



Ekstrameduller Mesane Anaplastik Plazmasitoması: Bir Olgu Sunumu ve Güncel Literatür Derlemesi

Extramedullary Anaplastic Plasmacytoma of the Bladder: A Case Report and Current Literature Review

Ozgur Ekici¹, Abdullah Gul², Sinan Avcı³, Vildan Gursoy⁴, Melike Nalbant⁵

¹ Nusaybin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³ Bursa Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁴ Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Uşak, Türkiye

⁵ Bursa Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Özet

Ekstrameduller plazmasitoma (EMP), primer tümör olarak ya da multipl myelom (MM)'un bir parçası olarak herhangi bir organda bulunabilir. Daha çok baş-boyun bölgesi, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemi tutar. EMP'nin nadir görüldüğü organlardan biri de mesanedir. Bizim sunduğumuz olguda, MM hikayesi olan bir hastada kemik iliği transplantasyonu sonrası, kemik iliği tutulumu olmaksızın kemik ve mesanede plazmasitomalar şeklinde nüks gelişmiştir. Bu nüks, plazmasitomanın nadir bir varyantı olan anaplastik plazmasitoma (AP) olarak rapor edilmiştir. Tedaviye kötü yanıt veren bu subtipin, immunohistokimyasal olarak çok benzer olan plazmablastik lenfoma (PBL) ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Bu ayırım çoğu zaman klinik olarak yapılmaktadır. Olguda, HIV ve EBV yokluğu ve MM anamnezi olması nedeniyle mesane patolojik tanısı AP olarak kabul edilmiştir. Kemoterapiye kötü yanıt veren hastaya immunoterapi başlanmış olup, buna rağmen mesanede kitle nüks etmiştir. Sunduğumuz olgu, AP'nin, alışılmadık dışında mesanede prezente olması ve agresif özelliğini göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ekstrameduller plazmasitoma; plazmablastik lenfoma; mesane kanseri; multipl myelom.

Abstract

Extramedullary plasmacytoma (EMP) can be found in any organ as a primary tumor or as part of multiple myeloma (MM). It mostly affects the head and neck region, upper respiratory tract and gastrointestinal tract. Bladder is one of the organs in which EMP is rarely seen. In this case, we reported a patient with a history of MM developed recurrence in the form of plasmacytomas in the bone and the bladder without bone marrow involvement after bone marrow transplantation. This recurrence has been reported as anaplastic plasmacytoma (AP) which is a rare variant of plasmacytoma. It is important to make a differential diagnosis of this subtype, which is very similar immunohistochemically with plasmablastic lymphoma (PBL) and responds poorly to treatment. This distinction is often made clinically. In this case, the pathological diagnosis of tumor in the urinary bladder was accepted as AP due to the absence of HIV and EBV infections and the presence of MM history. Immunotherapy was started for the patient who responded poorly to chemotherapy, but the recurrence of mass in the bladder was observed. Our case report is important in terms of its rare presentation in the bladder and aggressive character.

Keywords: Extramedullary plasmacytoma; plasmablastic lymphoma; bladder cancer; multiple myeloma.

Giriş

Plazmasitoma, kemik iliğindeki plazma hücrelerinin tek klon halinde proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Plazmasitoma, fokal (soliter), multisentrik (multipl myeloma) ya da ekstrameduller olabilir. Plazma hücre diskrazisi olan hastaların %5'inden daha azı, sistemik hastalık kanıtı olmadan soliter kemik tutulumu ya da EMP ile prezente olabilirler (1). Ayrıca kemik iliği transplantasyonu ya da sistemik tedavi sonrası EMP şeklinde nüksler literatürde bildirilmiştir (2). EMP, lenfoid mukozal dokuların bulunduğu

mesane de dahil olmak üzere farklı organlarda bildirilmiştir. MM hastalarının ilerleyen dönemlerinde patoloji farklılaşarak anaplastik forma dönebilir. Bu çalışmanın amacı çok nadir görülen mesane AP olgusunun klinik özelliklerini sunmak ve PBL'dan farklı yönlerini göstermektir.

