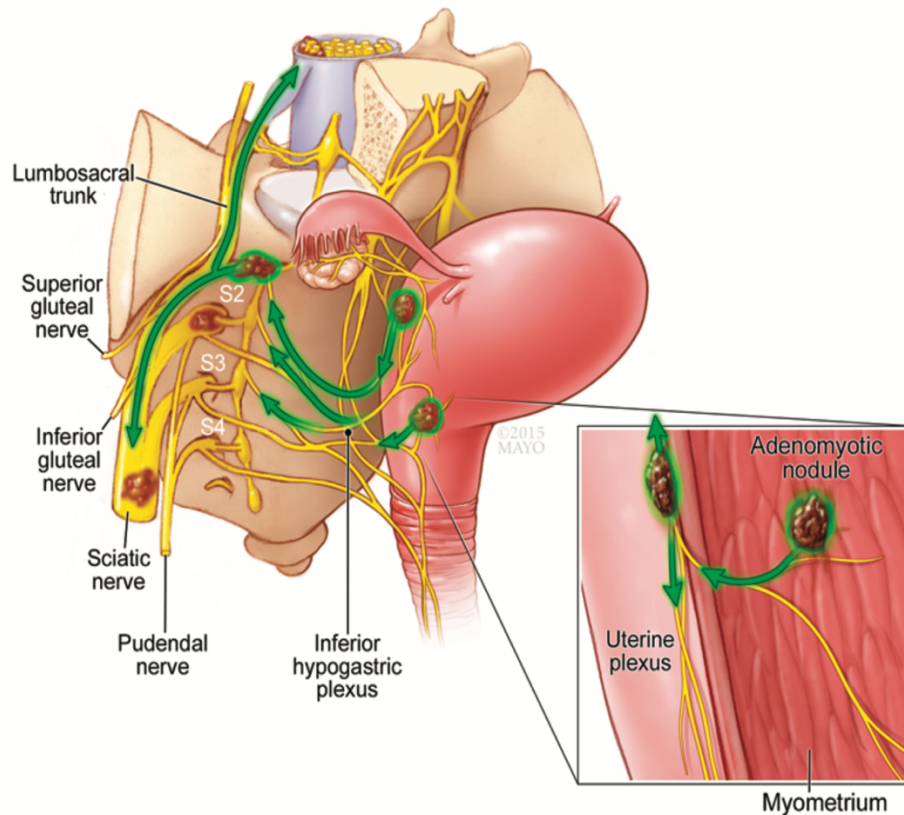
Perineurální šíření pánevních nádorů jako alternativní mechanismus vzniku kostních a svalových metastáz a lézí centrální nervové soustavy

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. 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. Na MR všechny zmíněné spinální nervy vykazovaly známky perineurálního šíření. Ačkoliv nelze na MR zobrazit drobné kostní nervové větvičky, 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.

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. 2015; Capek et al. 2016) Výrazným znakem u všech pacientek byla bolest dolní končetiny zhoršující se v závislosti na menstruačním cyklu. 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. U 2 pacientek byla EM pl. lumbosacralis potvrzena biopticky. 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 nenádorovou afekci, tak podle naší teorie proces začíná infiltrací pl. hypogastricus inferior a pokračuje propagací podél nn. splanchnici do pl. lumbosacralis a do n. ischiadicus. (Obr. 7)



Obr. 7 - Ilustrace znázorňující perineurální šíření endometriózy podél plexus hypogastricus inferior do plexus lumbosacralis (v anglickém jazyce). Převzato z (Sousa et al. 2015)

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. 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.

Studie II - Cílená fascikulární biopsie n. ischiadicus

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.

Materiál a metody studie

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.

Výsledky studie

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. 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%).

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%). Perioperační stimulace byla použita u 100 pacientů. Z těchto pacientů

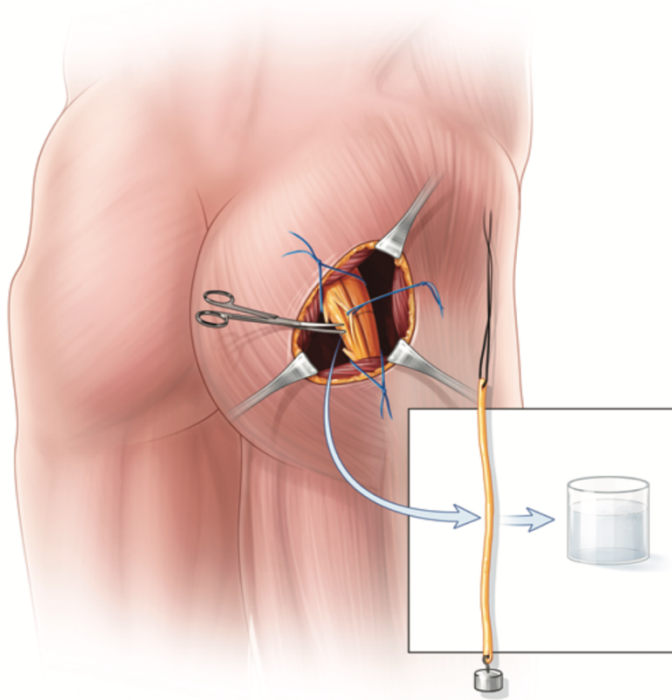
byla stimulace bez odpovědi u 94 pacientů, u 2 pacientů byly resekovány fascikly s minimální odpovědí a u 2 pacientů vedla stimulace k normální odpovědi.

