

Б. М. Алиев, Г. В. Голдобенко, Н. А. Пробатова,
О. В. Чистякова**К ВОПРОСУ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ
СОЛИТАРНЫХ ПЛАЗМОЦИТОМ**

Институт клинической онкологии

Плазмоклеточные злокачественные новообразования возникают из системы В-лимфоцитов и продуцируют патологический иммуноглобулин. Клинико-анатомически заболевание протекает в виде генерализованных и в значительно меньшей степени солитарных форм поражения (СП). Среди СП выделяют солитарные плазмцитомы костей (СПК) и экстрамедуллярные плазмцитомы (ЭМП). 75% ЭМП локализуется в области верхних дыхательных путей [5, 9], реже в легких, желудочно-кишечном тракте, мягких тканях и в других органах и тканях организма [1, 2, 5, 11].

Взаимосвязь СП и диффузных миелом (ДМ) окончательно не установлена [1, 3]. Ряд авторов [10, 12] считают, что СП, в частности СПК, являются этапом развития ДМ, другие полагают, что по клиническому течению заболевания, методам их лечения и прогнозу между этими формами существует определенная разница и они должны изучаться отдельно [2].

Среди плазмоклеточных новообразований встречаются опухоли с различной степенью клеточной зрелости. Исходя из этого, ряд авторов [4, 6] предлагают распределять больных на следующие три категории: I категория — больные с высокодифференцированными опухолями, II — с умеренно дифференцированными опухолями, III — с недифференцированными опухолями.

Основным методом лечения больных с СП является лучевая терапия [8, 9, 11]. Химиотерапия применяется как дополнительный метод преимущественно у больных с подозрением на диссеминацию процесса [3, 7].

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 49 больных с СП. Диагноз заболевания устанавливали на основании клиничко-рентгенологического, лабораторного, морфологического исследований, анализов крови, мочи, стерильной пункции. Для выделения больных в группу СП использованы следующие критерии: 1) морфологическая верификация диагноза заболевания; 2) нормальные показатели крови (содержание гемоглобина 130,0 г/л и более; 3) отсутствие парапротеина в сыворотке крови и в моче; 4) нормальные показатели костного мозга (количество плазматических клеток менее 10%). Ряд авторов [1, 2] предлагают дополнительно использовать еще критерий длительности ремиссии после лечения 3 года и более. Исходя из этого, мы разделили всех больных на 2 группы: 17 больных с рецидивами опухолей в течение первых 3 лет — I-я группа, 32 больных с ремиссией заболевания в течение 3 лет после лечения — 2-я группа.

Среди 49 больных с СП у 24 выявлены СПК, у 25 — ЭМП. Мужчин было 31, женщин — 18. Возраст больных от 20 до 79 лет, подавляющее большинство в возрасте 40—70 лет. Ведущими клиническими симптомами заболевания являлись: припухлость в зоне поражения, боль (СПК), суровицистые выделения из носа, затрудненное носовое дыхание (ЭМП). Рентгенологически определялся очаг деструкции в зоне поражения кости (СПК) или округлая тень в легком. Четверо больных вообще не предъявляли никаких жалоб, и заболевание у них выявилось случайной находкой. В группу СПК включены больные с поражением позвоночника (5), ребер (5), ключицы (3), бедренной кости (2), гру-

B. M. Aliyev, G. V. Goldobenko, N. A. Probatova,
O. V. Chistyakova**TO THE PROBLEM OF RADIOTHERAPY
FOR SOLITARY PLASMOCYTOMA CLINICAL
AND MORPHOLOGICAL VARIANTS**

Research Institute of Clinical Oncology

Plasmocytic malignancies originate from the B-lymphocyte system and produce pathological immunoglobulin. The disease manifests itself clinically and anatomically as generalized and, to a significantly less degree, as solitary lesions (SL). The SL include solitary bone plasmocytomas (SBP) and extramedullary plasmocytomas (EMP). 75% of EMP are located in upper respiratory tract [5,9], less frequently in lungs, gastrointestinal tract, in soft tissues and other organs and tissues of the body [1,2,5,11].

