

5. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
6. Musteață V., Corcimar I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2008; 2 (16): 226 – 228.
7. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
8. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*, 2002; 100: 2292 – 2302.
9. Williams M.E., Kahn M.J., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 199.
10. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С., *Реальдирон (Альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике*. Киев: Логос, 2002 : 12 – 38.
11. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
12. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

## **PLASMACITOMUL SOLITAR.**

### **TABLOUL CLINIC ȘI TRATAMENTUL**

**Victor Munteanu<sup>2</sup>, Sanda Buruiană<sup>2</sup>, Aliona Dănilă<sup>1</sup>**

Catedra Hematologie și Oncologie a USMF „N. Testemițanu”<sup>1</sup>,  
Institutul Oncologic<sup>2</sup>

#### **Summary**

#### **Solitary plasmacytoma. Clinical signs and treatment**

Data about 8 patients (4 males and 4 females) with solitary plasmacytoma are described. The median age at diagnosis was 51,3 years (range 20-73 years). Three patients had a solitary plasmacytoma of the bone, 5 had solitary extramedullary plasmacytoma. Of 3 cases with solitary plasmacytoma of the bone spinal column (Th 5-6) in one patient was affected, in other tibia with pathological fracture, in the third left scapula. Of 5 cases with solitary extramedullary plasmacytoma in three patients tumoral focus appeared in nasal submucosis, in one patient larynx was affected, in one female cervix was affected. The clinical manifestations were determined by localization of primary tumor. The signs of general intoxication were absent.

The treatment included 3 cycles of chemotherapy COP or CHOP, locoregional radiotherapy (40-44 Gy) followed by 3 cycles of the same chemotherapy. Of 8 patients 7 finished the treatment with achievement of complete remission. In 6 patients the remission has been lasting one year, one year and 3 months, 5, 6, 7 and 8 years respectively. One patient with solitary plasmacytoma of the bone after achievement of complete remission has disappeared.

The authors consider that combined chemoradiotherapy of solitary plasmacytoma ensured excellent results.

#### **Rezumat**

Sunt descrise datele despre 8 pacienți (4 bărbați și 4 femei) cu plasmacitom solitar. Vârsta medie 51,3 de ani (20-73 de ani). Trei bolnavi au fost cu plasmacitom solitar al oaselor, 5 – cu plasmacitom solitar extramedular. Din cele 3 cazuri cu plasmacitom solitar al oaselor la un bolnav au fost afectate vertebrele Th 5-6, la altul tibia cu fractură patologică, la al treilea omoplatul de stânga. Din 5 pacienți cu plasmacitom solitar extramedular focarul tumoral în 3 cazuri a apărut în submucoasa nasală, la un bolnav a fost afectat laringele. La o pacientă a fost

afectat colul uterin. Manifestările clinice au fost determinate de localizarea primară a tumorii. Semne de intoxicație generală au lipsit.

Tratamentul a inclus 3 cicluri de polichimioterapie COP sau CHOP, radioterapie locoregională în doza sumară 40-44 Gy, după care s-au efectuat încă 3 cicluri de polichimioterapie. Din 8 pacienți au finalizat tratamentul 7 cu obținerea remisiunii complete, care la 6 pacienți se prelungește respectiv 1 an, 1 an și 3 luni, 5, 6, 7 și 8 ani. O bolnavă după obținerea remisiunii complete ulterior nu s-a prezentat la control.

Autorii consideră că tratamentul combinat chimioradioterapeutic al plasmacitomului solitar este optimal.

### **Actualitatea temei**

În afară de mielom multiplu sau plasmacitom generalizat există plasmacitom solitar care se poate dezvolta în oase sau extramedular (1, 3, 4, 5). Formele solitare ale mielomului multiplu se întâlnesc foarte rar constituind 1-4% din toate cazurile de mielom multiplu din care cauză ele sunt puțin studiate (1). Datele publicate au caracter retrospectiv. Nu sunt cercetări randomizate, iar relatările cu privire la evoluția clinică și tratament prezintă mai mult opinia experților, dar nu concluzii bazate pe dovezi (3). Majoritatea autorilor (1, 3, 4, 5) consideră că plasmacitomul solitar, îndeosebi cel al oaselor, mai devreme sau mai târziu progresează cu instalarea mielomului multiplu. De aceea ei recomandă monitorizarea pacienților fiecare 6 săptămâni timp de 6 luni pentru a constata la timp generalizarea procesului. Se are în vedere examinarea hematologică, biochimică, determinarea paraproteinei în ser și urină.

