

## Solitární extramedulární plazmocytom – diagnostika a léčba

Vošmik M.<sup>1</sup>, Maisnar V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkologie a radioterapie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

### SOUHRN

Solitární extramedulární plazmocytom (SEP) je velmi vzácné maligní onemocnění. Osmdesát procent SEP se objevuje v oblasti hlavy a krku. V dalších lokalitách se jedná často o náhodný histopatologický nálezn.

Hlavní léčebnou modalitou SEP v oblasti hlavy a krku je radioterapie, která umožňuje dosáhnout lokální kontroly v 80–100 % případů. Diskutována je dávka radioterapie a klinický cílový objem, především potřeba ozařování spádových lymfatických uzlin s ohledem na toxicitu léčby. Radioterapie s modulovanou intenzitou je novým léčebným přístupem, umožňujícím snížení toxicity léčby.

*Klíčová slova:* solitární extramedulární plazmocytom, radioterapie.

### SUMMARY

**Vošmik M., Maisnar V.: Solitary extramedullary plasmacytoma: diagnostics and therapy**

Solitary extramedullary plasmacytoma (SEP) is a very uncommon malignant disease. Eighty percent of SEP occurs in head and neck region. Other localizations of the disease are often accidental histopathological findings.

The main therapeutic modality in SEP of head and neck region is radiotherapy, which enables to achieve local control in 80–100% cases. The dose of radiotherapy and clinical target volume are discussed, mainly the necessity of lymph node irradiation considering the treatment toxicity. Intensity-modulated radiotherapy is a new radiotherapy approach which offers a treatment toxicity reduction.

*Key words:* solitary extramedullary plasmacytoma, radiotherapy.

## Úvod

Solitární extramedulární plazmocytom (SEP) je velmi vzácné maligní onemocnění, jeho incidence se odhaduje na 0,4 na 1 000 000 obyvatel ročně. SEP reprezentuje přibližně 3 % malignit plazmatických buněk, nejčastěji se objevuje v 5.–6. dekádě života a 3–4krát častěji jsou postižení muži [1–3].

Diagnóza je založena na histopatologickém průkazu postižení měkkých tkání maligními plazmatickými buňkami, při současném vyloučení destrukce skeletu a okultního postižení dalších lokalit (především infiltrace kostní dřeně). Většina případů SEP vychází z oblasti horních dýchacích a polykacích cest (80 %), nejčastěji nazofaryngu, vedlejších dutin nosních, orofaryngu a laryngu [1–3]. Byla ovšem popsána, většinou formou kazuistických sdělení, celá řada dalších lokalit postižených SEP (močový měchýř, vaječník, děloha, štítná žláza, trachea, játra, ledviny, kůže, prs, CNS a další).

Symptomy onemocnění souvisejí s primární lokalizací tumoru. Nejčastěji lze tedy očekávat manifestaci ve formě polykacích obtíží, odynofagie, obstrukce dýchacích cest, epistaxe, lokalizované bolesti apod., může se objevit i primárně spádová lymfadenopatie. Vyšetřením je následně nalezeno stopkaté nebo nad okolí vystupující submukózní ložisko tmavě červené až našedlé barvy, které při manipulaci snadno vybledává. Ulcerace a nekróza není typická, je známkou pokročilosti tumoru. Postižení lymfatických uzlin

v lokalitě hlavy a krku bývá zaznamenáno v 8–30 % případů (tab. 1).

Materiál pro histologickou diagnózu bývá obvykle získán biopsií ložiska. Tenkojehlová biopsie s následným cytologickým zpracováním není pokládána za dostatečnou, lze ji ovšem využít například pro ověření lymfadenopatie či recidivy již prokazaného plazmocyтому. Biopsie musí být hluboká, protože sliznice může být ztluštělá přítomnou zánětlivou reakcí. Mikroskopicky je zastižena proliferace CD38 pozitivních plazmatických buněk rozptýlených v matrix. Jaderné a buněčné atypie bývají minimální. Od reaktivní infiltrace plazmatickými buňkami je plazmocytom odlišen imunohistochemickým průkazem monoklonálního lehkého nebo těžkého řetězce protilátky.

Lokálními zobrazovacími metodami bývají počítačová tomografie a magnetická rezonance. Vyšetření musí zhodnotit rozsah primárního ložiska i spádové lymfatické uzliny.

