

SOLITÁRNÍ PLAZMOCYTOM

MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.

III. interní klinika LF a FN UP, Olomouc

Solitární plazmocyty jsou lokalizované maligní nádory vznikající lokální proliferací plazmocyty. Jsou relativně vzácné, tvoří asi 3–5% všech zhoubných plazmocytních onemocnění. Nejdůležitějším aspektem při vyšetřování solitárního plazmocyty je jistá diagnóza skutečně solitární léze, protože léčebný postup je podstatně odlišný oproti generalizovanému onemocnění. Solitární extramedulární plazmocyty se chová zpravidla lokálně expanzivně, má ale malou tendenci ke generalizaci. Solitární extramedulární plazmocyty se nacházejí v měkkých tkáních nasopharyngu, oropharyngu, tonzilách, nosní dutině a paranasálních sinusech, velmi vzácně v uzlinách, v podkoží, na pleuře nebo v testes. Po ložiskové radioterapii může být pacient vyléčen. Solitární kostní plazmocyty jsou častější než solitární extramedulární plazmocyty. Jeho prognóza je nejistá. Riziko přechodu solitárního kostního plazmocyty do mnohočetného myelomu je podstatně vyšší než u solitárního extramedulárního plazmocyty. Vždy je nutno bedlivým vyšetřením zjistit, zda jde jen o solitární kostní plazmocyty, nebo nerozpoznaný mnohočetný myelom. Solitární kostní plazmocyty mají větší tendenci ke generalizaci než solitární extramedulární plazmocyty. Druh zvolené léčby závisí na klinických projevech. Prioritní léčebnou metodou je radioterapie, kurativní dávka 40–50 GY. Ozařované pole je o něco větší než původní velikost nádoru. Chirurgie nachází svoje místo u akutních zákroků na páteři při projevech útlaku míchy a při probatorní excizi. Chemoterapie je indikována tehdy, pokud přetrvává monoklonální imunoglobulin v séru nebo moči.

Klíčová slova: mimokostní solitární plazmocyty, solitární kostní plazmocyty.

SOLITARY PLASMACYTOMA

Solitary plasmacytomas are localized malignant tumors arising by local proliferation of plasma cell. They are rare and amount to 3 to 5% of all malignant plasmacytoma disorders. The most important feature for the examination of solitary plasmacytoma is a sure diagnosis of the really solitary lesion, because its therapeutic modality differs from that of a generalized disease. Solitary extramedullary plasmacytoma usually displays a local expansive character but shows a low tendency to generalization. Solitary extramedullary plasmacytoma occurs in the nasopharynx, oropharynx, tonsils, nasal cavity and paranasal sinuses, very rarely in the nodes, subcutis, pleura and testis. Local radiotherapy may lead to a complete cure. Solitary plasmacytoma of bone is more frequent than solitary extramedullary plasmacytoma. Its prognosis is less favorable. There is a high risk of development from solitary plasmacytoma of bone into multiple myeloma in contrast to solitary extramedullary plasmacytoma. It should be examined carefully whether a case is solitary plasmacytoma of bone or multiple myeloma. Solitary plasmacytoma of bone frequently inclines to generalization in contrast to solitary extramedullary plasmacytoma. Therapeutic modality depends on clinical manifestations. Treatment of choice is radiotherapy with curative dose of 40–50 GY. The irradiation site is larger than the original size of tumor. Surgery is indicated in case of acute spinal compression or probatory extirpation of tumor. Chemotherapy is indicated if monoclonal immunoglobulin persists in the serum or urine.

Key words: solitary extramedullary plasmacytoma, solitary plasmacytoma of bone.

Solitární plazmocyty jsou lokalizované maligní nádory vznikající lokální proliferací plazmocyty. Jsou relativně vzácné, tvoří asi 3–5% všech zhoubných plazmocytních onemocnění (9). Solitární plazmocyty jsou definovány jako izolovaný tumor tvořený plazmatickými buňkami bez známek postižení jiných lokalizací.

Solitární plazmocyty mohou vznikat v kterékoliv části lidského těla.