Relationship of SL and diffuse melanoma (DM) is not definitely established [1,3]. Some authors [10,12] consider SL, in particular SBP a stage of DM development, others believe that the diseases differ in clinical course, methods of treatment and prognosis, and should be studied separately [2].

The plasmocytic lesions include tumors with different cellular maturity. Therefore some authors [4,6] suggest that the cases should be stratified into three categories: category I, patients with well-differentiated tumors, category II, cases with moderately differentiated tumors, category III cases with non-differentiated tumors.

Radiotherapy is the principal treatment modality in SL [8,9,11]. Chemotherapy may be supplemented with chemotherapy mainly in suspects for disease dissemination [3,7].

Materials and Methods. The study was performed in 49 patients with SL. The diagnosis was made basing on clinical x-ray, laboratory, morphological findings, blood count, urinalysis, sternal puncture. The following criteria were used to screen the patients for SL: 1) diagnosis morphological verification; 2) normal blood characteristics (hemoglobin 13 g% or more); 3) no serum or urine paraprotein; 4) normal bone marrow characteristics (plasmatic cells less than 10%). Some authors [1,2] propose to use an additional criterion of remission after treatment 3 years and more. Following this criterion the patients were stratified into 2 groups: group 1-17 patients relapsing within the first 3 years; group 2-32 patients with disease remission 3 years and more following treatment.

Among the 49 SL patients 24 had SBP and 25 had EMP. There were 31 males and 18 females of age ranging from 20 to 79 years, most cases being aged 40-70 years. Main clinical symptoms of the disease were local swelling, pain (SBP), nasal ichorous discharge, difficult nasal respiration (EMP). Destruction foci in the bone affection area (SBP) or a round shadow in a lung were detected by x-ray. Four patients had no complaints at all and the disease detection in them was a chance finding. The SBP group included cases with affection of the spine (5), ribs (5), clavicle (3), femur (2), sternum (3), ilium (6). Of the 25 patients with EMP 1 had a tumor originating from thyroid tissue, 1 from cervical lymph nodes, 1 from lung tissue, 2 from trunkal soft tissues. 20 (80%) of the 25 EMP patients had the disease in the upper respiratory tract: in nasopharynx (6), a maxillary sinus (7), nasal cavity (5), region of the root of tongue (2).

длины (3), подвздошной кости (6). У 1 из 25 больных с ЭМП опухоли исходили из ткани щитовидной железы, у 1 — из лимфоузлов шеи, у 1 — из ткани легкого, у 2 больных — из мягких тканей туловища. У 20 (80%) из 25 больных с ЭМП опухоли локализовались в области верхних дыхательных путей, из них у 6 — в носоглотке, у 7 — в верхнечелюстной пазухе, у 5 — в полости носа, у 2 — в области корня языка.

Морфологически диагноз верифицирован у всех больных. С целью уточнения степени дифференцировки опухолей у 29 больных повторно пересмотрены морфологические препараты (у 9 1-й и у 20 2-й группы больных). С учетом зрелости клеток плазмочитарного ряда мы разделили всех этих больных на три категории [4, 6]. К I категории мы отнесли 16 больных, у которых опухолевая ткань была представлена зрелыми плазмочитами. Иногда наблюдалась различная величина ядер опухолевых клеток, встречались двоядерные формы. Однако всегда клеточный состав выглядел однообразным, мономорфным. Ко II категории отнесли 6 больных, у которых наряду с плазматическими клетками можно было видеть в том или ином количественном сочетании проплазмочиты — клетки с округлым, более светлым, с менее «грубым» хроматином ядра, которые располагались как эксцентрично, так и в центре клетки. К III категории отнесли 7 больных, у которых в опухолевой ткани преобладали проплазмочиты и плазмобласты (иммунобласты). Однако ни в одном наблюдении опухолевая ткань не содержала преимущественно плазмобласты. Наряду с бластными формами можно было видеть проплазмочиты, иногда в значительном количестве, и даже плазмочиты. В опухолях больных этой категории встречались фигуры митозов. Среди 29 больных, у которых морфологические препараты были повторно пересмотрены, высокодифференцированные опухоли (I категория) выявлены у 1 (11,1%) больного 1-й и у 15 (75%) 2-й группы, умереннодифференцированные опухоли (II категория) — у 3 (33,3%) 1-й и у 3 (15%) 2-й группы, малодифференцированные опухоли (III категория) — у 5 (55,5%) 1-й и у 2 (10%) 2-й группы.