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.

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 nezpůsobovaly výrazný diskomfort, 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.

Dílčí diskuse

Biopsie n. ischiadicus (Obr. 8) je relativně bezpečnou metodou s velkým diagnostickým přínosem. Výsledná diagnostická výtěžnost byla v našem souboru pacientů přibližně 85%, což je více než v jakékoliv jiné studii popisující biopsie periferních nervů. 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 fasciklů, v takovém případě doporučuje odebrat vzorek z tibiální části n. ischiadicus spíše než z části fibulární. 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.



Obr. 8 – Ilustrace znázorňující vlastní fascikulární biopsii n. ischiadicus. Převzato z (Capek et al. 2015a)

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.

Studie III - Matematický model perineurálního šíření nádorů

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.

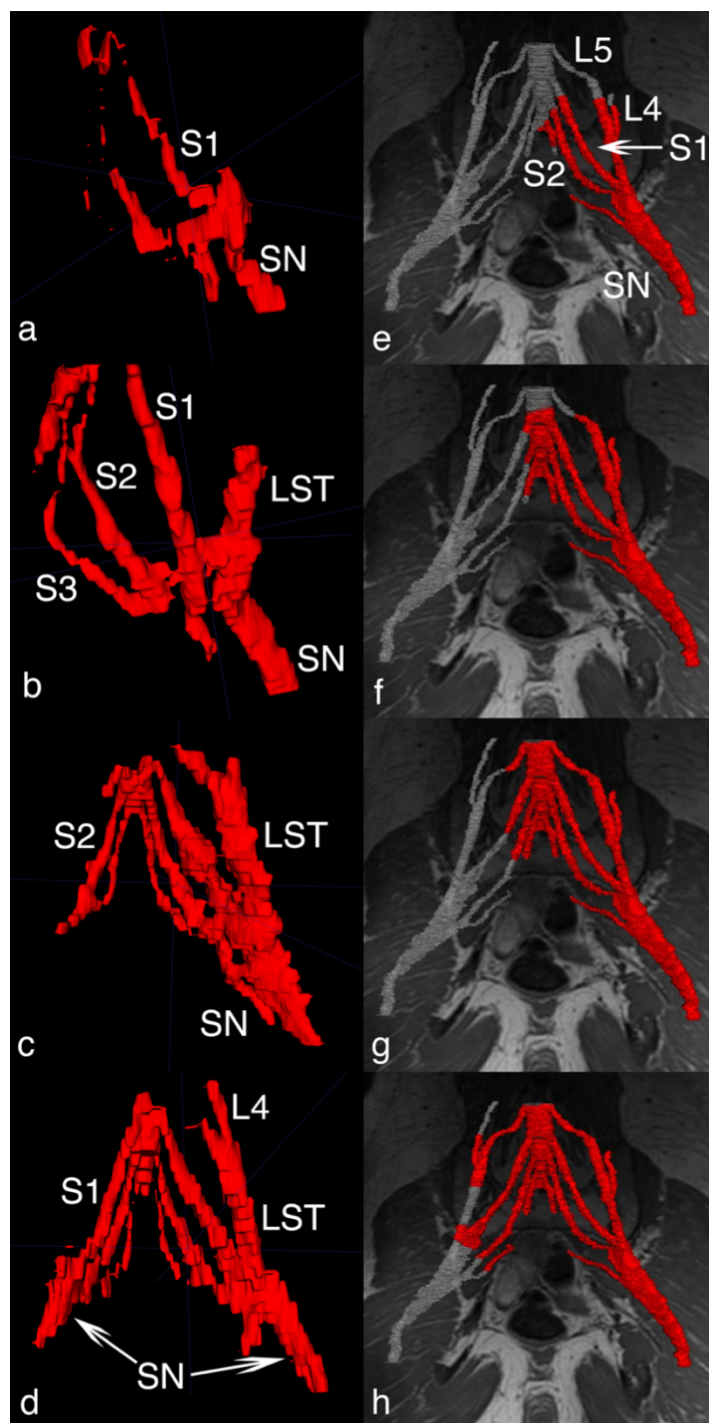
Hypotéza: Perineurální nádorové šíření lze modelovat za použití existujících matematických modelů maligních nádorů.

