

# Chirurgická léčba ložiska ve frontální kosti u pacienta s mnohočetným myelomem

Petr Skalický, Ondřej Bradáč

Neurochirurgická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Přestože je hlavní modalitou léčby mnohočetného myelomu systémová terapie, v některých případech mohou mít své opodstatnění i chirurgické postupy. Jedná se zejména o chirurgické řešení kostních komplikací (deformity, stabilita), ale i dalších symptomatických lézí k zajištění lepší kvality života. Důležitosti nabývá zejména v případě absence stanovené diagnózy. V případě výskytu ložiska kalvy se suspekci na kostní infiltraci musí být kladen důraz na podrobné vyšetření zobrazovacími metodami – zejména pomocí magnetické rezonance a provedení laboratorních vyšetření a odeslání pacienta k dalšímu postupu na příslušné specializované pracoviště.

**Klíčová slova:** myelom, plazmocytom, neurochirurgie.

## Surgical treatment of a frontal bone lesion in a patient with multiple myeloma

Although the main modality for the treatment of multiple myeloma is systemic therapy, in some cases surgical procedures may be justified. Surgical solution may be indicated in case of bone complications (deformities, stability), but also other symptomatic lesions to ensure a better quality of life. It becomes important especially in the absence of diagnosis. When bone infiltration is suspected in any lesion of the skull, emphasis must be placed on detailed examination by imaging methods – especially by means of magnetic resonance imaging and laboratory examinations and referral of the patient to the appropriate specialized clinic.

**Key words:** myelom, plazmocytom, neurochirurgie.

## Úvod

Mnohočetný myelom je maligní onemocnění vycházející z abnormální proliferace plazmatických buněk. Teorie vzniku tohoto onemocnění předpokládá účast klonálně diverzních podtypů nádorových buněk. Od dříve uznávané teorie monoklonální proliferace dochází v současné době k odklonu na základě výskytu biklonálního onemocnění či změny třídy monoklonálního imunoglobulinu u relabujících pacientů (1).

Incidence byla v Evropě a USA stanovena na šest případů ročně na 100 000 obyvatel. Dvakrát až třikrát vyšší výskyt byl popsán u afroameričanů (2). Dvě třetiny případů tvoří muži. Střední doba přežití se v posled-

ních 20 letech posunula ze tří na šest let. Průměrný věk u diagnózy je 69 let, přičemž 75 % pacientů je diagnostikováno ve věku nad 55 let (3).

Mezi hlavní projevy mnohočetného myelomu patří anémie, vyšší náchylnost k infekcím, projevy spojené s následky kostní lýzy či renálního selhání. Diagnostická kritéria zahrnující klasické CRAB atributy (hypercalcaemia, renal failure, anaemia, and bone lesions) byla v roce 2014 revidována a upřesněna s ohledem na identifikaci biomarkerů asociovaných s progresí onemocnění. Mezi tyto faktory patří zejména úroveň cirkulujících plazmatických buněk a míra proliferace plazmatických buněk v kostní dřeni (4).

U asymptomatických lézí, tzv. doutnajícího mnohočetného myelomu, je indikována observace a v případě progresu onemocnění je nezbytné zahájení časně léčby (5). Pacienti se solitárními ložisky jsou obvykle indikováni k radioterapii s kumulativní dávkou 45 Gy a více (6). Standardní léčba systémového onemocnění zahrnuje kombinaci tradičních léků (melphalan, prednisone) s novými imunomodulačními léky (thalidomid) a inhibitory proteazomu (bortezomib) (7). Mladí pacienti v celkově dobrém stavu jsou v druhé linii obvykle léčeni myeloablativní terapií s autologní transplantací kostní dřeně, neboť tato léčba ve srovnání s konvenční cytostatickou terapií prodlužuje přežití (8). Chirurgická léčba

je vhodnou alternativou v případě řešení kostních komplikací (deformity, stabilita) či jinak symptomatických ložisek. Cílem této kazuistiky je upozornit čtenáře na důležitost zobrazovacího vyšetření u tumorů kalvy v rámci předoperační či předbiopické úvahy a seznámit ho se samotným procesem neurochirurgického diagnosticko-terapeutického postupu u pacienta s výslednou diagnózou mnohočetného myelomu.

