



ARTÍCULO ORIGINAL

## Plasmocitoma solitario; estudio retrospectivo en un Hospital Universitario

Luz del Carmen Tarín-Arzaga,<sup>1</sup> Ileana Velasco-Ruiz,<sup>1</sup> Oralia Barboza-Quintana,<sup>2</sup> Adriana Áncer-Arellano,<sup>2</sup> José Ángel Hawing,<sup>3</sup> Oscar Treviño-Montemayor,<sup>1</sup> David Gómez-Almaguer.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica.

<sup>3</sup>Estudiante de pregrado.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario, Dr. José E. González, UANL. México.

Recibido: Octubre 2011. Aceptado: Octubre 2011

### PALABRAS CLAVE

Plasmocitoma, extra-medular, óseo, célula plasmática, mieloma múltiple, México.

### Resumen

**Objetivo:** Describir la frecuencia, presentación clínica, tratamiento y evolución de los pacientes con diagnóstico de plasmocitoma solitario (PS).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de PS tratados en el Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José E. González.

**Resultados:** Fueron incluidos 21 pacientes con PS, 16 con plasmocitoma óseo (PO) y cinco con plasmocitoma extra-medular (PE). La mediana de la edad de presentación fue 57 (25 a 80) años. La relación hombre-mujer fue de 1.1. Dolor fue el síntoma de presentación más común. La localización más frecuente del PS fue en las vértebras. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia (18/21), 11 combinada con radioterapia y siete como monoterapia. La mediana de seguimiento fue 24 (1 a 80) meses. Dos pacientes progresaron a mieloma múltiple (MM) y dos presentaron recurrencia local del PS.

**Conclusión:** Aunque el número de pacientes es pequeño y el seguimiento es corto, en nuestro estudio observamos que la proporción de mujeres con diagnóstico de PS fue mayor y la progresión a MM menor a la informada en la bibliografía.

**KEYWORDS**

Plasmacytoma, extramedullary, bone, neoplasm, plasma-cell, multiple myeloma, Mexico.

**Solitary plasmacytoma: Retrospective study at a university hospital****Abstract**

**Objective:** To describe the frequency, clinical features, treatment modalities and natural course of solitary plasmacytoma (SP).

**Methods:** A retrospective study of patients with diagnosis of SP treated in the Hematology Service of Internal Medicine Department of the University Hospital Dr. José E. González was conducted.

**Results:** Twenty-one patients with bone ( $n = 16$ ) and extramedullary ( $n = 5$ ) plasmacytoma without evidence of multiple myeloma (MM) were included. The median age at presentation was 57 (25 to 80) years. The male-to-female ratio was 1.1. Pain was the most common presenting symptom. SP was most frequently localized in vertebra. Most (11/21) of the patients received combined treatment with chemotherapy and radiotherapy, 7 (33%) received chemotherapy alone. Median follow-up was 24 (1 to 80) months. Conversion to MM and local recurrence was observed in two patients each.

**Conclusion:** In our study the male:female ratio was lower. Although our small sample and short follow-up of patients with SP, the conversion to MM was lower than that reported in the literature.

**Introducción**

Las neoplasias de células plasmáticas son un grupo de entidades caracterizadas por la proliferación de una clona maligna de células, habitualmente productoras de inmunoglobulinas, que pueden presentarse como lesión única (plasmocitoma solitario) o como múltiples lesiones (mieloma múltiple).<sup>1,2</sup> Los plasmocitomas solitarios (PS) constituyen una enfermedad muy poco frecuente, representan 5% a 8% de las enfermedades de las células plasmáticas. La enfermedad se presenta predominantemente en hombres entre 55 y 65 años de edad.<sup>3,4</sup> La localización más común del plasmocitoma solitario es el hueso, en cuyo caso la enfermedad se denomina plasmocitoma óseo (PO), correspondiendo a 50% a 70% de los casos. El resto de los plasmocitomas solitarios se localizan en tejidos blandos, los cuales se conocen como plasmocitomas extra-medulares (PE).<sup>2,5-6</sup> Los huesos más frecuentemente involucrados son aquellos que cuentan con hematopoyesis activa; por orden descendente de frecuencia: vértebras torácicas, lumbosacras, cervicales, pelvis, costillas, extremidades superiores, cara, cráneo y fémur. La mayoría de los PE se localizan en cabeza y cuello, más frecuentemente en la vía aerodigestiva superior.<sup>2,5</sup> El tratamiento de elección es la radioterapia localizada, con dosis de 40 a 50 Gy.<sup>2,5-11</sup> El uso de quimioterapia adyuvante es controvertido. Aproximadamente 50% a 60% de los PO y 10% a 20% de los PE progresarán a MM.<sup>2,5</sup>

En el presente estudio se describe la frecuencia, formas de presentación y evolución de los pacientes con diagnóstico de PS atendidos en una institución universitaria.

