

## **Солитарная плазмоцитома**

Солитарная плазмоцитома характеризуется наличием одного очага поражения кости или мягких тканей, вызванного инфильтрацией клональными плазматическими клетками без признаков множественной миеломы (ММ). В зависимости от локализации выделяют две группы плазмоцитом: костные и экстрамедуллярные.

Солитарные плазмоцитомы являются редкими опухолями. Среди всех моноклональных гаммапатий доля плазмоцитом составляет 1%. Среди плазмноклеточных заболеваний плазмоцитомы составляют менее 5%. Экстрамедуллярные плазмоцитомы (ЭМП) встречаются на 40% реже, чем солитарные костные плазмоцитомы (СКП). Солитарные плазмоцитомы чаще встречаются среди мужчин, медиана возраста на момент установления диагноза составляет 55-60 лет.

**Солитарная костная плазмоцитома.** При СКП чаще вовлекается в процесс осевой скелет, чем конечности. Наиболее часто поражается позвоночник (42-61%). Несколько реже встречаются плазмоцитомы таза (15%), ребер (12%), длинных трубчатых костей нижних (12%) и верхних конечностей (10%). Поражение дистальных отделов конечностей ниже коленного или локтевого сустава встречается редко.

Частота выявления моноклонального белка при СКП составляет от 19 до 72%. Аномальное соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) определяется у 50% больных. Уровень невовлеченных в патологический процесс иммуноглобулинов обычно нормальный.

**Экстрамедуллярная солитарная плазмоцитома.** ЭМП локализуется в мягких тканях. Наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути (свыше 80% случаев), среди которых – полость носа и придаточные пазухи (44%), носоглотка и ротоглотка (по 18%), а также глотка (11%) и др. Вторым по частоте поражения отмечен желудочно-кишечный тракт (35% среди ЭМП вне верхних дыхательных путей). Среди других локализаций - кожа, почки, мочевого пузыря, легкие, поджелудочная железа, молочная железа и др.

Моноклональный белок при ЭМП выявляется реже, чем при костных плазмоцитомах и наблюдается у 25-29% больных. При исследовании СЛЦ аномальное их соотношение выявляется у 40% больных.

### **Диагностика**

В 2014 г. Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG) были пересмотрены критерии диагностики ММ. Внесены изменения в диагностические критерии не только ММ, но и плазмоцитомы. Выделены два варианта солитарных плазмоцитом: солитарная плазмоцитома (без присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге) и солитарная плазмоцитома с минимальным вовлечением костного мозга (менее 10% клональных плазматических клеток в костном мозге).

### **Критерии диагноза солитарной плазмоцитомы**

При установлении диагноза должны присутствовать следующие признаки:

1. Одиночный очаг поражения кости или мягких тканей, с выявленными при биопсии клональными плазматическими клетками.
2. Нормальный костный мозг с отсутствием клональных плазматических клеток.
3. Отсутствие поражения костей рентгенологически и по МРТ (или КТ) позвоночника и таза (кроме первичного очага поражения).
4. Отсутствие признаков поражения органов: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или остеолитических очагов (CRAB - симптомов), которые могут быть связаны с лимфоплазмноклеточным пролиферативным заболеванием.

Критерии диагноза солитарной плазмоцитомы с минимальным вовлечением костного мозга:

При установлении диагноза должны присутствовать следующие признаки:

1. Одиночный очаг поражения кости или мягких тканей, с выявленными при биопсии клональными плазматическими клетками.
2. Клональные плазматические клетки в костном мозге менее 10%.
3. Отсутствие поражения костей рентгенологически и по МРТ (или КТ) позвоночника и таза (кроме первичного очага поражения).
4. Отсутствие признаков поражения органов: гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или остеолитических очагов (CRAB - симптомов), которые могут быть связаны с лимфоплазмноклеточным пролиферативным заболеванием.

Диагноз плазмоцитомы обязательно должен быть подтвержден морфологически на основании исследования адекватного количества ткани. Исследуемая ткань может быть получена при тонкоигольной аспирации опухоли, биопсии или в процессе хирургического вмешательства. Для доказательства моноклональности и/или аберрантных плазматических клеток при костных плазмоцитомах необходимо исследование следующих маркеров: CD19, CD56, CD27, CD117 и циклина D1. Также необходимо выявление рестрикции каппа и лямбда легких цепей Ig.