## Popis případu

Na naší klinice jsme konzultovali případ 58letého muže, kterému tři měsíce rostl tumor v oblasti levé části čela před hranicí vlasové linie. Pacientovi byl již před touto konzultací proveden pokus o biopsii ložiska na lokální chirurgické ambulanci. Ta však údajně byla bez konkluzivního závěru. Pacient neměl žádný neurologický deficit. Kromě lokálních bolestí a popisů vlastního tumoru neudával žádné obtíže. Ložisko kryté kůží vystupovalo nad niveau kalvy a mělo pravidelný elipsoidní tvar. Na vrcholu byla hojící se rána s několika strupy a stehy po předchozím pokusu o biopsii. Ložisko nebylo posunlivé vůči spodině, naopak se, kromě oblasti hojící se rány, nacházelo subgaleálně vzhledem k posunlivosti kožního krytu vůči ložisku. Vzhledem k věku nemocného bylo indikováno vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) s kontrastní látkou s cílem objasnit původ ložiska a rozsah postižení. V rámci diferenciální diagnostiky se mohlo jednat o kostní tumor, meningiom, metastatické postižení kalvy, např.

**Obr. 1.** Koronární T1WI MRI mozku s kontrastní látkou. Vyšetření odhalilo mnohočetná sytící se ložiska kalvy, z nichž největší, frontálně vlevo, invadovalo subperiostálně a k tvrdé pleni



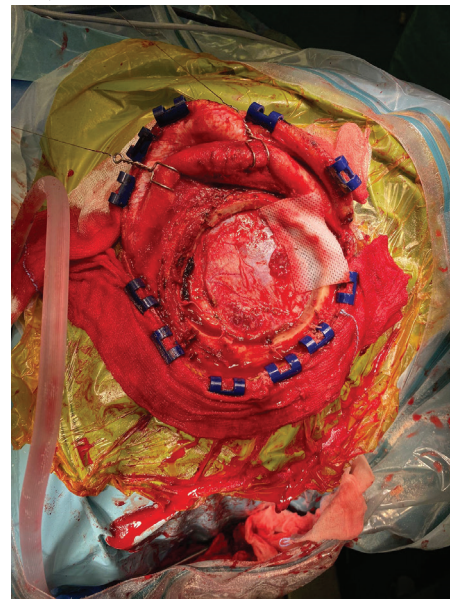
karcinomem prostaty či mnohočetným myelomem. MRI mozku (obr. 1) odhalila mnohočetná sytící se ložiska kalvy, z nichž to, pro které byl pacient konzultován, invadovalo subperiostálně a ke tvrdé pleni. Jednalo se o suspektní postižení kalvy mnohočetným myelomem. V dif. dg. se mohlo jednat o metastatické postižení, ale CT hrudníku a sonografické vyšetření břicha bylo negativní. Ložisko frontálně vlevo bylo vzhledem k velikosti, celkovému stavu a věku pacienta indikováno k resekci. Pacient byl konzultován a následně indikován k operaci. Operace byla provedena v poloze na zádech s tělem rovně a hlavou otočenou o 15° na pravou stranu, která byla mírně elevována a extendována. Původní rána po nevýtežné biopsii se stehy přímo na ložisku byla ponechána a provedl se kožní řez za vlasovou linií (Obr. 2). Ložisko rudé barvy bylo subperiostální s bohatým cévním zásobením z přilehlé kosti a periostu. Periost kromě zvýšené vaskularizace nebyl ničím neobvyklý. Nejprve se resektovala část expandující nad kostní okraje. I v místě jizvy bylo možné hmoty nádoru jednoznačně izolovat. Poté byl nalezen okraj v invadované kosti, jež zahájil kraniektomii, která pokračovala do zdravé kosti kolem ložiska. Poté bylo ložisko sejmuto z dury, kromě dvou částí, které k duře pevně inuly (Obr. 3). Ve zdravých okrajích byla tato dura ( $r = \text{cca } 3 \text{ cm}$ ) excidována. Arachnoidea zůstala neporušena (Obr. 4). Peroperační biopsie potvrzuje, že se jedná o ložisko myelomu. Vyšetření průtokovou cytometrií odhalilo klonální plazmatické