Solitární kostní plazmocyty vychází z plazmatických buněk kostní dřeviny, zatímco solitární extramedulární plazmocyty vychází z plazmatických buněk nacházejících se ve sliznicích (29). Oba druhy představují rozdílné skupiny tumorů s ohledem na rozdílnou incidenci dle pohlaví, lokalizaci, vývoj a přežití (10, 15).

Solitární extramedulární plazmocyty měkkých tkání je dle některých návrhů řazen k lymfomům marginální zóny s vystupňovanou plazmatickou diferenciací (15).

Plazmocyty mají mnoho společných znaků s ostatními plazmocytními proliferativními stavy.

Cytogenetické vyšetření nachází delece na chromozomu 13, chromozomální ramesne 1p, ramesne 14q a amplifikace chromozomálních ramen 19p, 9q a 1q (1).

Interleukin 6 je stále považován za nejdůležitější růstový faktor v progresi plazmocytních proliferací (9). Specifickou roli povrchových markerů, adhezivních molekul a angiogeneze u solitárních plazmocyty je třeba dále prostudovat. Solitární plazmocyty dle některých autorů považován za přechodný krok ve vývoji z monoklonální gamapatie nejasného významu (9).

Histologicky jsou solitární plazmocyty tvořeny plazmocyty s různým stupněm pleiomorfismu. Solitární extramedulární plazmocyty mohou mít cystickou podobu se skupinkami plazmatických buněk.

Část solitárních kostních plazmocyty se překlaskifikuje na mnohočetný myelom, pokud se skelet vyšetří dalšími metodami, např. nukleární magnetickou rezonancí nebo Tc96-m-MIBI scintigrafií (24). Tyto metody

zobrazí ložiska plazmocyty dříve, nežli jsou rozpoznatelná na rentgenovém snímku. Proto u pacientů se solitárním kostním plazmocyty jsou nutné časté kontroly, aby byl včas zachycen přechod v mnohočetný myelom. Nejdůležitějším aspektem při vyšetřování solitárního plazmocyty je jistá diagnóza skutečně solitární léze, protože léčebný postup je podstatně odlišný oproti generalizovanému onemocnění.

Solitární extramedulární plazmocyty

Solitární extramedulární plazmocyty se chová zpravidla lokálně expanzivně, má ale malou tendenci ke generalizaci. Solitární extramedulární plazmocyty se nacházejí v nasopharyngu, oropharyngu, tonzilách, nosní dutině a paranasálních sinusech, velmi vzácně v uzlinách, v podkoží, na pleuře nebo v testes (9). Muži bývají postiženi o něco častěji nežli ženy.

Relativně často se nalézá solitární extramedulární plazmocyty v oblasti nosní

ductiny a je náhodným nálezem při histologickém vyšetření po odstranění nosních polypů. Nemocní bývají dosti často bez příznaků nebo mají pouze příznaky nosní obstrukce, případně nosní sekrece a epistaxe (7).

Po lokální radioterapii může být pacient vyléčen. Týká se to jak solitárních extramedulárních plasmocytomů, tak solitárních kostních plasmocytomů (23). Histologicky vykazují uzlinové plasmocytomy nodulární formu růstu. Zbývající architektura lymfatické uzliny zůstává neporušená.

Diagnostická kritéria solitárního extramedulárního plasmocytomu (Galieni) (12)

- biopsie tkáně s průkazem infiltrace monoklonálních plasmocytů
- plasmocytů kostní dřeni nepřesahují 5% všech jaderných elementů
- nepřítomnost osteolytických lézí nebo známek postižení jiných tkání
- nepřítomnost hyperkalcemie nebo renální insuficience
- nízká hodnota monoklonálního imunoglobulinu (pokud je vůbec přítomen)

Laboratorní známky solitárního extramedulárního plasmocytomu. Krevní obraz, funkce ledvin a hladina vápníku v séru bývají normální. Monoklonální protein (MIG) v séru nebo moči bývá přítomen asi u poloviny nemocných, jeho hladina bývá nízká. Rovněž hladina fyziologických imunoglobulinů podobně jako procento plazmatických buněk ve dřeni bývá normální. Biopsie tumoru prokáže infiltraci monoklonálními plasmocytů. Průkaz monoklonality plasmocytů je zvláště důležitý u lézí v oblasti nosní dutiny, jelikož nosní polypy mohou být často infiltrovány reaktivními plasmocytů.