Лечение больных проводили лучевыми методами. Лишь при трудностях в морфологической верификации диагноза выполняли предварительное хирургическое удаление опухоли (12 больных) с последующей лучевой терапией. У 16 больных проведена дополнительная химиотерапия препаратами сарколизин, циклофосфан, лейкеран, асалин и другими в общепринятых схемах и дозах. Лучевую терапию проводили на аппаратах для дистанционной гамма-терапии с включением первичной опухоли и путей регионарного метастазирования по 2 Гр ежедневно. Суммарные очаговые дозы (СОД) колебались от 30 до 60 Гр, причем 30–40 Гр получили — 9, 41–50 Гр — 10 и 51–60 Гр — 30 больных соответственно.

Результаты. Длительность клинических наблюдений за больными с СП колебалась от 4 до 22 лет. В течение этого периода рецидивы опухолей выявлены у 20 (40,8%) из 49 больных, причем у 17 из них в течение первых 2–3 лет после лечения (1-я группа больных; длительность ремиссии среди них составила 13,2 мес), у 3 — спустя 5,6 и 22 года после лечения (2-я группа). Безрецидивное течение заболевания в сроки 4–22 года составило 59,2%. Из 20 больных с рецидивами опухоли умерли 13 (65%), причем 11 из 17 в 1-й (средняя длительность их жизни 28,5 мес), 2 из 3 во 2-й группе (спустя 7 и 22 года после лечения).

Рецидивы опухоли среди больных с высокодифференцированными новообразованиями выявлены у 1 (6,2%) из 16 больных, с умеренно дифференцированными — у 4 (66,6%) из 6, с малодифференцированными — у 6 (85,7%) из 7 больных соответственно. Рецидивы опухолей среди больных с СПК выявлены у 11 (45,8%) из 24 против 9 (36%) из 25 в группе больных с ЭМП.

Выживаемость в группе больных с СПК в сроки 5, 10 и 15 лет составила 65%, в группе больных с ЭМП — 85,3, 77,2, 72% соответственно. Среди всех 49 больных с СП в эти же сроки прожили 74,4, 70,3, 70,3%, из них в группе больных с клинической ре-

The diagnosis was morphologically verified in all cases. Revision of morphological specimens was performed in 29 (9 from group 1 and 20 from group 2) patients to define more accurately tumor differentiation degree. All these patients were stratified into three categories with respect to plasmocyte maturity [4,6]. Category I was composed of 16 patients with mature plasmocytes in the tumor tissue. There were tumor cells with nuclei of different size, binuclear cells. However, the cells looked monomorphous. Category II: 6 patients presenting besides plasmatic cells with various combinations of proplasmocytes with round, lighter nuclei having less "rough" chromatin that were located both eccentrically and in the center of the cells. Category III: 7 cases with proplasmocytes and plasmoblasts (immunoblasts) predominating in the tumor tissue. Nevertheless, none of the cases presented with plasmoblasts predominance. There were proplasmocytes encountered in a considerable amount together with blasts, or even plasmocytes. Tumors of these patients had mitosis figures. Results of the revision of morphological specimens from 29 patients were as follows: well-differentiated tumors (category I) 1 (11.1%) patient from group 1 and 15 (75%) patients from group 2; moderately-differentiated tumors (category II) 3 (33.3%) cases from group 2 and 3 (15%) from group 2; poorly differentiated tumors (category III) 5 (55.5%) cases from group 1 and 2 (10%) from group 2.

The patients underwent radiotherapy. Surgery with radiotherapy to follow was performed in 12 patients with difficulty in diagnosis morphological verification only. 16 patients underwent supplementary chemotherapy with sarcolysin, cyclophosphamide, leukeran, asalin and other drugs by routine dosage and schedules. The radiotherapy was carried out using distant gamma-therapy units for the primary and for regional metastasis routes at 2 Gy daily. Total tumor doses were ranging from 30 to 60 Gy: 30-40 Gy 9, 41-50 Gy 10 and 51-60 Gy 30 patients.