**Obr. 2.** Frontálně vlevo před vlasovou linií je patrné okrouhlé tumorózní ložisko pod kůží. Hojící se rána po předchozím pokusu o biopsii s jednotlivými kožními stehy a krustou na povrchu rány. Kožní řez plánované resekce byl volen mimo původní ránu za vlasovou linií (znázorněno černou fixou). Pacientova hlava fixována v trojbodě

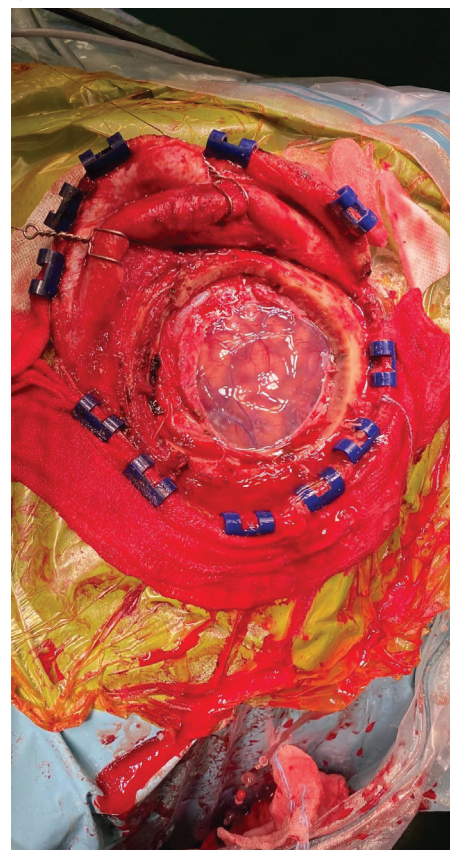


buňky clgL+ CD19- CD45- CD56-. K okrajům dury byla všita na míru připravená náhrada Duraguard® zesílena fibrinovým lepidlem Tisseel®. Kost byla nahrazena na sále formovanou ploténkou z polymethyl methakrylátu a fixována třemi titanovými miniplates, rána se po vrstvách sešila. Redonův drén byl ponechán subgaleálně 2 dny. První den se objevila

**Obr. 3.** Ložiska tumoru, která invadovala do tvrdé pleny



**Obr. 4.** Dura s ložisky byla excidována do zdravých okrajů. Arachnoidea zůstala neporušena



přechodná příměs mozkomíšního moku v odpadu do drénu, avšak druhý den spontánně ustala. Kontrolní vyšetření mozku výpočetní tomografií (CT) ukázalo příznivý pooperační nálezn bez známek likvorey či jiné komplikace (Obr. 5). Pacient byl bez neurologického deficitu. Rána se hojila per primam, bez sekrece či fluktuace. V moči se prokázala tubulární proteinurie s koncentrací volných řetězců lambda 12 014,8 mg/l (norma: 0,8–10,1). V séru byla koncentrace volných řetězců lambda 1 765,8 mg/l (norma: 5,7–26,3). Třetí den po operaci byl pacient propuštěn do domácího ošetřování s příznivým kosmetickým efektem operace. Zároveň mu byl předložen plán ohledně zahájení chemoterapie mnohočetného myelomu.