Léčba. Solitární extramedulární plasmocytomy jsou velmi citlivé na radioterapii. Kompletní excize tumoru není prvotně nutná. Chirurgická excize je indikována jen tehdy, pokud přetrvávají nadále zbytky vitální léze po adekvátní radioterapii.

Průběh onemocnění solitárním extramedulárním plasmocytomem

Průběh tohoto onemocnění a přežití je dobré. Eradikace tumoru je dosaženo téměř u všech nemocných. Přejít do mnohočetného myelomu (MM) není u solitárního extramedulárního plasmocytomu tak častý jako u nemocných se solitárním kostním plasmocytomem a tvoří asi 40% nemocných. Proč je tomu tak, zůstává stále otázkou. Jedním z vysvětlení jsou celkově nižší hodnoty beta2-mikroglobulinu, thymidinkinázy, IL-6 a solubilních receptorů pro IL-2 v séru u extramedulárních

plasmocytomů. Navíc bylo zjištěno pomocí průtokové cytometrie, že plasmocytomy u extramedulární formy plasmocytomu jsou jen ve 2% aneuploidní na rozdíl od plasmocytů u kostní formy plasmocytomu, kde byla zjištěna aneuploidie u 80% nemocných, takže se tyto plasmocytomy více blíží plasmocytům u mnohočetného myelomu (1).

Solitární kostní plasmocytom

Solitární kostní plasmocytom je častější než solitární extramedulární plasmocytom.

Jeho prognóza je nejistá. Riziko přechodu solitárního kostního plasmocytomu do myelomu je podstatně vyšší než u solitárního extramedulárního plasmocytomu. Vždy je nutno bedlivým vyšetřením zjistit, zda jde jen o solitární kostní plasmocytom, nebo nerozpoznaný mnohočetný myelom.

Solitární kostní plasmocytom má větší tendenci ke generalizaci než solitární extramedulární plasmocytom (8, 9).

Klinické příznaky solitárního kostního plasmocytomu zahrnují bolestivost kosti, eventuálně patologickou frakturu, dále komprese nervových svazků, případně míchy.

Muži bývají postiženi o něco častěji než ženy. Na rozdíl od mnohočetného myelomu je věkový medián v době stanovení diagnózy o něco nižší, a onemocnění se může objevit dokonce u dětí. Více než polovina tumorů se objevuje v axiálním skeletu, hlavně v obratlích.

Kritéria pro diagnózu solitárního kostního plasmocytomu se liší dle autora (4, 7, 21).

Laboratorní znaky. Krevní obraz, ledvinové funkce a hladina kalcia v séru jsou většinou normální. Monoklonální imunoglobulin v séru nebo v moči je přítomen asi u poloviny nemocných. Hladiny normálních imunoglobulinů v séru jsou většinou normální, vyšetření kostní dřeni je v mezích normy. Vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií je normální. Biopsie vyšetření tumoru nalézá monoklonální plasmocytomy prokázané imunohistochemicky nebo s pomocí průtokové cytometrie.

Radiologické znaky: Radiologické změny závisí na velikosti a lokalizaci plasmocytomu. Vyšetření počítačovou tomografií a magnetickou rezonancí je ale nezbytné k přesnému stanovení rozsahu plasmocytomu a k vyloučení mnohočetného myelomu.

Léčba. Druh zvolené léčby závisí na klinických projevech. Na prvním místě je to ložisková **radioterapie**.

Kurativní dávka 40–50 GY. Ozařované pole je o něco větší než původní velikost nádoru. Výsledky jsou závislé na použité dávce, pokud je použita nižší dávka, hrozí častěji rekurence onemocnění.

Chirurgické řešení představuje dekompresní operace při projevech útlaku míchy.

Chemoterapie má vcelku malý význam a nezabrání progresi do mnohočetného myelomu.

Chemoterapie je indikována tehdy, pokud přetrvává monoklonální imunoglobulin v séru nebo moči. V léčbě je nejčastěji využíván melfalan nebo cyklofosfamid v kombinaci s prednisonem.

Zvláštní přístup si zaslouží nemocní se zvýšenou pravděpodobností systémové generalizace.