У больных с предполагаемым диагнозом ЭМП дифференциальный диагноз проводят с реактивным плазмцитозом, гранулематозным воспалением, лимфомами, прежде всего мукозоассоциированной (MALT) лимфомой с плазмцитарной дифференцировкой, иммунобластной лимфомой, лимфоплазмцитарной лимфомой, а также недифференцированной карциномой. Для доказательства моноклональности и/или аберрантных плазматических клеток при экстрамедуллярных плазмоцитомах необходимо исследование следующих маркеров: CD19, CD56, CD27, CD117 и циклина D1. Клональность плазматических клеток подтверждается рестрикцией каппа и лямбда легких цепей Ig. С целью дифференциальной диагностики с реактивным плазмцитозом и лимфомами при ЭМП наиболее часто используют такие маркеры как CD138, MUM1/IRF4, CD20 and PAX5.

При выявлении плазмноклеточной инфильтрации в биоптате необходимо исключить MM.

Обследование

- Клиническое обследование

- Сбор анамнеза
- Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
- Определение статуса по ECOG
- Лабораторные методы исследования
  - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.
  - Биохимический анализ крови, включая креатинин, общий белок, альбумин, кальций, ЛДГ
  - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови и суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
  - Определение уровня Ig сыворотки крови для оценки степени гуморального иммунодефицита.
  - Исследование уровня СЛЦ в сыворотке крови
  - Определение  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке.
  - Морфологическое исследование аспирата костного мозга и/или трепанобиоптата с иммуногистохимическим исследованием и/или иммунофенотипированием.
- Методы лучевой диагностики
  - Рентгенография костей, включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости.
  - Компьютерная томография костей (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) всех отделов позвоночника и таза.

#### Оценка факторов прогноза

Риск прогрессирования в ММ выше при СКП, чем при экстрамедуллярных и составляет приблизительно 50% в течение 5 лет, при ЭМП - приблизительно 25%.

Прогноз при плазмоцитомах отличается в зависимости от присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге. Риск развития ММ при плазмоцитоме без вовлечения костного мозга составляет приблизительно 10% в течение 3 лет. При плазмоцитоме с минимальным вовлечением костного мозга прогрессирование в ММ происходит в течение 3 лет приблизительно у 60% больных с костной плазмоцитомой и у 20% больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой.

После успешной лучевой терапии солитарной плазмоцитомы уровень моноклонального белка сыворотки крови и мочи обычно снижается, однако полное его исчезновение отмечается не часто.

К факторам риска прогрессирования СКП в ММ относятся: 1) наличие М-протеина сыворотки более 1-2 лет после установления диагноза, 2) персистирование моноклонального белка в моче, 3) уровень М-протеина сыворотки 5 г/л и более, 4) аномальное соотношение СЛЦ. Кроме того показано, что аномальное соотношение СЛЦ ( $<0,25$  или  $>4,0$ ) влияет не только на риск развития ММ, но и на общую выживаемость. Важным неблагоприятным фактором также является возраст старше 60 лет. У больных в возрасте старше 60 лет риск трансформации в ММ значительно выше, чем у больных более молодого возраста.

Четких факторов риска развития ММ при ЭМП нет. Следует отметить, что отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче на этапе установления диагноза солитарной плазмоцитомы не исключает риска прогрессирования в ММ.

#### Формулирование диагноза

В диагнозе следует указывать вариант солитарной плазмоцитомы (костная или экстрамедуллярная), локализацию, тип секретируемого моноклонального белка.

Пример формулирования диагноза: солитарная экстрамедуллярная плазмоцитома желудка с секрецией моноклонального белка G к-типа.

#### Лечение

##### Лечение солитарной костной плазмоцитомы

Основным методом лечения СКП является локальная лучевая терапия. При опухоли размером менее 5 см рекомендуемая суммарная доза лучевой терапии составляет 40 Гр (20 фракций). При плазмоцитоме размером более 5 см рекомендуется суммарная доза лучевой терапии 50 Гр (25 фракций). Поле облучения должно включать опухоль и участок прилежащих тканей не менее 2 см. При поражении позвоночника зона облучения должна включать кроме плазмоцитомы один неповрежденный позвонок с обеих сторон.

В настоящее время проведение химиотерапии после лучевой терапии при СКП не рекомендуется.

Хирургическое лечение используют у отдельных больных с СКП при функциональной нестабильности пораженной области. Чаще всего выполняется хирургическая фиксация при поражении длинных костей. При массивном поражении позвонков используются различные варианты реконструктивных хирургических вмешательств.