Materiál a metody studie

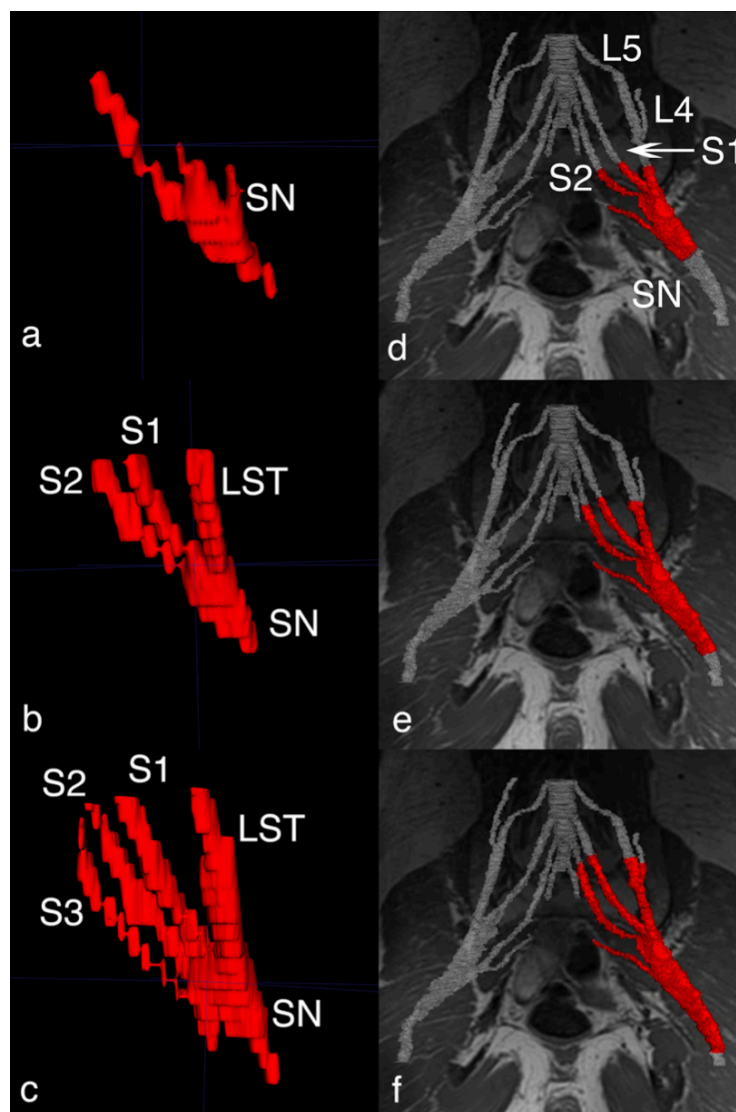
Náš předpoklad se zakládá na matematickém modelu maligního gliomu (Neal et al. 2013b, 2013a) používající Fisher-Kolmogorovu rovnici. Po zajištění souhlasu etické komise jsme ze souboru pacientů s diagnózou perineurálního šíření pánevních nádorů vybraly pacienty s minimálně dvěma MR vyšetřeními před léčbou. Průměrná rychlost šíření byla vypočítána (v mm/den) na základě segmentací oblastí nervů zjevně postižených nádorovým a nádorový růst byl následně modelován na 3D modelu.

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. Oblastí 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. U 2. pacientky byl rozestup mezi MR vyšetřeními 98 a 15 dní. Průměrná rychlost šíření byla 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 o obou pacientů. (Obr. 9 a 10).



Obr. 9 – 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. 10 - 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)

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) 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.

Závěr studie

Na základě výsledku zobrazovacích metod u pacientů s perineurálním 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.

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 nálezn 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.

LITERATURA

- 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.
- 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.
- Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otolaryngology Rhinology Laryngology.* 1985;94(4 Pt 1):426–7.
- 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.
- 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.
- 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.* 2015b;39(3):E14.
- 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.* 2015c;122(4):778–83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Inman VT, Saunders JM. Referred pain from skeletal structures. *J Nerv Ment Dis.* 1944;99(5):660–7.

- Jacobs JJ, Capek S, Spinner RJ, Swanson KR. Mathematical model of perineural tumor spread: a pilot study. *Acta Neurochir*. 2017;160(3):655–61.
- Jaeckle KA. Lumbosacral plexopathy in cancer patients. *Neurology*. 1985;35(9):1393–1393.
- Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopathies. *Semin Neurol*. 2004;24(4):385–93.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Thomas JE, Cascino TL, Earle JD. Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology*. 1985;35(1):1-1.