Olgu

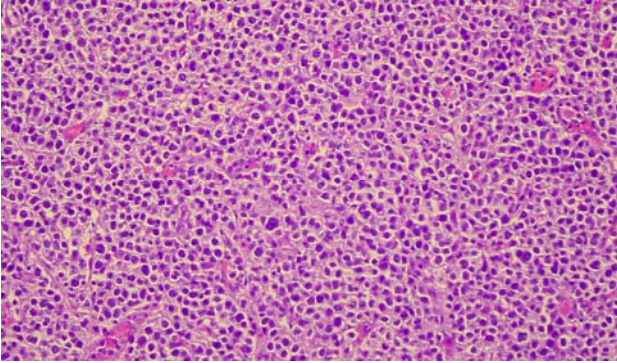
67 yaşında kadın hasta üroloji polikliniğine makroskopik hematüri şikayeti ile başvurdu.

*Sorumlu Yazar: Ozgur Ekici, Nusaybin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye E-mail: ekici_1990@hotmail.com

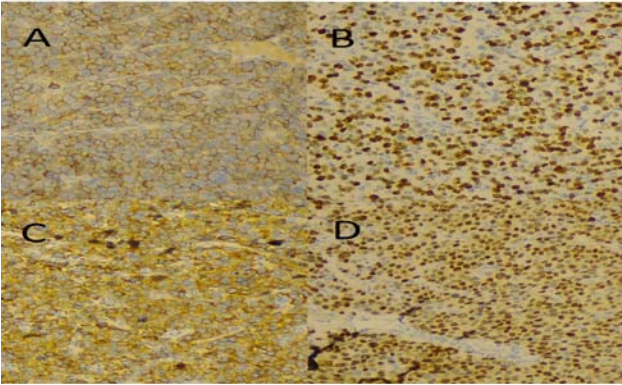
Orcid: Ozgur Ekici [0000-0002-7670-3728](https://orcid.org/0000-0002-7670-3728), Abdullah Gul [0000-0003-4002-4659](https://orcid.org/0000-0003-4002-4659), Sinan Avcı [0000-0002-3354-5352](https://orcid.org/0000-0002-3354-5352), Vildan Gursoy [0000-0002-3645-9345](https://orcid.org/0000-0002-3645-9345), Melike Nalbant [0000-0002-1896-986X](https://orcid.org/0000-0002-1896-986X)

Geliş Tarihi:18.07.2021, Kabul Tarihi:04.11.2021

Hastanın öyküsünde, histerektomi ve tiroidektomi operasyonları vardı. Bilinen MM tanısı olan hastaya 2010 yılında 3 kür VAD (Vincristine, Adriamycin, Dexamethasone) kemoterapisi verildiği, 2011 yılında olog kök hücre nakli (OKHN) yapıldığı, 2012 yılında ise 4 kür VCD (cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone) kemoterapisi sonrası ikinci OKHN yapıldığı öğrenildi. Sonrasında radyoterapi ve lenalidomid tedavisi de aldığı bilgisine ulaşıldı. Hastanın bize ilk başvurusunda serum biyokimya ve hemogram parametrelerinde anormal bir bulgu yoktu. Tam idrar tetkikinde 269 eritrosit saptandı. Yapılan üriner sistem ultrasonografisinde üst üriner sistem doğal ve mesane arka duvar orta kesimde 44x25 mm'lik solid tümör izlendi. Ardından hastaya yapılan sistoskopide mesane tabanında solid görünümde tümöral doku izlendi ve komplet rezeksiyon uygulandı. Tümörün immunohistokimyasal boyama ile yapılan patolojik incelemesinde LCA ve BOB-1 ile fokal, CD38, CD138, MUM-1 ve EMA ile yaygın, OCT-2 ile fokal zayıf reaksiyon izlendi. Kappa ile reaksiyon izlenmezken, lambda ile yaygın reaksiyon izlendi. Ki67 indeksi %80 bulundu. CD15, CD20, CD30 ve CD79a ile reaksiyon izlenmedi (Resim 1 ve 2).