Pacienti, u nichž je prokázáno určité minimální zastoupení monoklonálních plazmatických buněk v kostní dřeni, raději léčíme cytostatickou terapií. Další rizikovou skupinou jsou nemocní se sníženou hladinou imunoglobulinů, výraznou osteoporózou nebo zvýšenou hladinou volného řetězce kappa nebo lambda v séru (5, 28). Tito nemocní by měli být sledováni zvláště pečlivě v kratších intervalech se zřetelem na možný vývoj do systémového onemocnění.

Adjuvantní chemoterapie není v současné době doporučována jako standardní postup. Výsledky několika studií vyznívají nejednoznačně.

Kontroly po léčbě. Vymizení monoklonálního imunoglobulinu v séru a nebo v moči může trvat ještě několik měsíců.

I po jeho vymizení je nutné nemocné sledovat minimálně pět let nebo lépe doživotně. Znovuobjevení monoklonálního imunoglobulinu nebo změna hladiny volných lehkých řetězců v séru může být signálem rekurence nebo generalizace onemocnění.

Monitorování hladiny imunoglobulinů u nemocných, kteří byli léčeni pro nesekreční formu plasmocytomu, se jeví problematické. Další doporučené postupy zahrnují rentgenové vyšetření, kostní densitometrii, a dokonce opakované vyšetření kostní dřeni.

Relaps solitárního kostního plasmocytomu. Relaps se může projevit různým způsobem. Jednak jako ložiskový relaps objevení plasmocytomu v jiné nežli původní lokalizaci nebo vytvoření systémového onemocnění ve smyslu mnohočetného myelomu.

Lokální relaps lze léčit dodatečnou radioterapií, pokud již nebyla vyčerpána povolená dávka na ložisko. Pokud tumor po radioterapii perzistuje, je nutno radiační léčbu doplnit chemoterapií. Vytvoření klasického mnohočetného myelomu je nutno léčit všemi současnými terapeutickými postupy včetně vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních kmenových buněk.

Prognostické faktory solitárního kostního plasmocytomu. Negativní prognostické faktory solitárního kostního plasmocytomu zahrnují sníženou hladinu imunoglobulinů v séru, přítomnost osteopenie, vyšší věk, postižení v oblasti axiálního skeletu, větší léze. Naopak

vymizení monoklonálního imunoglobulinu po léčbě je příznivým faktorem a je spojeno s menší pravděpodobností přechodu do mnohočetného myelomu (12). Celková prognóza pacientů se solitárním kostním plazmocytomem je dobrá, téměř všichni přežívají 5 let, medián přesahuje deset let.

Diagnostická kritéria solitárního kostního plazmocytomu dle Dimopoulose (9) zahrnující využití recentních diagnostických metod (magnetické rezonance, průtokové cytometrie, PCR- polymerázové řetězové reakce):

- normální kostní dřevina bez známek klonální plazmatické proliferace
- normální nález při radiografickém vyšetření a při magnetické rezonanci páteře, pánve, proximálních femurů a humerů
- nepřítomnost anémie, hyperkalcemie, nebo renální insuficience, jejíž příčinou by mohl být myelom
- nízká koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru nebo v moči a zachovaná normální koncentrace normálních imunoglobulinů.

Diagnostická kritéria solitárního kostního plazmocytomu dle Malpase (20).

- jen jedno ložisko na přehledném radiografickém vyšetření všech kostí
- histologicky prokázaný plazmocytom z osteolytického ložiska
- normální nález v kostní dřevině, bez zmnožení plazmocytů a s jejich normální morfologií
- normokalcemie, nepřítomnost anémie
- nepřítomnost monoklonálního imunoglobulinu anebo koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG do 35 g/l, IgA do 20 g/l a vylučování Bence-Jonesovy bílkoviny močí menší než 1,0 g za 24 hodin.

Retrospektivní kritéria pro solitární kostní plazmocytom

- vymizení monoklonálního imunoglobulinu po extirpaci a ozáření tumoru
- normální anebo jen nepatrně snížená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů před operací nebo ozářením a jejich následná normalizace po lokální léčbě.

