

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym jako problem chirurgiczny

Neurosurgery treatment in multiple myeloma patients

Dariusz Szczepanek¹, Ewa Wąsik-Szczepanek^{2,*}, Tomasz Trojanowski¹¹Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej UM w Lublinie, Polska²Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.03.2014

Zaakceptowano: 03.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- szpiczak plazmocytowy
- zmiany kostne
- rezonans magnetyczny
- zabiegi neurochirurgiczne
- laminektomia

Keywords:

- Multiple myeloma
- Bone destruction
- Magnetic resonance imaging
- Neurosurgery operations
- Laminectomy

A B S T R A C T

Multiple myeloma (MM) is the neoplastic proliferation associated with a variety of neurological manifestations, caused by metabolic abnormalities or bone destruction. Development of a cerebral myeloma tumor is uncommon. Imaging studies include radiographic skeletal surveys, magnetic resonance imaging, computerized tomography. Treatment patients with MM include the systemic and intrathecal chemotherapy, irradiation but in some patients neurosurgery intervention is needed.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Szpiczak plazmocytowy (*multiple myeloma*; MM) jest chorobą nowotworową, w leczeniu której główną rolę odgrywają chemio- i radioterapia. Jednakże w wielu przypadkach potrzebna jest także szybka i skuteczna interwencja mieszcząca się w zakresie leczenia neurochirurgicznego. Do

wiodących objawów MM należą zmiany dotyczące kości, takie jak: osteoliza i złamania patologiczne z towarzyszącą często hiperkalcemią. Ogniska osteosklerotyczne występują znacznie rzadziej i spotykane są zaledwie w ok. 1% przypadków [1]. MM stanowi ok. 50% pierwotnych nowotworów

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 815340214; fax: +48 815345605.

Adres email: ewawsz@poczta.onet.pl (E. Wąsik-Szczepanek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.014>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

kości. Jednakże zmiany w obrębie układu kostnego spotykane są również u chorych z rakiem gruczołu krokowego (70–75%), rakiem piersi (65–75%), tarczycy (50%), płuca (30–40%), czerniakiem (15–40%) i rakiem nerki (20–25%) [2]. Najczęściej wykonywanym badaniem diagnostycznym, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, jest zwykle badanie radiologiczne, które potwierdza obecność zmian u ok. 75% chorych. Jednocześnie wskazuje się na fakt, że w ok. 50% przypadków, wcześniej wymienione nieprawidłowości są już obecne znacznie wcześniej, jeszcze przed ich radiologicznym uzewnętrznieniem [3]. Greenspan i wsp. [4] określili cztery rodzaje zmian radiologicznych występujących u chorych na MM: ognisko osteolizy ograniczone do jednego miejsca, rozlane zmiany dotyczące całego układu kostnego, uogólniona osteopenia oraz ogniska sklerotyczne. Większość badaczy rekomenduje wykonanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*; MRI) uważanego za badanie najbardziej precyzyjne w zakresie wykrywania ognisk osteolizy w obrębie kręgosłupa, miednicy i mostka. Jednocześnie podkreśla się fakt, że w przypadku żeber, kości ramiennych i udowych wiarygodność MRI jest niedostateczna. Niemożność właściwej oceny żeber w tym zakresie spowodowana jest ruchami oddechowymi. Walker i wsp. [5] udowodnili znaczenie prognostyczne liczby ognisk osteolizy obecnych w badaniu MRI. Występowanie więcej niż siedem tego typu zmian wiązało się bowiem ze skróceniem całkowitego czasu przeżycia i czasu wolnego od leczenia. Częstymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych na MM są bóle kostne zlokalizowane przede wszystkim w obrębie kości płaskich, żeber, kręgosłupa i miednicy. W wyniku uogólnionej osteoporozы oraz występowania ognisk osteolitycznych w skrajnych sytuacjach dochodzi do złamań kompresyjnych kręgow oraz patologicznych złamań kości długich. Problem ten dotyczyć może nawet ok. 80% chorych [6]. Stwarza to niebezpieczeństwo ucisku i uszkodzenia rdzenia kręgowego, a w konsekwencji wystąpienia porażań, niedowładów, a czasami także śmierci chorego. Innymi przyczynami stwierdzanych zaburzeń neurologicznych jest również hiperkalcemia, zespół nadlepkości, duże stężenie mocznika w surowicy krwi, szpiczakowa infiltracja nerwów obwodowych [7]. Podstawowe leczenie MM obejmuje chemioterapię, przeszczepienie komórek krwiotwórczych, radioterapię, które niestety nie zawsze są wystarczające do odzyskania sprawności ruchowej. Dla dużej grupy chorych taką szansę stwarza możliwość interwencji chirurgicznej. W części przypadków do oddziałów neurochirurgicznych