**Métodos**

Se realizó una búsqueda en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica y el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González, en el periodo de tiempo entre enero de 2003 y diciembre de 2010, para identificar pacientes con diagnóstico histopatológico de plasmocitoma. Se revisaron los expedientes clínicos para incluir los siguientes datos: género, edad, signos y síntomas iniciales, tamaño y localización del plasmocitoma, hemoglobina, creatinina, calcio, albúmina, globulinas,  $\beta$ -2 microglobulina, inmunoelectroforesis de proteínas séricas, número de células plasmáticas en médula ósea, estudio de imagen realizado, tratamiento, fecha de progresión, de muerte o de última visita.

Fueron identificados 37 casos con diagnóstico de plasmocitoma. Dieciséis fueron excluidos, cinco por no contar con expediente clínico, 10 porque los estudios de extensión revelaron la presencia de enfermedad sistémica siendo clasificados como MM y un paciente que se encontraba en tratamiento por MM de ocho años de evolución en quien el diagnóstico de plasmocitoma fue la manifestación de progresión de la enfermedad. Veintiún pacientes cumplieron criterios para ser clasificados como plasmocitoma solitario: biopsia del tumor con la presencia de células plasmáticas clonales; sin evidencia de plasmocitomas en otros sitios con estudios de imagen, ya sea radiografía (serie ósea metastásica), resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía computarizada (TC); aspirado o biopsia de médula ósea con <10% de células plasmáticas, además de ausencia de anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal atribuibles a la discrasia de células plasmáticas.<sup>2,12</sup> Para la definición de respuesta

completa, parcial y progresión a MM se siguieron los lineamientos internacionales.<sup>2</sup> La supervivencia libre de enfermedad se analizó con el método de Kaplan-Meier utilizando el programa SPSS versión 17.

## Resultados

En 21 pacientes con diagnóstico histopatológico de plasmocitoma, los estudios de extensión descartaron mieloma múltiple y fueron clasificados como PS, 11 (52%) hombres y 10 (48%) mujeres. La edad mediana de presentación fue 57 años (rango 25 a 80). Cuatro pacientes (19%) eran menores de 50 años.

Dieciséis pacientes (76%) presentaron PO y cinco (24%) pacientes PE. El síntoma inicial más frecuente fue dolor en 13 pacientes (62%), 11 pacientes con PO manifestaron dolor óseo y dos pacientes con PE localizado en pleura y estómago iniciaron con dolor pleurítico y abdominal, respectivamente.

Al momento del diagnóstico, 13 pacientes contaban con TC, tres con RMN y cinco sólo tenían radiografía simple. En 16 casos se realizó biopsia incisional del tumor, en dos biopsia excisional de la masa, en un caso se realizó biopsia por aspiración con aguja fina y en dos casos no fue posible determinar el método utilizado para obtención de la muestra para estudio histopatológico.

Los 21 pacientes contaban con aspirado de médula ósea realizado por punción unilateral de cresta iliaca, en todos los casos el porcentaje de células plasmáticas fue menor de 10%, en cuatro casos el porcentaje se encontraba entre 5% a 9%, en 11 pacientes <5% y en seis casos el informe sólo indicaba <10% de células plasmáticas.

Dieciséis pacientes contaban con electroforesis de proteínas séricas, de los cuales dos (12%) tenían presencia de patrón monoclonal; once contaban con la medición de  $\beta$ 2-microglobulina, en dos pacientes fue mayor de 3.5 mg/L. En 10 casos tuvimos información del tamaño del plasmocitoma por medio del estudio de imagen; en tres, el diámetro fue mayor a 5 cm. La dosis de radioterapia varió entre 30 Gy y 45 Gy. Los esquemas de quimioterapia consistieron en ciclofosfamida, dexametasona y talidomida; prednisona y melfalán o dexametasona y talidomida.