Laboratorní vyšetření zahrnuje krevní obraz, biochemické vyšetření, elektroforézu a imunoelktroforézu séra a moči. M-protein bývá detekován většinou do 25 % případů [4]. Jeho vyšší hladiny upozorňují na vyšší riziko diseminace onemocnění a tím i horší prognózu.

K vyloučení mnohočetného myelomu je nutné provedení rentgenového vyšetření skeletu a alespoň cytologického vyšetření kostní dřeně. V poslední době je k dispozici pozitronová emisní tomografie, která se stala standardní součástí předléčebného vyšetření solitárního plazmocyтому.

**Table 1.** Locoregional control, risk of progression to multiple myeloma and recommendations for regional lymph node irradiation. Review of literature

Author:	Number of cases	Lymph nodes at diagnosis	Locoregional control (%)	Progression to multiple myeloma (%)	Recommendation for elective radiotherapy
Mayr et al. [12]	13	1 (8%)	92	23	yes
Shih et al. [13]	10	3 (30%)	80	20	yes
Liebross et al. [9]	22	not reported	95	32	yes (selective)
Susnerwala et al. [10]	25	2 (8%)	67	8	no
Bush et al. [14]	10	2 (20%)	80	40	yes (selective)
Jyothirmayi et al. [15]	7	not reported	86	43	no
Tsang et al. [16]	14	not reported	87	50	yes (selective)
Bolek et al. [8]	10	2 (20%)	100	33	yes
Strojan et al. [11]	31	7 (23%)	90	8	no
Chao et al. [17]	16	not reported	100	31	yes
Tournier-Rangear et al. [7]	17	2 (13%)	72,8	31	yes (selective)
Michalaki et al. [2]	10	not reported	80	20	no
Ozsahin et al. (multicentric retrospective study) [5]	52	not reported	78%	36%	-

## Léčba

Solitární extramedulární plazmocytoomy jsou vysoce radiosenzitivní nádory. Radioterapie ve středních dávkách umožňuje lokální kontrolu v 80–100 % případů. Horší lokální kontrolu v některých retrospektivních souborech (tab. 1) lze vysvětlit nízkými dávkami radiotherapie.

Samostatný chirurgický výkon u SEP v oblasti hlavy a krku je pokládán za nedostatečný, a to i v případě negativních histopatologických okrajů [5]. Pokud se jedná o nález SEP v histopatologickém preparátu v jiné lokalitě, indikace radiotherapie je zvažována podle možností ozaření dané oblasti a radikality provedeného výkonu.

Pro použití chemoterapie či jakékoliv systémové léčby není v případě lokalizovaného SEP odůvodnění [6].

V radiotherapii SEP však zůstávají některé kontroverze, především z důvodů malého množství pacientů, hodnocených v retrospektivních souborech. První je otázka dávky záření, druhou je velikost cílového objemu.

Dávky v citovaných retrospektivních studiích se pohybovaly mezi 35 a 60 Gy. Léčebná postupy UK Myeloma Forum (British Society for Haematology) doporučují pro SEP do velikosti 5 cm aplikaci dávky 40 Gy ve 20 frakcích a pro velké nádory větší než 5 cm dávku až 50 Gy [6]. Podle nedávná publikace Tournier-Rangearové et al. je minimální dávka 45 Gy na oblast cílového objemu spojená s lepší lokální kontrolou a přežitím bez známek nemoci [7].

Ozařování spádové lymfatické oblasti je otázkou velice spornou. Někteří autoři obhajují tento přístup z důvodů 8–30% rizika možného subklinického postižení a vynikajících výsledků dosažených při zavzetí lymfatických oblastí do cílového objemu [8, 9]. Publi-

kované postupy UK Myeloma Forum [6] doporučují ozařování prvních spádových lymfatických uzlin v případě výskytu SEP v oblasti Waldeyerova okruhu. Podle zmínované publikace francouzských autorů [7] by měla být první spádová lymfatická oblast ozařována v případě vysokého rizika postižení, a to je výskyt SEP v oblasti dutiny ústní, orofaryngu a nazofaryngu nebo objemné nádory. Dávka na oblast spádových uzlin by podle autorů měla být alespoň 36 Gy. Oponenti ozařování spádových uzlin argumentují excelentními výsledky i v souborech, ve kterých byla ozařována pouze oblast primárního ložiska. Druhým důvodem proti rozšíření cílového objemu je vysoké riziko pozdní toxicity radiotherapie v oblasti ozařovaných sliznic a především slinných žláz [2, 10, 11]. Chronická xerostomie může být hlavním důvodem snížení kvality života po radiotherapii v oblasti hlavy a krku. K vyřešení sporu by mohlo přispět použití nové ozařovací techniky – radiotherapie s modulovanou intenzitou, která snižuje poškození velkých slinných žláz a tím i riziko pozdní xerostomie.