Diagnosticul plasmacitomului solitar se stabilește prin examinare citologică sau histologică a materialului obținut din formațiunea tumorală. Pentru a confirma caracterul solitar trebuie de efectuat un șir de investigații cu scopul de a exclude prezența altor focare ale tumorii. Sunt necesare următoarele investigații: analiza generală a sângelui, examinarea biochimică, inclusiv concentrația calciului, determinarea imunoglobulinelor, proteinei în ser și urină, studierea completă a scheletului (examen radiologic standart, rezonanța magnetică a regiunii toracale și lombare a coloanei vertebrale, puncția și trepanobiopsia măduvei oaselor. Absența modificărilor patologice în rezultatul acestor examinări se consideră ca criteriu de a stabili diagnosticul de plasmacitom solitar.

Referitor la tratament se discută eficacitatea radioterapiei sau a tratamentului chirurgical. O tactică optimă a tratamentului plasmacitomului solitar nu este elaborată.

Din cele expuse este actuală publicarea fiecărui caz de plasmacitom solitar cu reflectarea evoluției clinice și rezultatelor la distanță ale tratamentului.

**Scopul** lucrării prevede studierea evoluției clinice și a rezultatelor nemijlocite și la distanță ale tratamentului în cazurile de plasmacitom solitar.

### **Sarcinile lucrării**

- 1) studierea manifestărilor clinice și hematologice inițiale și evoluția lor până la stabilirea diagnosticului de plasmacitom solitar;
- 2) determinarea localizării focarului de afectare tumorală;
- 3) extimarea corelării plasmacitomului solitar al oaselor și extramedular cu vârsta pacienților;
- 4) aprecierea eficacității nemijlocite și la distanță a tratamentului.

### **Material și metode**

Au fost supravegheați 8 pacienți (4 bărbați și 4 femei) cu plasmacitom solitar. Vârsta lor la momentul stabilirii diagnosticului a variat de la 20 de ani până la 73 de ani, vârsta medie constituind 51,3 de ani. La 3 bolnavi s-a dezvoltat plasmacitom solitar al oaselor, la 5 – plasmacitom solitar extramedular. Diagnosticul de plasmacitom în toate cazurile a fost confirmat histologic. Caracterul solitar al tumorii a fost determinat în corespundere cu criteriile prevăzute în Ghidul de diagnostic și management al plasmacitomului solitar extramedular și plasmacitomului solitar al oaselor. Au fost examinate radiologic oasele scheletului în scopul depistării altor focare tumorale. S-au studiat punctatul măduvei oaselor și tabloul histologic al

măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie. Au fost cercetate analiza sângelui periferic, conținutul proteinei generale și a imunoglobulinelor, conținutul calciului în ser.

Programul de tratament a inclus 3 cicluri de polichimioterapie COP sau CHOP în doze standarte până la radioterapia locoregională în doza de 40-44 Gy și ulterior încă 3 cicluri de polichimioterapie după aceleași scheme. După finalizarea acestui program de tratament timp de 2-3 ani s-au efectuat cicluri de polichimioterapie de reinducere fiecare 3 luni.

### **Rezultate și discuții**

Din cele 3 cazuri cu plasmacitom solitar al oaselor la un bolnav au fost afectate vertebrele Th 5-6, la altul tibia de stânga cu fractură patologică, la al treilea – omoplatul de stânga. La acești bolnavi în tabloul clinic a predominat sindromul algic în regiunea osului afectat cu tendință de intensificare, ce i-a determinat pe pacienți să se adreseze la medic.

Din 5 pacienți cu plasmacitom solitar extramedular focarul tumoral în 3 cazuri a apărut în submucoasa nazală, la un bolnav a fost afectat laringele. La o pacientă primul focar tumoral s-a dezvoltat în colul uterin. Manifestările clinice în aceste cazuri au fost determinate de localizarea primară a tumorii. Afectarea submucoasei nazale a condus la dereglarea respirației nazale și schimbarea vocii, la un pacient au apărut hemoragii nazale repetate. Pacienta cu afectarea primară a colului uterin a observat eliminări albicioase, uneori sangvinolente, din căile genitale în legătură cu ce s-a adresat la medic. Afectarea laringelui s-a manifestat prin dispnee, afonie, senzație de corp străin în gât.

Analiza semnelor clinice atât în cazurile plasmacitomu solitar al oaselor cât și în cazurile plasmacitomu solitar extramedular ne convinge că manifestările clinice ale plasmacitomu solitar sunt în funcție de localizarea focarului tumoral și au caracter local. Semne de intoxicație generală au lipsit.

Examinarea radiologică a oaselor scheletului nu a depistat alte focare tumorale. Punctatul măduvei oaselor și studierea histologică a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie au fost fără afectare specifică. Hipercalemiemia a lipsit. Nu au fost semne de afectare a rinichilor. Proteina generală nu a depășit nivelul normal. Viteza de sedimentare a hematiilor nu a fost accelerată. Micșorarea conținutului hemoglobinei s-a depistat la pacienta cu afectarea submucoasei nazale complicată cu hemoragii nazale repetate uneori destul de abundente.

Datele expuse au exclus plasmacitomu generalizat confirmând astfel caracterul solitar al mielomului.