trafiają chorzy, dowiadujący się o chorobie nowotworowej dopiero po przeprowadzonej operacji, w czasie której pobrano materiał do oceny histopatologicznej.

Leczenie operacyjne osteolitycznych złamań kręgow (bez przemieszczeń do kanału kręgowego) metodą przezskórnego uzupełniania trzonów kręgow materiałami polimeryzującymi opisane było po raz pierwszy we Francji w 1987 roku przez Galiberta i wsp. [8]. Metoda ta polega na nakłuciu nasady łuku zniszczonego kręgu i wprowadzeniu igły w jego trzon. Po umiejscowieniu igły w trzonie uszkodzonego kręgu, celem jego wzmocnienia pod kontrolą radiologiczną, podawany jest cement kostny (Ryc. 1). Alternatywnym sposobem jest tunelizacja nasady kręgu i wprowadzenie cewnika ze znajdującym się na jego końcu balonikiem, który napęcznia pod dużym ciśnieniem unosi złamany trzon. Po opróżnieniu balonika i usunięciu cewnika przez prowadnik podawany jest cement kostny, który uzupełnia elipsoidalną przestrzeń w uniesionym uprzednio złamanym trzonie kręgu. Metoda powyższa nazywana kyfoplastyką stosowana jest we wczesnych złamaniach osteoporotycznych. Stosowanie jej w nowotworowych złamaniach kręgow wydaje się jednak ryzykowne. Istnieje bowiem



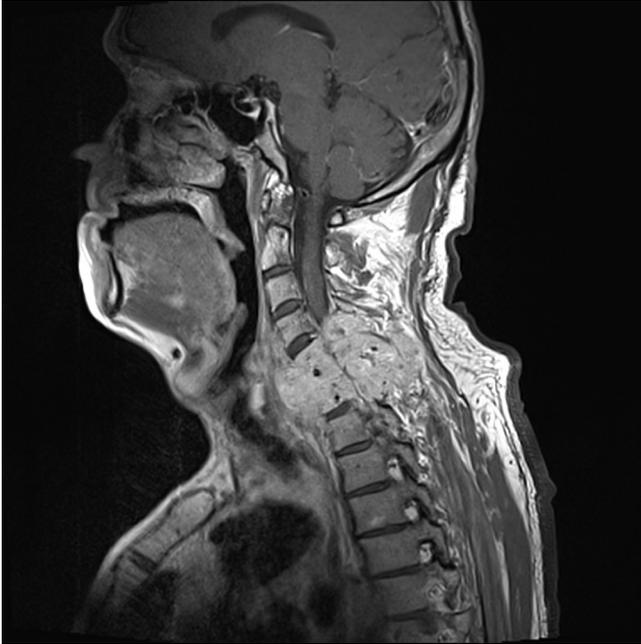
Ryc. 1 – Zmiana patologiczna w trzonie L5 (tomografia komputerowa, TK)

Fig. 1 – Lesion in the vertebral body L5 (computed tomography, CT)



Ryc. 2 – Złamanie kompresyjne trzonu L1 w badaniu RTG

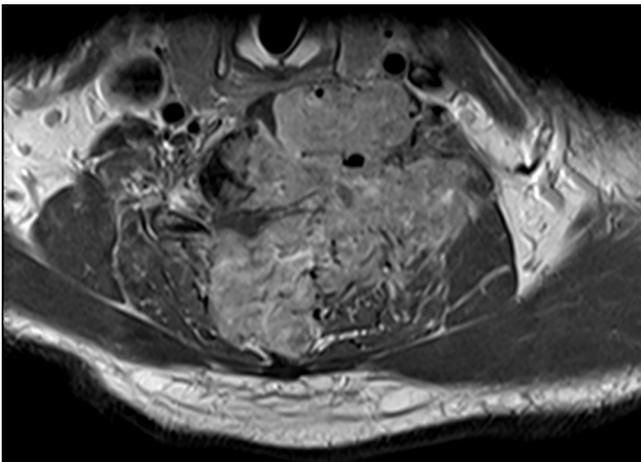
Fig. 2 – Compression fracture of the vertebral body L1 (X-ray)