*Plasmocitoma extra-medular.* De los cinco pacientes con diagnóstico de PE, fueron cuatro mujeres, la edad mediana de presentación fue 52 años (rango 47 a 79). En dos pacientes el PE se localizaba en vías aéreas superiores (Tabla 1). Cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia, en dos pacientes como monoterapia y en dos pacientes combinada, uno con radioterapia y otro como adyuvante posterior a cirugía. Un paciente recibió sólo radioterapia con 40 Gy en 20 sesiones. El tiempo de duración de la quimioterapia varió de tres a seis meses. La mediana de seguimiento fue de 24 (cinco a 43) meses. Ningún paciente con PE ha desarrollado mieloma múltiple hasta la fecha del último seguimiento. Cuatro casos lograron respuesta completa. La paciente con plasmocitoma en hueso pélvico, tratado con quimio y radioterapia, presentó aumento del tamaño del plasmocitoma sin evidencia de enfermedad sistémica después de 11 meses de

seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad a tres años fue de 75% (Figura 1).

*Plasmocitoma óseo.* De los 16 pacientes con diagnóstico de PO, 10 (62%) fueron varones, la mediana de edad fue 57 años (rango 25 a 80). La localización más frecuente fue en vértebras toracolumbares en seis casos (38%), tres (19%) en húmero, dos (13%) en sacro, dos (13%) en hueso frontal (Tabla 1). El dolor óseo fue el síntoma inicial y el motivo de consulta en 11 casos (69%). La modalidad de tratamiento más frecuente utilizada fue la combinación de radioterapia y quimioterapia en 10 pacientes, en un paciente se realizó cirugía para excisión completa del plasmocitoma seguida de radioterapia y quimioterapia, cinco pacientes recibieron sólo quimioterapia.

Con una mediana de seguimiento de 23 meses (rango 1 a 80) un paciente desarrolló recurrencia local del PS y dos pacientes (12%) han progresado a MM. Una mujer de 50 años con diagnóstico de PO frontal con diplopía como síntoma inicial, recibió tratamiento con quimioterapia por 8 meses y radioterapia 45 Gy, desarrolló recurrencia local a los 10 meses del diagnóstico. De los dos pacientes que progresaron a MM, un paciente de 58 años con diagnóstico de PO en vértebra torácica, tratado con radioterapia 30Gy y quimioterapia por cuatro meses progresó a MM seis meses después del diagnóstico y una paciente que desarrolló MM cinco años después del diagnóstico de PO del húmero a los 25 años, manifestó por una fractura patológica y tratado inicialmente con radioterapia seguido de quimioterapia seis meses. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años en el grupo de pacientes con PO fue de 64% (Figura 1).

## Discusión

El plasmocitoma es una proliferación clonal de células plasmáticas las cuales son idénticas por morfología e inmunofenotipo a las observadas en el MM pero que se manifiestan de manera localizada ya sea en tejido óseo o blando. La razón por la que un paciente desarrolla PS o MM no está clara, pero se sabe que está relacionada con las moléculas de adhesión así como a la expresión de receptores de citocinas de las células plasmáticas malignas.<sup>13</sup>

En el presente estudio la proporción de mujeres con diagnóstico de PS, y en particular de PE fue mayor a la descrita en la literatura. La modalidad de tratamiento más utilizada fue quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 24 (11 a 80) meses, cuatro pacientes (19%) desarrollaron recurrencia local o sistémica.

El PS similar a otras enfermedades de las células plasmáticas es más frecuente en varones, estudios previos han encontrado una relación masculino-femenino cercana a 3:1.<sup>3-5,11,14-15</sup> Datos que difieren de nuestra población de estudio en la cual ambos géneros presentan una frecuencia similar siendo de 48% mujeres y 52% varones. Notablemente cuatro de los cinco casos de PE fueron mujeres.

La recomendación internacional indica que el tratamiento de elección del PS es la radioterapia localizada,

Tabla 1. Principales características de los pacientes.