Results. The SL patients were followed-up for 4 to 22 years. Within the follow-up time 20 (40.8%) of the 49 patients relapsed: 17 within the first 2-3 years following treatment (group 1; remission time 13.2 mo) and 3 at 5.6 and 22 years following treatment (group 2). Disease-free survival within 4 to 22 years was 59.2%. Of the 20 relapsing patients 13 (65%) died: 11/17 from group 1 (mean life time 28.5 mo) and 2/3 from group 2 (at 7 and 22 years following treatment).

Disease recurrence was detected in 1 (6.2%) of 16 patients with well differentiated tumors, in 4 (66.6%) of 6 patients with moderately differentiated tumors and in 6 (85.7%) of 7 patients with poorly differentiated tumors. Disease recurrence was observed in 11 (45.8%) of the 24 SBP patients and in 9 (36%) of the 25 EMP patients.

The SBP patients had 5-, 10-, and 15-year survival 65%, the EMP cases 85.3, 77.2, 72%, respectively. The respective survival rates in the 49 SL patients were 74.4, 70.3 and 70.3%, of them in the group with a clinical remission 3 years and more (32 cases) 100, 93.7 and 93.7%, respectively. Among the 17 patients relapsing within the first 3 years following treatment (group 1) only 32% survived 5 years.

Analysis of treatment outcomes with respect to total tumor doses showed the following. The 5-year survival in patients receiving a total tumor dose 30-40 Gy was 62%, 41-50 Gy 78%, 51-60 Gy 82%, respectively. 12 (60%) of the 20 patients with treatment failure received a total tumor dose 30-41 Gy. The supplementary chemotherapy performed in 16 SL patients failed to improve treatment results. The 5-year survival was 52% against

миссии 3 года и более (32 больных) 100, 93,7, 93,7% соответственно. Среди 17 больных с рецидивами опухоли в течение первых 3 лет после лечения (1-я группа) 5 лет прожили только 32% больных.

Анализ результатов лечения в зависимости от величины СОД выявил следующее. Пятилетняя выживаемость больных, получивших СОД 30—40 Гр, составила 62%, 41—50 Гр — 78%, 51—60 Гр — 82% соответственно. 12 (60%) из 20 больных с неудачами лечения получили СОД 30—41 Гр. Дополнительная химиотерапия у 16 больных с СП не улучшила результаты лечения, а 5-летняя выживаемость среди этих больных составила 52% против 67% в группе больных с лучевой терапией в самостоятельном варианте (33 больных). Из 16 больных с дополнительной химиотерапией только у 2 при повторном пересмотре морфологических препаратов были выявлены умеренно и малодифференцированные формы новообразований. У одного из них выявлен рецидив заболевания спустя 13 мес после лечения, второй больной находится под наблюдением без признаков опухоли свыше 6 лет.

Обсуждение. Клиническое течение и прогноз заболевания при ДМ в значительной мере определяются степенью дифференцировки клеток плазмоцитарного ряда [4, 6]. Дифференцированные плазмцитомы характеризуются медленным течением заболевания, умеренно и малодифференцированные плазмцитомы — высокой частотой больных с III клинической стадией, быстрым течением процесса с множественными очагами поражения в костной системе [6]. Это мнение нашло подтверждение и в результатах наших клинических наблюдений. В частности, рецидивы опухоли среди больных с высокодифференцированными новообразованиями выявлены у 6,2%, с умеренно дифференцированными — у 66,6% и малодифференцированными формами — у 85,7% больных. Следовательно, степень дифференцировки опухоли при плазмклеточных новообразованиях, в частности при СП, является одним из важных параметров и ее нужно учитывать при планировании тактики лечения больных.

При СП подавляющее большинство рецидивов заболевания возникает в течение первых 2—3 лет после лечения [3, 8, 9]. Из 49 больных с СП, прослеженных нами в сроки 4—22 года, рецидивы опухоли выявлены у 20 (40,8%), причем у 17 (85%) из них в течение первых 3 лет и лишь у 3 (15%) больных спустя 5, 6 и 22 года после лечения. 11 из 17 больных (1-я группа) умерли от генерализации процесса при средней длительности их жизни 28,5 мес. Следовательно, среди больных с СП необходимо выделить две ее клинические формы. При первой из них заболевание развивается по аналогии с ДМ и солитарность проявления процесса фактически является начальным этапом генерализации опухоли. При второй клинической форме после специфического лечения наступала длительная посттерапевтическая ремиссия. 5-, 10-, 15-летняя выживаемость среди этих 32 больных составила соответственно 100, 93,9, 93,9%.