Ryc. 3 – Guz kręgosłupa szyjnego C5, C6 (rezonans magnetyczny, MR)

Fig. 3 – Cervical spine tumor (C5,C6) (magnetic resonance imaging, MRI)

zagrożenie wypchnięcia tkanki nowotworowej do światła naczyń żylnych, przy próbie rozprężenia i uniesienia złamanego kompresyjnie trzonu (Ryc. 2). W przypadkach złamań trzonów kręgów z ekspansją do kanału kręgowego, zabiegiem z wyboru jest jego otwarcie, a następnie radykalne lub częściowe usunięcie patologii (Ryc. 3 i 4). Kolejny etap leczenia polega na uzupełnieniu ubytku kostnego koszykiem tytanowym z plombą cementową. W przypadku ryzyka kręgozmyku konieczna jest stabilizacja przeznasadową poniżej i powyżej miejsca złamania (Ryc. 5 i 6). W patologicznych złamaniach trzonów kręgosłupa w odcinku szyjnym wykorzystuje się



Ryc. 4 – Guz kręgosłupa szyjnego C5, C6 uciskający rdzeń kręgowy (MR)

Fig. 4 – Cervical spine tumor (C5,C6) with spinal cord compression (MRI)



Ryc. 5 – Guz kręgosłupa piersiowego uciskający rdzeń kręgowy (MR)

Fig. 5 – Thoracic spine tumor with spinal cord compression (MRI)

dostęp przedni celem usunięcia złamanego trzonu i wstawienia koszyka tytanowego z plombą cementową z jednoczesnym zabezpieczeniem płytą przednią i śrubami stabilizującymi ją w sąsiednich trzonach (Ryc. 7). U niektórych chorych podobne zabiegi można wykonać także w odcinku piersiowym (poprzez torakotomię) i lędźwiowym (z dojścia zaotrzewnowego). W wyniku zajęcia przez proces chorobowy łuków lub wyrostków kolczystych często wystarczającym zabiegiem jest usunięcie patologicznej tkanki z mniej lub



Ryc. 6 – Stabilizacja przeznasadowa kręgosłupa piersiowego (TK)

Fig. 6 – Transpedicular stabilization of the thoracic spine (CT)

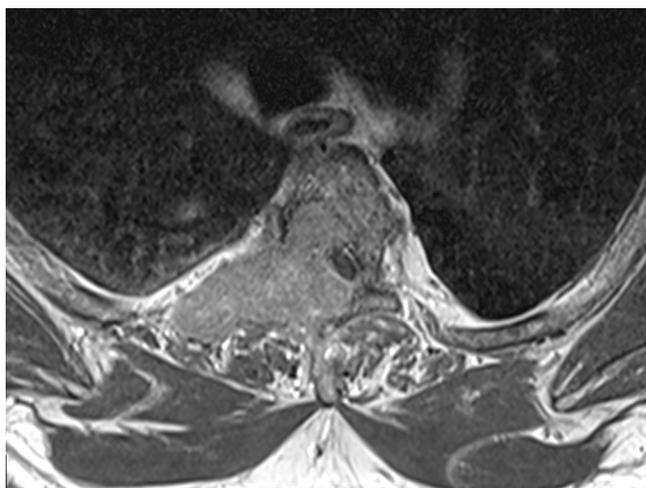


Ryc. 7 – Stabilizacja przednia kręgosłupa szyjnego C3-C5 (RTG)

Fig. 7 – Cervical spine front stabilization C3-C5 (X-ray)