## Diskuze

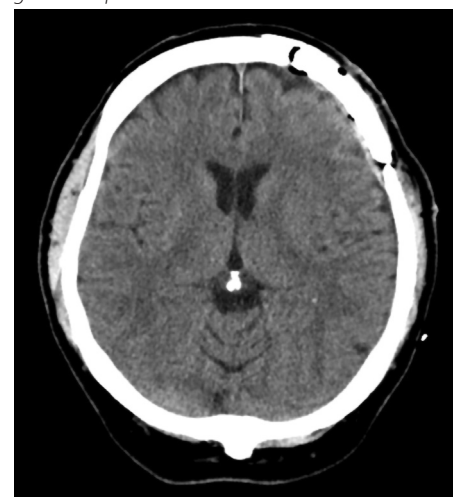
Ačkoliv má dominantní pozornost v literatuře o terapii mnohočetného myelomu pochopitelně systémová terapie a její různé kombinace a rozložení v průběhu onemocnění (9), v některých případech má chirurgický přístup své opodstatnění. Jedná se zejména o řešení kostních komplikací (deformity, stabilita) s cílem zlepšit kvalitu života. Proto může podobně zaměřená chirurgická léčba ložisek kalvy zahrnovat pouhé biotické zákroky, parciální a subtotální či radikální resekce. Tento postup je obvyklý zejména v případě solitárního ložiska, kdy nelze vyloučit jiný původ léze. Literatura v tomto ohledu není příliš bohatá, ale co se týče lokalizace, ložiska se mohou vyskytnout kdekoliv ve skeletu lebky včetně clivu či zadní jámy lebky (10). Po chirurgickém zákroku dle rozsahu resekce může následovat radioterapie vzhledem k radiosenzitivitě ložisek (11). Doporučení v tomto ohledu však nejsou jednoznačná (12). Pro možný výskyt systémového onemocnění je v případě terapie solitární léze nezbytné

provést další laboratorní vyšetření (krevní obraz, sedimentaci, sérové kalcium, renální parametry, stanovení sérové elektroforézy bílkovin, vyšetření moči včetně elektroforézy bílkovin, případně rentgenový screening kostních komplikací) či provedení biopsie kostní dřene (13).

V případě výše zmíněné kazuistiky lze dále dokumentovat jasnou indikaci k podrobnému zobrazovacímu vyšetření u ložisek kalvy, která byla suspektní z kostní infiltrace (14). Masivní expanzivní růst ložisek mnohočetného myelomu je sice vzácný (15), ale bylo možné uvažovat i jiné léze (metastatické postižení, primární kostní tumory, meningiom, sarkom), které mohly mít stejné klinické projevy. V některých případech může ložisko myelomu dokonce invadovat subdurálně až do mozkového parenchymu (15). Leptomeningeální rozsev je vzácný (1 %), ale mechanismus má obdobný leukemickému rozsevu. Intraaxiální ložiska bez kontaktu s kostí či durou jsou naprosto raritní, ale mohou být zdrojem intracerebrálního krvácení (16). Ve všech případech má zobrazovací vyšetření před chirurgickým diagnosticko-terapeutickým postupem opodstatnění. Ložiska myelomu jsou vysoce vaskularizována, na CT vyšetření se jeví iso až hyperdenzní a isointenzní, na T1 váženém obraze MRI vyšetření až hyperintenzní a na T2 váženém obraze hypointenzní (11). Angiografie nemá z pohledu diferenciální diagnostiky i dalšího terapeutického postupu smysl (15).

Chirurgický postup u výše zmíněného pacienta byl volen na základě dobrých zkušeností a kvalitní literární opory použitých materiálů k plastice dury a kalvy po resekci tumoru. Duraguard® (Dural Repair Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Německo) je materiál určený k náhradě tvrdé pleny a tvořený procesovaným bovinním perikardem. Tento

**Obr. 5.** Pooperační axiální CT vyšetření mozku ukazuje přiměřený pooperační nálezn bez chirurgické komplikace



list je fixován suturou k okrajům tvrdé pleny. V literatuře jsou popisovány dobré výsledky. Například studie Khana et al. (2020) ukázala pouze 3,7 % riziko likvorey s použitím Duraguard® u 134 pacientů po mikrovaskulární dekompresi (17). Kranioplastiky s použitím polymethyl metakrylátu mají obecně dobré kosmetické výsledky s přijatelným výskytem komplikací (18, 19).