Závěr

Diagnostice solitárních forem plazmocytomu musí být věnována adekvátní pozornost, neboť jde o stavy vyznačující se svébytnou

manifestací, vývojem a vesměs i dobrou odezvou na léčbu. Obzvláštní důraz je nutno klást i na diferenciální diagnostiku s odlišením od ostatních typů ložiskových kostních nebo mimokostních procesů, čemuž napomáhají zavedená diagnostická kritéria, ale i dále se rozvíjející paleta stále sofistikovanějších diagnostických postupů a metod. Solitární

extramedulární plazmocytom má být léčen ložiskovou radioterapií s okraji přesahujícími o dva centimetry velikost nádoru. Rovněž u solitárního kostního plazmocytomu je indikována radioterapie. Chirurgie má své místo jen v případech neurologické symptomatologie míšní komprese. Úloha adjuvantní chemoterapie nebyla potvrzena.

Literatura

1. Aalto Y, Nordling S, Kivioja AH, et al. Among numerous DNA copy number changes, losses of chromosome 13 are highly recurrent in plasmacytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1999 Jun; 25 (2): 104–107.
2. Aviles A, Huerta-Guzman J, Delgado S, et al. Improved outcome in solitary bone plasmacytomata with combined therapy. *Hematol Oncol* 1996; 14: 111–117.
3. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 1982; 51: 361–375.
4. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 1981; 48: 845–851.
5. Bradwell AR. Serum free light chain assays. Binding site Ltd, 2003, ISBN:070424037.
6. Brinch L, Hahnisdal E, Abrahamsen AF et al. Extramedullary plasmacytomas and solitary plasma cell tumors of bone. *Eur J Haematol* 1990; 44: 132–135.
7. Corwin J, Lindberg RD. Solitary plasmacytoma of bone vs. extramedullary plasmacytoma and their relationship to multiple myeloma. *Cancer* 1979; 43: 1007–1013.
8. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 587–590.
9. Dimopoulos MA, Mouloupos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 2037–2044.
10. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988 Nov; 5(4): 346–364.
11. Galieni P, Cavo M, Avisati G, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? *Ann Oncol* 1995; 6: 687–691.
12. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000 Jan; 85 (1): 47–51.
13. Ganjoo RK, Malpas JS. Plasmacytoma. In: *Myeloma: Biology and Management*, 2nd edn Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. Oxford: Oxford University Press, 1998: 545–558.
14. Guida M, Casamassima A, Abbate I, et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different nosological entities? *Tumori* 1994; 80: 370–377.
15. Hussong JW, Perkins SL, Schnitzer B, et al. Extramedullary plasmacytoma. A form of marginal zone cell lymphoma? *Am J Clin Pathol* 1999 Jan; 111 (1): 111–116.
16. Jackson A, Scarffe JH. Prognostic significance of osteopenia and immunoparesis at presentation in patients with solitary myeloma of bone. *Eur J Cancer* 1990; 26: 363–371.
17. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1983; 1: 255–262.
18. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 71–87.
19. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1063–1067.
20. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. Oxford: Oxford University Press, 1998: 545–558.
21. McLain RF, Weinstein JN. Solitary plasmacytomas of the spine: a review of 84 cases. *J Spinal Disord* 1989 Jun; 2 (2): 69–74.
22. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM, Ordonez NG. Solitary plasmacytomas of bone and extramedullary plasmacytomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1987; 59: 1475–1485.
23. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* 1980; 45: 647–652.
24. Mouloupos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1311–1315.
25. Mehta J, Napanstek E, et al. Successful T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in a child with recurrent multiple extramedullary plasmacytomas. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 381–382.
26. Poor MM, Hitchon PW, Riggs CE Jr. Solitary spinal plasmacytomas: management and outcome. *J Spinal Disord* 1988; 1: 295–300.
27. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–1571.
28. Ščudla V, Minařík J, Schneiderka P, et al.: Význam hodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců u mnohočetného myelomu a vybraných monoklonálních gamapatií – první zkušenosti. *Vnitř. lék.* 2005 (v tisku).
29. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1976 May; 55(3): 217–238.
30. Woodruff RK, Whittle JM, Malpas JS. Solitary plasmacytoma. I: Extramedullary soft tissue plasmacytoma. *Cancer* 1979; 43: 2340–2343.
31. Woodruff RK, Malpas JS, White PE. Solitary plasmacytoma. II: Solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 1979; 43: 2344–2347.