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.

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.

PUBLIKAČNÍ ČINNOST 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 de, **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**, Ruiters 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

Přednášky a plakátová sdělení

1. **Capek S**, Hakim J, Kumar J, Kellogg R, Park M. Direct Access Embolization Of High-Grade Intracranial Arteriovenous Malformations And Fistulas. AANS Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 2021 (Přijato)
2. **Capek S**, Amrami KK, Dyck PJ, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve. Vědecká konference 2. lékařské fakulty, Praha, CZ, 2020
3. Park MS, Raper D, **Capek S**, Asuzu D, Kalani MYS. Direct Access Embolization of Intracranial Vascular Pathology: Preliminary Experience and Technical Notes. AANS Annual Meeting, San Diego, CA, USA 2019
4. **Capek S**, Howe BM, Spinner RJ. “MR Elastography of peripheral nerve. AANS Annual Scientific Meeting; Los Angeles, CA, 2017
5. **Capek S**, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread of pelvic cancer: Mechanism and diagnosis. Vědecká konference 2. lékařské fakulty, Praha, CZ, 2016
6. **Capek S**, Amrami KK, Dyck PJ, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy. Neurosurgery in the Rockies, Beaver Creek, CO, 2016.
7. **Capek S**, Siquara de Sousa AC, Howe BM, Jentoft ME, Amrami KK, Spinner RJ. Sciatic nerve endometriosis explained by perineural spread. Spine Summit; Orlando, FL, 2016.

8. **Capek S**, Amrami KK, Dyck PJ, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and its major branches. Spine Summit; Orlando, FL, 2016.
9. **Capek S**, Hebert-Blouin MN, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging association. Minnesota Neurosurgical Society Meeting; St. Paul, MN, 2015.
10. **Capek S**, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread of pelvic malignancies. Sunderland Society Meeting; Ann Arbor, MI, 2015.
11. **Capek S**, Hebert-Blouin MN, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging pattern. Sunderland Society Meeting; Ann Arbor, MI, 2015
12. **Capek S**, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread in pelvic malignancies. Minnesota Neurosurgical Society Meeting; St. Paul, MN, 2014.
13. Jacobs J, **Capek S**, Spinner R, Swanson K. Mathematical model of perineural tumor spread - pilot study on 2 cases. Annual meeting of the Society for Neuro-Oncology 2016, Scottsdale, AZ, 2016
14. **Capek S**, Siquara de Sousa AC, Howe BM, Jentoft ME, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread of endometriosis. ASPN Annual Meeting; Scottsdale, AZ, 2016.
15. **Capek S**, Hebert-Blouin MN, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging association. CNS Annual Meeting; New Orleans; LA, 2015.
16. **Capek S**, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread in pelvic malignancies. ASPN Annual Meeting; Bahamas, 2015.
17. **Capek S**, Howe BM, Amrami KK, Spinner RJ. Perineural spread in pelvic malignancies. European Congress of Neurosurgery; Prague, Czech Republic, 2014.

Kapitoly v učebnicích

1. Kumar J, **Capek S**, Kalani MYS, Park MS. Fundamentals of diagnostic angiography. In Gonzalez LF, Harrigan M, Park MS, eds. Neurointerventional Techniques: Tricks of the Trade, 2nd edition. New York, NY: Thieme
2. **Capek S**, Kumar J, Kalani MYS, Park MS. Vertebral artery origin stenosis. In Gonzalez LF, Harrigan M, Park MS, eds. Neurointerventional Techniques: Tricks of the Trade, 2nd edition. New York, NY: Thieme
3. **Capek S**, Kumar J, Kalani MYS, Park MS. Direct aspiration (ADAPT). In Gonzalez LF, Harrigan M, Park MS, eds. Neurointerventional Techniques: Tricks of the Trade, 2nd edition. New York, NY: Thieme
4. Kumar J, **Capek S**, Kalani MYS, Park MS. Intracranial stenosis: Endovascular therapy. In Gonzalez LF, Harrigan M, Park MS, eds. Neurointerventional Techniques: Tricks of the Trade, 2nd edition. New York, NY: Thieme
5. Kumar J, **Capek S**, Kalani MYS, Park MS. Tumor embolization. In Gonzalez LF, Harrigan M, Park MS, eds. Neurointerventional Techniques: Tricks of the Trade, 2nd edition. New York, NY: Thieme
6. **Capek S**, Kumar JS, Stiefel MF, Kalani MYS, Park MS. Idiopathic Intractable Epistaxis. In Park MS et eds. Evidence Based Medicine: Neurovascular Surgery. New York, NY: Thieme