Resim 1. Hematoksilen eosin ile 20 büyük büyütme alanında diffüz plazma hücre infiltrasyonu



Resim 2. Diffüz membranöz boyanma, diffüz plazma hücre infiltratını vurgular (CD 38 ile boyama) (A), Yüksek Ki67 ile boyanma oranı (B), Bu boyanma, sitoplazmik lambda hafif zincirli plazma hücrelerinin varlığını vurgular (lambda

boyama) (C), Diffüz nükleer boyama, diffüz plazma hücre infiltratını vurgular (MUM1 ile boyama) (D)

Patoloji sonucu "plazmablastik lenfoma" ile "anaplastik plazmasitoma" arasında olarak raporlandı. Hastanın kliniğinde HIV, EBV ve immün yetmezlik yokluğu, MM varlığı düşünüldüğünde tanı AP olarak kabul edildi. Hastaya sistemik hastalık değerlendirmesi için F18-FDG PET/BT uygulandı ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisinde rezidüel plazma hücreli neoplazma rastlanmadı. PET incelemesinde ise sol humerus proksimalinde (SUV Max: 9.9) ve çevre yumuşak dokuda, sol skapula lateralinde (SUV Max: 5.2) ve mesane süperior kesim iliak alanda (SUV Max: 6) olan 1.1 cm'lik alan izlendi). Multipl plazmasitom olarak değerlendirilen hasta hematoloji kliniğine sevk edildi. Burada yapılan protein elektroforezinde B2 Mikroglobulin 2,58 mg/dl, serum serbest kappa hafif zinciri 12,3 mg/dl, serbest lambda hafif zinciri 28,15 mg/dl olarak tespit edildi. Albumin, alfa-1 ve alfa-2 globulin, beta-1 ve beta-2 globulin ve gama globulin değerleri normal sınırlarda saptandı. Hastaya hematoloji kliniğinde darotumumab tedavisi başlandı. Ayrıca yeni yapılan üriner ultrasonografisinde sağ böbrek pelvikalisijel sistemde grade 2 hidronefroz ve mesane posteriorunda mesane dışına uzanan 97x74 mm kitle lezyonu izlendi. Radikal sistektomi planlanan hasta, ameliyatı reddetti. Genel durumu orta olan hastanın takipleri ve darotumumab tedavisi, hematoloji kliniğinde devam etti. Hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Tartışma

Ekstramedullar plazmasitomalar genellikle üst solunum yollarında görülürler. En sık izlendiği alanlar paranazal sinüsler, farinks, nazal kavite ve oral mukozadır. Çok daha nadir görülen mesane plazmasitoması da şu ana kadar sınırlı sayıda olgu sunumu halinde bildirilmiştir. Bu vakalar genelde izole mesane nüksü şeklinde bildirilmiştir (3). 2002 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu'nun yayınladığı sınıflamaya göre sunduğumuz vaka multipl soliter plazmasitoma (kemik iliği tutulumu olmaksızın, birden fazla kemik destruksiyonu ya da ekstrameduller tümörlerin olması) grubuna dahil olmaktadır (4). Bizim sunduğumuz vakada kemik iliği transplantasyonu ve sistemik kemoterapi sonrası mesane nüksü gelişmiştir. Bu nüksü MM'un subtipi olan anaplastik myelom şeklinde gelişmiştir. Ayrıca cerrahi tedavi sonrası mesane nüksü tekrarlamıştır. Genitoüriner plazmasitoma olguları genellikle hematüri, dizüri, sık idrara çıkma ve özellikle üreter tutulumu olan vakalarda hidronefroz ile kendini gösterir (2). Aksine