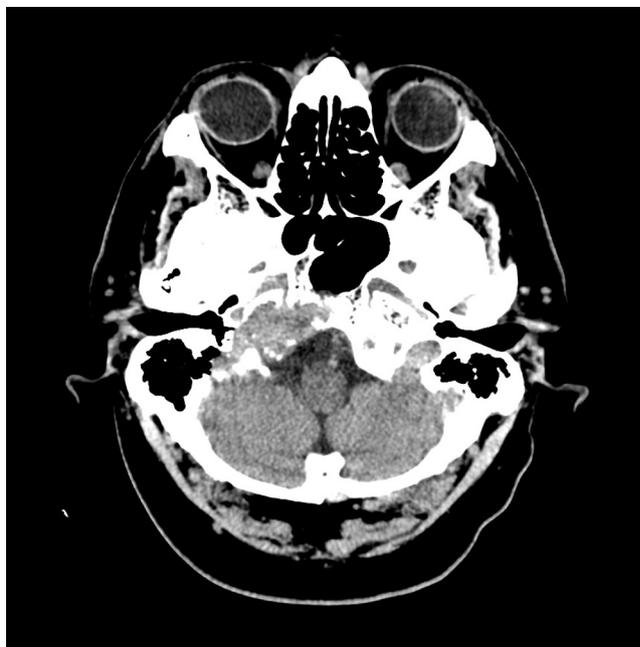
bardziej rozbudowanym zakresem operacji wycięcia tylnej kolumny kręgosłupa (laminektomia) (Ryc. 8).

Większość ognisk szpiczakowych w obrębie głowy dotyczy kości czaszki. W zależności od umiejscowienia można usunąć je całkowicie lub jedynie częściowo (Ryc. 9). Lokalizacja zmian i ich ekspansja wewnątrzczaszkowa może objawiać się różnymi objawami neurologicznymi, jednak najczęściej dominują bóle głowy wynikające z uszkodzenia kości. Umiejscowienie wewnątrzczaszkowe guzów szpiczakowych jest wyjątkowo rzadkie i występuje zaledwie u ok. 1%



Ryc. 8 – Guz kręgosłupa piersiowego uciskający rdzeń kręgowy (MR)

Fig. 8 – Thoracic spine tumor with spinal cord compression (MRI)



Ryc. 9 – Guz podstawy czaszki (piramidy) (TK)

Fig. 9 – Tumor of the skull base (the pyramid) (CT)

chorych. Wywodzą się one najczęściej z ognisk kostnych sklepienia i podstawy czaszki oraz zatok przynosowych. Częściej obserwuje się natomiast infiltrację opon mózgowych, jakkolwiek w porównaniu z innymi nowotworami hematologicznymi (ostrymi białaczkami) odsetek opisywanych przypadków jest znacząco mniejszy (1,1% vs 75,0%) [9-11]. Dispenzieri i wsp. [12] zaproponowali własną klasyfikację zmian wewnątrzczaszkowych w przebiegu MM, dzieląc je na cztery grupy. Do pierwszej zaliczyli zmiany rozprzestrzeniające się w głąb, bezpośrednio od kości czaszki, do drugiej ogniska nowotworowe wyrastające z opony twardej. Trzecia grupa obejmowała zmiany szpiczakowe wywodzące się z naciecznej błony śluzowej jamy nosowo-gardłowej, natomiast ostatnią stanowiły śródmózgowe guzy szpiczakowe, nienależące do żadnej wcześniej wymienionej grupy. Zajęcie OUN w przebiegu MM może mieć charakter pierwotny bądź wystąpić w przebiegu rozpoznanej już wcześniej choroby jako ognisko wznowy lub wyraz bardzo agresywnego jej przebiegu. Rokowanie w każdym z tych przypadków jest wyjątkowo złe, a średni czas przeżycia wynosi ok. 1,5 miesiąca. Na to niekorzystne rokowanie wpływa również prawdopodobnie obecność szeregu zaburzeń cytogenetycznych, takich jak translokacje w obrębie genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin, delecje 13q, zmiany dotyczące genu TP53 i c-myc [13]. Ze względu na brak prospektywnych badań nie ma ustalonych standardów leczenia. Systemowa chemioterapia nie jest w stanie w dostateczny sposób penetrować bariery krew-mózg. Innymi możliwymi sposobami leczenia jest radioterapia oraz intratekalne podawanie leków cytostatycznych (metotreksatu, arabinozydu cytozyny) i sterydów. Przy tej okazji wskazuje się na fakt możliwego pokonania tej bariery przez talidomid i lenalidomid oraz na stosunkowo duże stężenie obydwu tych leków w płynie mózgowo-rdzeniowym. Informacje te pochodzą jednak z badań przeprowadzanych na

