

17.

BÖLÜM

PLAZMASİTOM

Çiğdem ÖZTÜRK¹

Plazma hücreli neoplaziler immünglobulin salgılayan plazma hücrelerinden oluşan neoplazilerdir. Tek bir immünglobulin ve onun fragmanlarının klonal artışı ile karakterizedir. Serumda yükselen immünglobulin ya da immünglobulin fragmanlarına M proteini denir. Her plazma hücreli neoplazide farklı bir M proteini yüksekliği görülebilir (1). İmmünglobulinler yapılarını oluşturan bileşenlere göre ağır ve hafif zincirler olarak ikiye ayrılmaktadır. Ağır zincir yapısında olan immünglobulinler IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE iken, Kappa ve Lambda hafif zincir yapısında bulunan immünglobulinlerdir. Plazma hücreli neoplazilerde en sık hafif zincir aşırı üretimi olurken, hafif zincirlerden ise en sık immünglobulin Kappa üretimi olmaktadır (1).

Plazma hücreli neoplaziler plazma hücreli miyelom, plazmasitom ve immünglobulin birikimi ile seyreden primer amiloidoz, ağır ve hafif zincir hastalıkları, POEMS ve TEMPI gibi paraneoplastik sendromla ilişkili plazma hücre proliferasyonlarından oluşmaktadır (2).

Soliter plazmasitomlar plazma hücreli miyelom klinik, radyolojik bulgularını içermeyen lokalize tümörlerdir. Tutulum yerine göre kemiğin soliter plazmasitomu ve ekstraosseöz plazmasitom olarak ikiye ayrılır.

KEMİĞİN SOLİTER PLAZMASİTOMU

Klinik özellikler

Plazma hücreli miyelomun klinik özelliklerini taşımayan monoklonal plazma hücrelerinden oluşan lokalize tümörlerdir. Görüntüleme yöntemleri ile kemikte başka bir lezyon olmadığı gösterilmiştir (3). Kemiğin soliter plazmasitomu; plazma hücreli tümör, soliter miyelom, soliter plazmasitom, osseöz plazmasitom ve kemiğin plazmasitomu olarak da adlandırılabilir (4).

Soliter plazmasitomlar tüm plazma hücreli neoplazilerin %1-2'sini oluşturmaktadır (5). Olguların yarıdan fazlasını erkek cinsiyet oluşturmakta, ortalama 55 yaşında görülmektedir (5,6). Bilinen bir risk faktörü yoktur ancak bazı olguların T veya B hücre immün yetmezliği veya otoimmün hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir (7).

En sık olarak aktif hematopoezin görüldüğü vertebralalar, kaburgalar, kafa kemikleri, pelvis, femur, humerus, klavikula ve skapula kemiklerinde görülmektedir (6). Hastalar sıklıkla lokalize kemik ağrısı veya patolojik fraktür ile başvururlar. Vertebral tutulumu olan hastalarda mekanik sinir basısına bağlı semptomlar görülebilir (8). Yumuşak doku yayılımına bağlı olarak palpable kitle şeklinde bulgu verebilir (5).

¹ Uzm. Dr., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji, dr.ozturkeigdem@gmail.com

lenfoma ve plazmablastik lenfoma yanlış olarak plazmasitom tanısı alabilir (68,69). Özellikle üst solunum yolu, deri, gastrointestinal sistem tutulumu gösteren belirgin plazma hücre differansiyasyonlu MZL'de morfolojik bulgular ile ayırmak imkansız olabilir. Biyopsi örneklerinde MZL'nin lenfositik proliferasyonunun görüldüğü alanlar aranmalı gerektiğinde flow sitometriden yararlanılmalıdır. B hücre markerlarının immünohistokimyasal çalışmalar ile gösterilmesi ve MZL'de beklenen translokasyonların plazmositomda görülmemesi ayırıcı tanıda yol göstericidir.

Plazmablastik lenfoma da özellikle ekstraosseöz plazmasitomlar ile klinik olarak karışabilir ve immünohistokimyasal çalışmalar ayırıcı yardımcı olmayabilir. Plazmasitomda daima negatif olan EBER'in plazmablastik lenfomada daima pozitif olması zor vakalarda yardımcıdır. Literatürde yüksek Ki67 proliferasyon indeksinin plazmablastik lenfomayı desteklediği bildirilmiş olup tüm bulguların birlikte değerlendirilmesi doğru tanıda yol göstericidir (69).

Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer lenfoma ise ALK pozitif büyük B hücreli lenfomadır. Bu lenfomanın çocuk ve genç erişkinlerde görülmesi ve ALK pozitifliği ayırıcı tanıda önemlidir (70). Flow sitometrik çalışmada lenfomalarda CD19, CD45 ekspresyonu ve CD56 ekspresyon kaybı lenfomayı desteklemektedir. Bazı vakalarda ise immünofenotipik olarak plazma hücre differansiyasyonu gösteren lenfoma ve plazmasitomu ayırmak kesin olarak yapılamaz (70).

Plazma hücreli miyelom ve ekstraosseöz plazmasitomu ayırmak morfolojik bulgular ile çok zor olabilir. Plazma hücreli miyelom morfolojik olarak daha fazla sellüler atipi ve blastik özellikler göstermekte, plazmasitik markerlar ve immünglobulin hafif zincirler ile sitoplazmik pozitiflik görülmektedir. Plazma hücreli miyelomlu olguların yaklaşık %70'inde CD56 immünreaktivitesi mevcuttur (71).

Plazmasitik markerlar ve immünglobulin hafif zincirler ile sitoplazmik pozitiflik ekstraosseöz plazmasitomlarda da mevcuttur, ancak CD56 pozitifliği soliter plazmositomlara göre daha az sıklıktadır, siklin D1 negatiftir. İmmünglobulin

hafif zincirlerin immünohistokimya veya in situ hibridizasyon ile çalışılması monotipik plazmasitomları, politipik reaktif plazma hücreli neoplazilerden ayırır (71).

SONUÇ

Plazma hücreli neoplaziler kemik kaynaklı lenfoid neoplaziler içerisinde sık karşılaştığımızdır. Fakat daha az ekstraosseöz olarak ve tüm dokulardan da gelişebilir. Plazmasitoid morfoloji gösteren lenfomalar başta olmak üzere birçok lenfoid neoplazi, soliter plazmasitom/ ekstraosseöz plazmasitom ayırıcı tanısına girer. Bütün bu neoplazilerin ayırıcı tanısına gitmek bazen ne morfoloji ile ne immünofenotip ile olamamaktadır. Bu aşamada klinik, radyolojik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte geniş perspektiften bakmak bizi doğru tanıya götürecektir.

KAYNAKLAR

1. Kumar V, Abbas A.K, Aster J. (2015) Disease of white blood cells, Lymph nodes, spleen and thymus. 9th ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. pp:579-629. Philadelphia, Elsevier.
2. Liebrose RH, Ha CS, Cox JD, et al. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;41(5):1063-1067.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
4. Poudyal S, Shrestha S. Solitary Plasmacytoma of the Calcaneum: A Case Report. JNMA J Nepal Med Assoc. 2019;57(219):373-375.
5. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood. 2006;108(6):1979-1983.
6. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood. 2000;96(6):2037-2044.
7. Zhang X, Su L, Ran YG, Qie S, et al. Extramedullary plasmacytoma of the trachea: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2018; 97(3):e9594.
8. Delauche-Cavallier MC, Laredo JD, Wybier M, et al. Solitary plasmacytoma of the spine. Long-term clinical course. Cancer. 1988;61(8):1707-1714.
9. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood. 2006;108(6):1979-1983.
10. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an

- adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer*. 2002;94(5):1532-1537.
11. Jackson A, Scarffe JH. Prognostic significance of osteopenia and immunoparesis at presentation in patients with solitary myeloma of bone. *Eur J Cancer*. 1990;26(3):363-371.
 12. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(1):113-120.
 13. Basavaiah SH, Lobo FD, Philipose CS, et al. Clinicopathological spectrum of solitary Plasmacytoma: a single center experience from coastal India. *BMC Cancer*. 2019;19(1):801.
 14. Pham A, Mahindra A. Solitary Plasmacytoma: a Review of Diagnosis and Management. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(2):63-69.
 15. Kucukkurt S, Karan NB, Senguven B, Kahraman S. Solitary plasmacytoma of the mandible: report of two cases. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2015214255. Published 2016 Mar 9.
 16. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*. 2012;87(7):647-651.
 17. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016. 35:e418-23.
 18. Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*. 2012;87(7):647-651.
 19. Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):482-488.
 20. Bataille R, Jégou G, Robillard N, et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica*. 2006;91(9):1234-1240.
 21. Paiva B, Gutiérrez NC, Chen X, et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2012;26(8):1862-1869.
 22. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J, et al. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance patients. Implications for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1655-1665.
 23. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2002;117(4):882-885.
 24. Tembhare PR, Yuan CM, Venzon D, et al. Flow cytometric differentiation of abnormal and normal plasma cells in the bone marrow in patients with multiple myeloma and its precursor diseases. *Leuk Res*. 2014;38(3):371-376.
 25. Sekiguchi Y, Asahina T, Shimada A, et al. A case of extramedullary plasmablastic plasmacytoma successfully treated using a combination of thalidomide and dexamethasone and a review of the medical literature. *J Clin Exp Hematop*. 2013;53(1):21-28.
 26. Morgan TK, Zhao S, Chang KL, et al. Low CD27 expression in plasma cell dyscrasias correlates with high-risk disease: an immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(4):545-551.
 27. Specht K, Haralambieva E, Bink K, et al. Different mechanisms of cyclin D1 overexpression in multiple myeloma revealed by fluorescence in situ hybridization and quantitative analysis of mRNA levels. *Blood*. 2004;104(4):1120-1126.
 28. Xiao R, Cerny J, Devitt K, et al. MYC protein expression is detected in plasma cell myeloma but not in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):776-783.
 29. Cook JR, Hsi ED, Worley S, et al. Immunohistochemical analysis identifies two cyclin D1+ subsets of plasma cell myeloma, each associated with favorable survival. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):615-624.
 30. Moreau P, Robillard N, Avet-Loiseau H, et al. Patients with CD45 negative multiple myeloma receiving high-dose therapy have a shorter survival than those with CD45 positive multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89(5):547-551.
 31. Pellat-Deceunynck C, Bataille R. Normal and malignant human plasma cells: proliferation, differentiation, and expansions in relation to CD45 expression. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(2):293-301.
 32. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, et al. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):93-100.
 33. Mateo G, Montalbán MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2737-2744.
 34. Olteanu H, Harrington AM, Hari P, et al. CD200 expression in plasma cell myeloma. *Br J Haematol*. 2011;153(3):408-411.
 35. Qing X, Sun N, Chang E, French S, Ji P, Yue C. Plasmablastic lymphoma may occur as a high-grade transformation from plasmacytoma. *Exp Mol Pathol*. 2011;90(1):85-90.
 36. Rasmussen T, Kuehl M, Lodahl M, et al. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood*. 2005;105(1):317-323.
 37. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2011 Jan;48(1):4-12.
 38. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(1):91-101.
 39. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1786-1791.
 40. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res*. 2004;64(4):1546-1558.

41. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210-2221.
42. Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, et al. Frequent engagement of the classical and alternative NF- κ B pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007;12(2):115-130.
43. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109(8):3489-3495.
44. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002;99(6):2185-2191.
45. Chng WJ, Van Wier SA, Ahmann GJ, et al. A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS. *Blood*. 2005;106(6):2156-2161.
46. Chng WJ, Winkler JM, Greipp PR, et al. Ploidy status rarely changes in myeloma patients at disease progression. *Leuk Res*. 2006;30(3):266-271.
47. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, et al. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer*. 2017; (1):13.
48. Delauche-Cavallier MC, Laredo JD, Wybier M, et al. Solitary plasmacytoma of the spine. Long-term clinical course. *Cancer*. 1988;61(8):1707-1714.
49. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer*. 1992;69(6):1513-1517.
50. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-757.
51. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1311-1315.
52. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, et al. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood*. 2014;124(8):1296-1299.
53. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood*. 2014;124(8):1300-1303.
54. Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, et al. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(5):1063-1067.
55. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer*. 2002;94(5):1532-1537.
56. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, et al. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. *Blood*. 2014;124(8):1296-1299.
57. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*. 1999;85(11):2305-2314.
58. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine*. 1976; 55(3):217-38.
59. Zhang X, Su L, Ran YG, et al. Extramedullary plasmacytoma of the trachea: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2018; 97 (3):e9594.
60. Galièni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica*. 2000;85(1):47-51.
61. Belic B, Mitrovic S, Arsenijevic S, et al. Nasal septum extramedullary plasmacytoma. *Vojnosanit Pregl*. 2013; 70(2):221-4.
62. Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;161(1):87-94.
63. Bink K, Haralambieva E, Kremer M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica*. 2008;93(4):623-626.
64. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, et al. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J*. 2005;35(4):211-215.
65. Wiltshaw E. The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55(3):217-238.
66. Boll M, Parkins E, O'Connor SJ, et al. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol*. 2010;151(5):525-527.
67. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(3):255-259.
68. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Mouloupoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(6):1249-1257.
69. Qing X, Sun N, Chang E, French S, Ji P, Yue C. Plasmablastic lymphoma may occur as a high-grade transformation from plasmacytoma. *Exp Mol Pathol*. 2011;90(1):85-90.
70. Seegmiller AC, Xu Y, McKenna RW, et al. Immunophenotypic differentiation between neoplastic plasma cells in mature B-cell lymphoma vs plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(2):176-181.
71. Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol*. 2005;205(1):92-101.