Din 8 pacienți au finalizat tratamentul 7 (3 cu plasmacitom solitar al oaselor și 4 cu plasmacitom solitar extramedular) cu obținerea remisiunii complete, care la 6 pacienți se prelungește respectiv 1 an, 1 an și 3 luni, 5, 6, 7 și 8 ani. O bolnavă cu plasmacitom solitar al oaselor (omoplatului) după obținerea remisiunii complete la control ulterior nu s-a prezentat.

Rezultatele obținute denotă eficacitate înaltă a tratamentului chimioradioterapeutic. În observațiile noastre nici după 5, 6, 7 și 8 ani nu s-a înregistrat transformare în mielom multiplu.

Tratamentul de elecție al plasmacitomu solitar al oaselor conform Ghidului de diagnostic și management al plasmacitomu solitar al oaselor și extramedular (3) se consideră radioterapia în doza 40-50 Gy în 20-25 fracții. În unele cazuri apar indicații pentru înlăturarea chirurgicală a plasmacitomu, dar și la acești pacienți după intervenția chirurgicală se administrează radioterapia. Pentru tratament combinat chimioradioterapeutic recomandări nu sunt. Se menționează numai că atunci când bolnavii nu răspund la radioterapie ei trebuie supuși chimioterapiei. La pacienții mai tineri tratamentul poate include doze mari de chimiopreparate cu autotransplant de celule stem hematopoietice.

În plasmacitomu solitar extramedular ca metodă optimală de tratament se recomandă radioterapia în aceeași doză îndeosebi în cazurile de localizare a tumorii în regiunea capului și gâtului. În caz de afectare a inelului Waldeyer în câmpul de iradiere se includ și ganglionii cervicali. Pentru alte localizări metoda chirurgicală se consideră cea mai potrivită. Dacă după intervenția chirurgicală marginea țesutului înlăturat a fost afectată trebuie efectuată radioterapia adjuvantă. Nu se recomandă radioterapia adjuvantă la bolnavii cu înlăturarea completă chirurgicală a tumorii cu marginea exciziei ne afectată.

Cele relatate denotă că metodele de tratament ale plasmacitomului solitar au caracter local. Conform datelor literaturii după tratamentul chirurgical sau radioterapeutic al plasmacitomului solitar în 10-36% de cazuri are loc transformarea în mielom multiplu. Progresarea în mielom multiplu de obicei are loc în primii 2 ani de la stabilirea diagnosticului (2).

În observațiile noastre nici după 5, 6, 7 și 8 ani nu s-a înregistrat transformarea în mielom multiplu, ce confirmă rațional tratamentul chimioradioterapeutic. Această recomandare poate fi argumentată prin următoarele.

Conform Clasificării REAL a tumorilor limfoide (6) plasmacitomul este inclus în grupa proceselor limfoproliferative. Reieșind din principiile tratamentului acestor maladii, îndeosebi a limfoamelor non-Hodgkin, în stadiile localizate cea mai înaltă eficacitate se obține în rezultatul tratamentului combinat chimioradioterapeutic. Radioterapia asigură eradicarea focarului tumoral primar, iar polichimioterapia în afară de acțiunea asupra focarului primar sanează metastazele subclinice și la distanță cu posibila vindecare a pacientului.

Cele expuse și rezultatele obținute de noi permit să considerăm tratamentul chimioradioterapeutic mai optimal comparativ cu cel chirurgical și radioterapeutic.

### **Concluzii**

1. Plasmacitomul solitar extramedular se dezvoltă preponderent în regiunea capului și gâtului.
2. Simptoamele clinice ale plasmacitomului solitar extramedular și al oaselor au caracter local și sunt în funcție de localizarea focarului tumoral și dimensiunile lui. Sindromul algic apare în cazurile de plasmacitomul solitar al oaselor.
3. Semne de intoxicație generală la pacienții cu plasmacitom solitar lipsesc.
4. Tratamentul combinat chimioradioterapeutic are eficacitate înaltă cu obținerea remisiunii complete de lungă durată.

### **Bibliografie**

1. Dimopoulos M.A.; Kiamouris Gh., Moulopoulos L.A. Solitary plasmocytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. Hematology/Oncology clinics of North America 1999; 13(6): 1249-1258.
2. Michalaki V.I., Hall J., Henk I.M. et al. Definitive radiotherapy for extramedullary plasmocytoma of the Head and neck. The British Journal of Radiology. 76 (2003), p. 738-741.
3. Soutar R., Lucraft H., Jackson G., Reece A., Bird J., Low E., Samson D. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Hematology, British Society for Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmocytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. Br. J. Haematol., 2004 Mar; 124(6): 717-26. (59 references] PubMed.
4. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. Medicine, 1976; 55: 217-238
5. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома. Руководство по гематологии (под редакцией А.И.Воробьева), издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, 3-е изд., том 2, с. 151-173.
6. Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей» // Архив патологии, 1997, № 4, с. 65-77.