## Závěr

Mnohočetný myelom je maligní onemocnění vycházející z abnormální proliferace plazmatických buněk. Ačkoliv dominantu terapie představuje léčba systémového onemocnění, chirurgická terapie má v určitých případech své opodstatnění. Kazuistika prezentuje případ pacienta s mnohočetným postižením kalvy, u kterého bylo masivně expanzivní ložisko ve frontální kosti radikálně resekováno. V návaznosti na to byla stanovena diagnóza a pacient mohl být odeslán k adekvátní systémové terapii. Podrobné zobrazovací vyšetření při klinické suspekci na kostní invazi ložiska kalvy je nezbytné.

## LITERATURA

1. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. The Lancet. 2015;385(9983):2197-2208.
2. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood. 2006;107(3):904-906.
3. Myeloma – Cancer Stat Facts [online]. National Cancer Institute – SEER. [cit. 27-9-2021]. Dostupné z: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. Inter-

- national Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014;15(12):e538-e548.
5. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2007;356(25):2582-2590.
6. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. J. Clin. Oncol. 1992;10(4):587-590.
7. Yeh Y, Chambers J, Gaugris S, et al. Indirect Comparison of the Efficacy of Melphalan-Prednisone-Bortezomib Relative to Melphalan-Prednisone-Thalidomide and Melphalan-Pred-

- nison for the First Line Treatment of Multiple Myeloma. Blood. 2008;112(11):2367.
8. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N. Engl. J. Med. 1996;335(2):91-97.
9. Dimopoulos MA and Terpos E. Multiple myeloma. Ann. Oncol. 2010;21:143-150.
10. Patel AJ, Adams GJ, Humphries WE, et al. Multiple myeloma presenting as solitary mass in the posterior fossa. J. Clin. Neurosci. 2010;17(11):1457-1459.

11. Cerase A, Tarantino A, Gozzetti A, et al. Intracranial involvement in plasmacytomas and multiple myeloma: a pictorial essay. *Neuroradiology*. 2008;50(8):665-674.
12. Kuo YH, Huang WC, Wu JC. Surgical Treatment for a Giant Solitary Plasmacytoma with Skull Erosion. *Cureus*. 2018.
13. Singh AD, Chacko AG, Chacko G, et al. Plasma cell tumors of the skull. *Surg. Neurol.* 2005;64(5):434-438; discussion 438-439.
14. Ma XJ, Li D, Wang L, et al. Clinical features, radiological profiles, and surgical outcomes of primary intracranial solitary plasmacytomas: a report of 17 cases and a pooled analysis of individual patient data. *J. Neurooncol.* 2019;142(2):263-272.
15. Sahin F, Saydam G, Ertan Y, et al. Dural plasmacytoma mimicking meningioma in a patient with multiple myeloma. *J. Clin. Neurosci.* 2006;13(2):259-261.
16. Schluterman KO, Fassas AB-T, Van Hemert RL, et al. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch. Neurol.* 2004;61(9):1423-1429.
17. Khan SA, Lallouo A, Vats A, et al. Microvascular decompression: incidence and prevention of postoperative CSF leakage in a consecutive series of 134 patients. *Br. J. Neurosurg.* 2020;34(4):416-418.
18. Lee SC, Wu CT, Lee ST, et al. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses. *J. Clin. Neurosci.* 2009;16(1):56-63.
19. Sharavanan GM, Jayabalan S, Rajasukumaran K, et al. Cranioplasty using presurgically fabricated presterilised polymethyl methacrylate plate by a simple, cost-effective technique on patients with and without original bone flap: study on 29 patients. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2015;14(2):378-385.