zwierzętach i wymagają dalszego potwierdzenia [14]. Objawy kliniczne stwierdzone u chorych zależą od lokalizacji oraz stopnia infiltracji OUN. Nie stwierdzono, aby wykazywały one jakieś specyficzne cechy związane wyłącznie z rozpoznaniem choroby podstawowej. Najczęściej są to bóle i zawroty głowy, zaburzenia pamięci oraz zaburzenia zachowania [7]. Do wyjątkowo rzadkich symptomów nacieczenia OUN w przebiegu MM opisywanych w literaturze jest moczówka prosta oraz wodogłowie [15, 16]. W związku z tym, w każdym przypadku chorego na MM, u którego obserwowane są jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne, należy rozważyć konieczność przeprowadzenia dalszej diagnostyki, obejmującej badanie CT, MRI oraz ewentualnie ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego. Badania obrazowe nie wykazują specyfiki ognisk szpiczakowych w OUN mogących odróżnić je od zmian o innym charakterze. Mitsos i wsp. [17] opisywali chorego na MM, u którego obraz CT sugerował obecność krwiaka podtwardówkowego. U części chorych guz szpiczakowy w OUN może stanowić pierwszy lub też jedyny objaw choroby nowotworowej i leczeniem pierwszej linii jest wtedy zabieg neurochirurgiczny. Rozpoznanie stawiane jest po ocenie histopatologicznej tkanki uzyskanej w trakcie zabiegu operacyjnego, a chorzy są kierowani do dalszego leczenia hematologicznego. Wszystko to wskazuje na fakt, że ta niezwykła i rzadka lokalizacja dodaje nam wiele informacji o możliwym, bardzo szerokim spektrum klinicznych objawów MM.

Różnorodność kliniczna, którą obserwujemy u chorych na MM, stwarza konieczność wielokierunkowych działań. Ogromny postęp w terapii, nowe leki, które pojawiły się w ostatnich latach, pozwalają na znaczne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Służy temu również możliwość szybkiej i skutecznej interwencji leżącej w zakresie leczenia neurochirurgicznego.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Mundy GR, Bertolini DR. Bone destruction and hypercalcemia in plasma cell myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:291.
- [2] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588-1594.
- [3] Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004;231:11-23.
- [4] Greenspan A. Malignant bone tumors II. W: Greenspan A, red. *Orthopedic Radiology: a practical approach*. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 697-700.
- [5] Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Myeloma: Diagnostic and Clinical Implications. *Journal of Oncology* 2007;25: 1121-1128.
- [6] Kyle AR, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-1873.
- [7] Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Archives of neurology* 2004;61:1423-1429.
- [8] Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33:166-168.
- [9] Al-Sobhi E, Osoba AO, Karar A, Zuraiki AM. Multiple myeloma of the central nervous system: a clinicopathological review. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale* 2009;15:1570-1579.
- [10] Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *British Journal of Haematology* 2002;117:103-108.
- [11] Cerase A, Tarantino A, Gozzetti A, et al. Intracranial involvement in plasmacytomas and multiple myeloma: a pictorial essay. *Neuroradiology* 2008;50:665-674.
- [12] Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best practice and research. Clinical Haematology* 2005;18:673-688.
- [13] Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *British Journal of Haematology* 2004;127:280-284.
- [14] Muscal J, Sun Y, Nuchtern J, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of thalidomide and lenalidomide in nonhuman primates. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012;69:943-947.
- [15] Pontikoglou C, Fragos C, Kolyvaki E, et al. Multiple myeloma involving the central nervous system: a report of two cases with unusual manifestations. *Leukemia and Lymphoma* 2005;46:737-741.
- [16] Dennis M, Chu PA. Case of meningeal myeloma presenting as obstructive hydrocephalus—a therapeutic challenge. *Leukemia and Lymphoma* 2000;40:219-220.
- [17] Mitsos A, Georgakoulis N, Jenkins A. Intracranial plasmacytoma presenting as chronic subdural haematoma. *British Journal of Neurosurgery* 2004;18:647-649.