##### Лечение солитарной экстрамедуллярной плазмоцитомы

ЭМП является высоко радиочувствительной опухолью. Основным методом лечения ЭМП является лучевая терапия. При плазмоцитоме размером менее 5 см рекомендуется локальная лучевая терапия в дозе 40 Гр (20 фракций). При опухоли размером более 5 см используется лучевая терапия в дозе 50 Гр (25 фракций). В зону облучения должна входить опухоль и участок прилежащих тканей не менее 2 см. При ЭМП обязательным является облучение шейных лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс. Если поражение локализуется в области кольца Вальдейера, обязательно выполняется лучевая терапия на область дренирующих шейных лимфатических узлов.

Хирургическое лечение ЭМП используется как в качестве самостоятельного вида терапии, так и в сочетании с локальной лучевой терапией. Выбор тактики терапии зависит от локализации опухоли.

При лечении ЭМП головы и шеи, верхних дыхательных путей предпочтение отдается локальной лучевой терапии. Радикальное хирургическое удаление опухоли часто невозможно из-за опасности повреждения жизненно важных органов. Более того, одноцентровое исследование,

проведенное в Канаде, показало, что риск локальных рецидивов не отличался при лучевой терапии и хирургическом лечении (12,8% против 12,5%), в то время как локальные рецидивы и прогрессирование в ММ происходили значительно чаще при использовании хирургического лечения (5,1% против 25% и 18% против 50%, соответственно).

При лечении ЭМП, локализованных вне верхних дыхательных путей, чаще применяется хирургическое лечение в виде самостоятельного метода или в комбинации с лучевой терапией. Только лучевая терапия используется реже.

Хирургическое лечение применяется при солитарных плазмоцитомах кишки, желудка. В литературе имеются описания успешного применения частичной резекции желудка, эндоскопической резекции слизистой при плазмоцитоме с нодулярным характером роста опухоли, эндоскопической субмукозной диссекции.

На сегодняшний день отсутствуют данные о целесообразности проведения химиотерапии после лучевой терапии у больных с ЭМП. Исследований по использованию новых лекарственных препаратов при солитарных плазмоцитомах не было, их проведение затруднено из-за малочисленности данной популяции больных, но есть описания клинических случаев, показавших эффективность новых лекарственных препаратов (талидомида, леналидомида, бортезомиба) при ЭМП.

#### Лечение локальных рецидивов и прогрессирования в ММ

Лечение локальных рецидивов и прогрессирования в ММ отличается. Для лечения локальных рецидивов используют хирургическое лечение или лучевую терапию в зависимости от локализации, предшествующей лучевой нагрузки и состояния тканей, принимая во внимание нарастание потенциальной токсичности предполагаемого лечения. В отдельных случаях при ранних рецидивах, массивном распространении опухоли может быть полезна системная терапия. Для лечения ММ применяют системную противоопухолевую терапию в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями.

#### Динамическое наблюдение

Учитывая риск развития рецидивов или ММ после лечения солитарных плазмоцитом, больные должны наблюдаться гематологом пожизненно. Иммунохимическое исследование крови и мочи, клинический и биохимический анализы крови выполняют каждые 3 месяца. Исследование аспирата и биоптата костного мозга, КТ или МРТ костей выполняется по клиническим показаниям. Рентгенография костей выполняется ежегодно или по клиническим показаниям.

## **Приложения**

### Библиография

1. Rajkumar SV, Palumbo A, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group Updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncology 2014;15:538-48

2. Dingly D, Kapoor P. Solitar Plasmacytoma. In Multiple Myeloma. Diagnosis and treatment. Editors: Gertz MA, Rajkumar S.V. 2014, P. 195-210.
3. Linden MA, McKenna RW. Plasma Cell Neoplasm. A morphologic, Cytogenetic and Immunophenotypic Approach. Springer International Publishing Switzerland, 2016
4. Ramasamy K., Lonial S. Fast Facts: Multiple Myeloma and Plasma Cell Dyscrasias. (Health Press, 2015)
5. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update. Prepared by a working group of UKMF Guidelines Working Group M. Hughes, R. Soutar, H. Lucraft, R. Owen, J. Bird. <http://www.bloodmed.com/contentimage/guidelines/3454.pdf>.
6. Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck—longterm outcome analysis of 68 cases. Head Neck. 2008;30(8):1012–9.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Multiple Myeloma Version 3.2016 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)