	Edad/sexo	Localización	Síntoma	Tratamiento	SG	SLE
<b>Plasmocitoma extramedular</b>						
1	67 / H	pleura	dolor	RT	11	11
2	51 / M	nasofaringe	obstrucción	Cx, QT	43	43
3	47 / M	pelvis	masa	QT, RT	37	11 <sup>†</sup>
4	52 / M	nasal	epistaxis	QT	5	5
5	79 / M	gástrico	dolor	QT	24	24
<b>Plasmocitoma óseo</b>						
1	71 / H	húmero	dolor	QT	1	1
2	50 / M	frontal	diplopia	RT,QT	25	10 <sup>†</sup>
3	53 / M	frontal	masa	Cx, RT, QT	20	20
4	80 / M	sacro	dolor	RT, QT	80	80
5	58 / M	vértebra lumbar	dolor	QT	8	8
6	53 / H	iliaco	dolor	RT, QT	15	15
7	40 / H	Sacro	dolor	RT, QT	58	58
8	65 / H	vértebra torácica	dolor	RT, QT	75	75
9	50 / H	vértebra torácica	compresión medular	RT, QT	70	70
10	25 / M	húmero	fractura	RT, QT	80	60 <sup>‡</sup>
11	28 / H	vértebra cervical	dolor	RT, QT	58	58
12	58 / H	vértebra torácica	dolor	RT,QT	6	6 <sup>‡</sup>
13	63 / H	vértebra torácica	dolor	QT	9	9
14	70 / H	clavícula	masa	QT	22	22
15	75 / M	húmero	dolor	RT, QT	34	34
16	57 / H	vértebra lumbar	dolor	QT	12	12

H: Hombre; M: Mujer; RT: Radioterapia; Cx: Cirugía; QT: Quimioterapia; SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad. †: Recurrencia local. ‡: Conversión a MM.

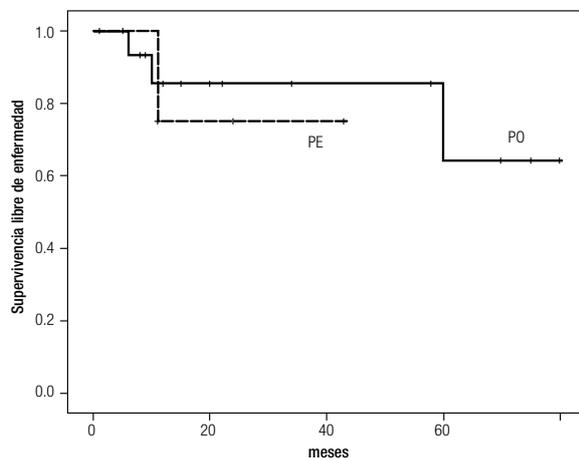
con dosis de 40 Gy a 50 Gy<sup>2,7-10</sup> seguida de vigilancia. La dosis de radiación ha sido establecida con base en estudios retrospectivos, Mendenhall y colaboradores encontraron que 31% de los pacientes que recibían menos de 40 Gy presentaban falla local al tratamiento comparado con 6% de quienes recibían dosis mayores.<sup>16</sup> Franssica y colaboradores no observaron fallas al tratamiento utilizando 45 Gy o más.<sup>11</sup> Dos pacientes desarrollaron recurrencia local del PS a los 10 y 11 meses, ambos recibieron quimioterapia inicial seguida de radioterapia 35 y 45Gy.

Aproximadamente 50% a 60% de los PO y 10% a 20% de los PE progresan a MM, con una mediana de tiempo para progresión de 34 (rango 13 a 180) meses.<sup>5,9,15-17</sup> Los estudios que apoyan el uso de quimioterapia adyuvante muestran que es posible retrasar o prevenir la conversión del PO a MM y mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>8,15,18</sup> Uno de estos estudios fue realizado en la Ciudad

de México de forma prospectiva con una mediana de seguimiento de 8.9 años, la conversión a MM fue de 54% en el grupo que recibió sólo radioterapia y 12% en quienes recibieron radioterapia seguida de quimioterapia, es importante resaltar que el esquema administrado fue melfalán con prednisona cada seis semanas por tres años.<sup>18</sup> En otras series de pacientes la quimioterapia adyuvante no ha mostrado que evite la progresión o mejore la supervivencia, por lo que estos estudios sugieren tratar con radioterapia localizada y observar para iniciar tratamiento sistémico al momento de desarrollar la progresión a MM.<sup>14,19-20</sup> Dos de nuestros pacientes progresaron a MM a los seis y 60 meses del diagnóstico, ambos recibieron quimioterapia adyuvante por seis y nueve meses.