Ведущим методом лечения СП является лучевая те-

67% in the patients (33) receiving radiotherapy alone. Revision of morphological specimens discovered moderately or poorly differentiated neoplasms only in 2 of the 16 patients receiving chemotherapy. One of these patients relapsed at 13 months following treatment, the second patient is disease-free more than 6 years.

Discussion. DM clinical course and prognosis to a large extent depend upon plasmocyte differentiation [4,6]. Differentiated plasmocytomas have slow disease course, while moderately and poorly differentiated plasmocytomas are characterized by a high rate of stage III cases, rapid progression with multiple skeletal foci [6]. Our findings supported this characteristic. The rate of disease recurrence was 6.2% in patients with well differentiated tumors, 66.6% in those with moderately differentiated and 85.7% in cases with poorly differentiated neoplasms. Plasmocytic neoplasm, in particular SL, differentiation is therefore an important characteristic to be taken into account when planning treatment.

An overwhelming majority of relapses in SL patients occurred within the first 2-3 years following treatment [3,8,9]. Of the 49 SL patients followed-up for 4 to 22 years disease recurrence was detected in 20 (40.8%): 17 (85%) within the first 3 years and only 3 (15%) at 5.6 and 22 years following treatment. 11 of the 17 patients (group 1) died from disease generalization, their mean life time being 28.5 months. It seems reasonable therefore to distinguish two clinical forms of SL. The first form has a course similar to DM with the solitary disease being actually the first step of generalization process. In the second form specific treatment leads to a long-term remission. The 5-, 10- and 15-years survival rates in these patients (32) were 100, 93.9, 93.9%, respectively.

Radiotherapy is the principal treatment modality in SL that leads to long-term stable remission in an overwhelming majority of the patients [8,9,11]. The total tumor dose magnitude is a disputable problem. Some authors [9] consider a total tumor dose 30-40 Gy to be quite enough, while others [2,7,8] are in favor of a total tumor dose 50-60 Gy. Most patients in our study received 42-60 Gy. 80% of them survived 5 years and more. Of note, that 60% of recurrences were observed in patients receiving a total tumor dose 30 to 41 Gy. We think reasonable therefore to perform radiotherapy for SL in a total tumor dose within 45 to 60 Gy.

Efficacy of the supporting chemotherapy in SL is doubted in some publications [1]. This opinion is supported by our findings. The 5-years survival of 16 patients receiving additional chemotherapy was 52% against 67% in 33 patients receiving radiotherapy alone. We think that the indication of chemotherapy to these patients without taking account of tumor plasmocyte maturity which determined disease clinical course [6] mainly accounted for the failure. However, this problem should be studied more thoroughly.

рапия, которая позволяет у подавляющего большинства больных получить длительное и стойкое излечение [8, 9, 11]. Дискуссионным остается вопрос о величине СОД. Одни авторы [9] считают вполне достаточным использование СОД 30—40 Гр, другие [2, 7, 8], наоборот, рекомендуют увеличить СОД до 50—65 Гр. В наших наблюдениях подавляющее большинство больных получили СОД 42—60 Гр. 80% из них прожили 5 лет и более. Следует отметить, что 60% рецидивов заболевания наблюдалось среди больных, получивших СОД 30—41 Гр. Принимая это во внимание, считаем целесообразным при СП использование СОД в пределах 45—60 Гр.

В литературе [1] высказывается сомнение относительно целесообразности использования поддерживающей химиотерапии при СП. Это подтверждается и результатами наших клинических наблюдений. Пятилетняя выживаемость 16 больных, подвергнутых дополнительной химиотерапии, составила 52% против 67% у 33 больных с лучевой терапией в самостоятельном варианте. Одной из причин этого, по-видимому, является назначение больным химиотерапии без учета степени зрелости опухолевых клеток плазмочитарного ряда, определяющих клиническое течение заболевания [6]. Однако проблема подлежит дальнейшему клиническому изучению.