## Poléčebné sledování

Sledování pacientů po léčbě SEP je zaměřeno jak na lokální kontrolu onemocnění, tak na jeho systémové projevy s ohledem na možnou progresi do mnohočetného myelomu. Lokální kontrola je prováděna ve spolupráci se specialisty příslušného oboru (obvykle otorhinolaryngologem) a za pomoci různých zobrazovacích metod. Systémová progresie je obvykle zachycena nejdříve laboratorně (vysoká sedimentace, přítomnost M-komponenty). Riziko progresie SEP do obrazu mnohočetného myelomu je 8–50 % (tab. 1.).

V případě lokální recidivy SEP zůstává léčebnou možností reiradiace (vlastní zkušenost autorů). Při systémové progresi onemocnění se léčba řídí protokoly pro léčbu mnohočetného myelomu.

## Závěr

Radioterapie je léčbou volby solitárního extramedulárního plazmocytomu z důvodů velmi dobré lokální kontroly onemocnění.

## Literatura

1. **Perez, C. A., Chao, C. K.** *Unusual nonepithelial tumours of the head and neck.* In Perez, C. A., Brady, L. W. (Editors), *Principles and practice of radiation oncology* (3<sup>rd</sup> ed.), Philadelphia . Lippincott Raven Publishers 1997, p. 1116–1117.
2. **Michalaki, V. J., Hall, J., Henk, J. M., Nutting, C. M., Harrington K., J.** Definitive radiotherapy for extramedullary plasmacytomas of the head and neck. *Br. J. Radiol.*, 2003, 76, p. 738–741.
3. **Nofsinger, Y. C., Mirza, N., Rowan, P. T., Lanza, D., Weinstein, G.** Head and neck manifestations of plasma cell neoplasms. *Laryngoscope*, 1997, 107, p. 741–746.
4. **Weber, D. M.** Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, p. 373–376.
5. **Ozsahin, M., Tsang, R. W., Poortmans P. et al.** Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 64, p. 210–217.
6. **Soutar, R., Lucraft, H., Jackson, G. et al.** Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br. J. Haematol.*, 2004, 124, p. 717–726.
7. **Tournier-Rangeard, L., Lapeyre, M., Graff-Caillaud, P. et al.** Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, 64, p. 1013–1017.
8. **Bolek, T. W., Marcus, R. B., Mendenhall, N. P.** Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996, 36, p. 329–333.
9. **Lieboss, R. H., Ha, C. S., Cox, J. D., Weber, D., Delasalle, K., Alexanian, R.** Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother. Oncol.*, 1999, 52, p. 245–249.
10. **Susnerwala, S. S., Shanks, J. H., Banerjee, S. S., Scarffe J. H., Farrington, W. T., Slevin N. J.** Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region: clinicopathological correlation in 25 cases. *Br. J. Cancer*, 1997, 75, p. 921–927.
11. **Strojan, P., Soba, E., Lamovec, J., Munda, A.** Extramedullary plasmacytoma: clinical and histopathologic study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 53, p. 692–701.
12. **Mayr, N. A., Wen, B. C., Hussey, D. H. et al.** The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother. Oncol.*, 1990, 17, p. 293–303.
13. **Shih, L. Y., Dunn, P., Leung, W. M., Chen, W. J., Wang, P. N.** Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone. *Br. J. Cancer*, 1995, 71 (1), p. 128–133.
14. **Bush, S. E., Goffinet, D. R., Bagshaw, M. A.** Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Radiology*, 1981, 140, p. 801–805.
15. **Jyothirmayi, R., Gangadharan, V. P., Nair, M. K., Rajan, B.** Radiotherapy in the treatment of solitary plasmacytoma. *Br. J. Radiol.*, 1997, 70, p. 511–516.
16. **Tsang, R. W., Gospodarowicz, M. K., Pintilie, M. et al.** Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2001, 50, p. 113–120.
17. **Chao, M. W., Gibbs, P., Wirth, A., Quong, G., Guiney, M. J., Liew, K. H.** Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern. Med. J.*, 2005, 35, p. 211–215.

Práce byla podpořena z grantu GAUK 137/2004 C.

Do redakce došlo 1. 3. 2007.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Milan Vošmik

Klinika onkologie a radioterapie

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: vosmik@fnhk.cz