Existen algunos factores que predicen un mayor riesgo de conversión a MM: tamaño >4cm, localización en vértebras, persistencia de la proteína monoclonal en suero,

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad.



edad y  $\beta 2$ -microglobulina elevada.<sup>5</sup> De nuestros dos pacientes que progresaron a MM, en uno el PS se localizaba en vértebra torácica, el otro tenía diámetro mayor de 5 cm y ninguno tenía proteína monoclonal detectable en suero al diagnóstico. Ambos recibieron tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia.

El diagnóstico y clasificación de las enfermedades de las células plasmáticas depende en gran medida del juicio clínico al seleccionar las herramientas de estudio ya que los avances tecnológicos han permitido aumentar la precisión diagnóstica. Es probable que el grupo de pacientes con diagnóstico de PS que progresa a MM en corto tiempo, tenga enfermedad diseminada desde el inicio y por lo tanto mayor riesgo de desarrollar MM. La RMN puede detectar enfermedad previamente no sospechada en pacientes con diagnóstico de PS hasta en 26% a 30% de los casos.<sup>21</sup> La citometría de flujo y la detección molecular de cadenas ligeras identifica células plasmáticas clonales en la médula ósea de pacientes que no tienen evidencia de infiltración al análisis microscópico. Además, la tomografía por emisión de positrones (PET), de reciente introducción, es útil para detectar enfermedad oculta hasta en 35% de los pacientes con aparente PS.<sup>22</sup>

En el presente estudio, 13 pacientes contaban con TC y sólo tres con RMN inicial, en ningún caso se realizó PET, la evaluación de la médula ósea para cuantificar células plasmáticas se realizó por análisis microscópico. Es probable que con el uso del PET la incidencia del PS disminuya y que aumente el número de respuestas completas así como el índice de curación de los pacientes con verdadero PS.

La conducta terapéutica inicial en nuestro centro incluye radioterapia y quimioterapia, en casos

seleccionados se omite la radioterapia con la intención de no retrasar el tratamiento sistémico, que habitualmente es bien tolerado, o cuando es alto el riesgo desarrollar complicaciones asociadas a la radiación. Otra razón importante para decidir evitar la radioterapia, principalmente en casos de plasmocitoma en zona lumbar y pélvica es la inevitable afección a la médula ósea, lo que en algunos casos impediría la posibilidad de tratamiento con quimioterapia así como de un trasplante de médula ósea en el futuro.

Aunque la presente serie de casos es pequeña y el seguimiento corto, la progresión a MM fue menor a la descrita en la literatura, lo que coincide con los estudios en que la quimioterapia adyuvante disminuye o al menos retrasa la progresión a MM. Sin embargo, la recurrencia local fue mayor a la esperada.

## Conclusión

Consideramos necesario estudios comparativos utilizando criterios diagnósticos más estrictos para definir si la quimioterapia adyuvante pudiera beneficiar a un grupo de pacientes PS.

## Referencias

1. 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;121:749-57.
2. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124:717-26.
3. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol* 2009;144:86.
4. Dimopoulos MA, Mouloupos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037-44.
5. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:210-7.
6. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:693-703.
7. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:789-94.
8. Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, et al. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother Oncol* 1990;17:293-303.
9. Krause S, Hillengass J, Goldschmit H, et al. Radiotherapy of solitary plasmacytoma. *Ann Hematol* 2011;90:1093-7.
10. 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 45Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1013-7.

11. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, et al. Solitary plasmacytoma of bone. Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Biol Phys* 1989;16:43-48.
12. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
13. Hughes M, Doig A, Soutar R. Solitary plasmacytoma and multiple myeloma: adhesion molecule and chemokine receptor expression patterns. *Br J Haematol* 2007;137:486-7.
14. Shih LY, Dunn P, Leung WM, et al. Localised plasmacytoma in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of the bone. *Br J Cancer* 1995;71:128-33.
15. Holland J, Trenkner DA, Wasserman TH, Fineberg B. Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. *Cancer* 1992;69:1513-7.
16. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Biol Phys* 1980;6:1497:1501.
17. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, et al. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1063-7.
18. Avilés A, Huerta-Guzmán J, Delgado S, et al. Improved outcome in solitary bone plasmacytoma with combined therapy. *Hematol Oncol* 1996;14:111-7.
19. Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:32-3.
20. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000;85:47-51.
21. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11:1311-5.
22. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:740-6.