На сегодняшний день нет единого мнения относительно течения и прогноза заболевания при СПК и ЭМП. Считается, что прогноз при СПК менее благоприятен по сравнению с прогнозом при ЭМП [2]. Ряд авторов [12] даже полагают, что СПК фактически является ранней стадией развития ДМ и рано или поздно обязательно наступает генерализация процесса. В наших наблюдениях рецидивы опухоли в группе больных с СПК возникли у 11 (45%) из 24 больных, в группе больных с ЭМП — у 9 (36%) из 25. 5-, 10- и 15-летняя выживаемость среди больных с СПК составила 65, 65 и 65%, в группе больных с ЭМП — 85,3, 77,2 и 77,2% соответственно. Как видно, результаты лечения больных с ЭМП оказались несколько выше.

Таким образом, данные литературы и результаты наших клинических наблюдений позволяют прийти к обоснованному выводу о целесообразности выделения больных с СП в самостоятельную группу. Лечение их следует начинать с облучения СОД 45—60 Гр. При умеренно- и малодифференцированных формах новообразований лучевую терапию целесообразно дополнить поддерживающей химиотерапией в общепринятых дозах и схемах лекарственных препаратов. Если в течение последующих 3 лет выявляются рецидивы заболевания, то эти больные подвергаются соответствующей терапии, обычно применяемой при ДМ. Из пациентов с клинической ремиссией заболевания не менее 3 лет формируется группа больных с благоприятно текущими формами СП и отдельно оцениваются результаты их лечения.

The opinions about SBP and EMP clinical course and prognosis differ considerably. Prognosis in SBP is poorer than in EMP [2]. Some authors consider SBP an early stage of DM progression and predict disease generalization to occur sooner or later. In our study disease recurrence was detected in 11 (45%) of 24 SBP patients and in 9 (36%) of 25 EMP patients. The 5-, 10- and 15-year survival in the SBP cases was 65, 65 and 65% against 85.3, 77.2 and 77.2% in the group of EMP patients. As seen, treatment results were better in EMP.

Thus the published data and our findings suggest that SL patients should be distinguished as an individual group. Their treatment should start at a total tumor dose 45 to 60 Gy. Supporting chemotherapy by standard dosage and schedule might be given in cases with moderately and poorly differentiated disease. If these patients relapse within 3 years following treatment standard therapy for DM should be undertaken. Patients with disease clinical remission not less than 3 years are attributed to a category with favorable SL prognosis and their treatment results are evaluated separately.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреева Н. Е. //Руководство по гематологии /Под ред. А. И. Воробьева. — М., 1985. — С. 290—308.
2. Corwin J., Lindberg R. //Cancer. — 1979. — Vol. 43, N 3. — P. 1007—1013.
3. Daniel B., Phil D. //Annu. Rev. Med. Sel. Top. Clin. Sci, Palo-Alto (Calif.) — 1991. — Vol. 42. — P. 167—178.
4. Durie B. G. M., Salmon S. E. // Cancer. — 1975. — Vol. 36. — P. 842—854.
5. Fishkin B. G., Spiegelberg H. L. //Ibid. — 1976. — Vol. 38. — P. 1641—1644.
6. Hokamp H. G., Grundman E. //J. Cancer Res. — 1983. — Vol. 105, N 2. — P. 197—198.
7. Mandelsteyn F. //Clin. Haematol. — 1995. — Vol. 8, N 4. — P. 705—853.
8. Meyer J. E., Schulz M. D. //Cancer. — 1974. — Vol. 34, N 3. — P. 438—440.
9. Mill W. B., Griffith R. //Ibid. — 1980. — Vol. 45, N 2. — P. 647—652.
10. Otto S., Zsursa V., Hindy J. et al. //Oncology. — 1990. — Vol. 47, N 1. — P. 84—86.
11. Petrovich Z., Fishkin B., Hittle R. et al. //Rad. Oncol. Biol. Phys. — 1977. — Vol. 2, N 7. — P. 723—730.
12. Wiltshaw E. // Medicine. — 1976. — Vol. 55, N 2. — P. 217—238.

Поступила 26.04.96 / Submitted 26.04.96