asemptomatik, rutin görüntüleme esnasında rastlanılan mesane plazmasitoması da bildirilmiştir (5). EMP olguları oldukça radyosensitif ve kür oranları da yüksek olmasına rağmen nadir de olsa radikal cerrahi gerekebilmektedir. Lopez ve ark. yayınladıkları olguda kemoterapi sonrası mesanede 2. nüksü gelişen hastaya radikal sistektomi uygulamıştır (6). Bizim sunduğumuz olguda ise endoskopik mesane rezeksiyonu sonrası, hidronefroz ile kendini gösteren ikinci mesane rekürrensi gözlenmiştir. Bu durum tümörün agresif özelliği olan anaplastik morfolojiye sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Anaplastik plazmasitoma literatürde olgu sunumları halinde bildirilmiştir ve agresif seyirlidir. AP de EMP gibi en sık nazal kavite ve nazofarinkste kitle şeklinde görülmektedir (7). Çok daha nadir olarak, çekum, femur, hipofiz bezi ve retroperiton gibi bölgelerde, farklı klinik bulgular ile birlikte bildirilmiştir(8,9). AP'nin klinik ve patolojik özellikleri, tümörün nadir görülmesi nedeniyle tam aydınlatılamamıştır. AP hücreleri zenginleştirilmiş sitoplazma ile pleomorfik hücreler, birden fazla büyük ve düzensiz nukleol ve dağınık vakuoller içeren nukleoluslar içerir. Bazen de mikroskopik görüntüleri immunoblastlara benzer ve malign lenfoma ile karışabilir (10). Ayırmak için vaka sunumunda tanımladığımız immunohistokimyasal boyama çok önemlidir. Çoğu AP vakası kemoterapi ve radyoterapiye kötü yanıt verir. Yeni ajanlar, kombinasyonlar ve özellikle bizim sunduğumuz vakada kullanılan daratumumab gibi immunoterapi ajanları bu yanıtı artırabilir. Ancak hastalığın muhtemel heterojenitesi nedeniyle, CD38 monoklonal antikoruna olan daratumumaba da kötü yanıt veren olgular yayınlamıştır (11). Tersine, yakın zamanda Tang ve ark. sağ mandibulada AP tespit edilen 70 yaşındaki bir kadın hastada, lenolidomid + siklofosfamid + deksametazon kombinasyonu ile kür elde ettiklerini belirten bir olgu sunumu yayınlamışlardır (12). Sunduğumuz hastada da benzer kombinasyon daha evvel uygulanmıştır ancak bu tedavi mesane nüksü gelişmesine engel olamamıştır. Tedaviye yanıtlardaki bu farklılıklar belki de yeni ajanlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Patolojik ayırıcı tanıda plazma hücreli malignitelerden PBL'yi klinik olarak ayırmak, doğru tedavi seçimi için kritik önemlidir. PBL, diffüz büyük B hücreli Non Hodgkin lenfomanın morfolojik bir varyantıdır. İmmunohistokimyasal olarak AP ile çok benzerlik gösteren PBL, çoğunlukla HIV ve EBV pozitifliğinde oral mukozada izlenir. Bu iki patolojik tanının ayırımı klinik olarak yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar PBL'da daha sık izlenen EBV

pozitifliğinin ayırıcıda önemli olduğunu vurgulamıştır (13). Vega ve ark. yaptığı, 9 PBL ve 7 myeloma hastasının verilerinin incelendiği çalışmalarında, in situ hibridizasyon yöntemi ile EBV taramışlardır. PBL hastalarının, EBV öyküsü olanların tümünde pozitif(5/5) ve myeloma hastalarının tümünde negatif olarak sonuçlanmıştır(0/7)(p<0.002)(14). Sunduğumuz hastanın patolojik tanısında yüksek ki67 indeksi olması ve CD56 negatifliği daha çok PBL'yi düşündürse de, literatür ile uyumlu olarak hastada HIV ve EBV yokluğu ve MM varlığı gibi durumlar olması nedeniyle mesane patolojisi AP olarak kabul edilmiştir. Sunduğumuz vakada, EBV negatifliği, ayırıcı tanı yapılmasında kolaylık sağlamıştır. Ancak geçtiğimiz yıllarda PBL ve AP ayırımında, EBV pozitif plazmasitoma vakalarının, tanısal bir ikileme yol açtığını vurgulayan çalışmalar yayınlamıştır. He ve ark. yayınlamış oldukları çalışmada, bağışıklık sistemi normal olan 4 EBV pozitif plazmasitoma olgusunu derlemişler ve bu vakaların, morfolojik ve fenotipik olarak PBL hastalarından ayrılmasının daha güç olduğunu vurgulamışlardır (15). Bu iki antijenin ayırımının yapılması için, daha spesifik işaretlerin keşfedilmesi gerekmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, özellikle MM öyküsü olup da hematüri ile prezente olan vakalarda, nadir görülen mesane plazmasitomasını akılda tutmak gereklidir. Ayrıca sunduğumuz vaka PBL ve AP patolojik görünümünün ayırımı göstermesi açısından da önemlidir.

Yazılı Onam: Hastadan bu çalışma için yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek Beyanı: Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel destek almamıştır

Yazar Katkıları: Ö. E. makalenin yazımı, verilerin değerlendirilmesi. A. G. Çalışmanın dizaynı, verilerin yorumlanması. S. A. Verilerin toplanması. V. G. Literatür taranması, verilerin toplanması. M. N. Patolojik bulguların değerlendirilmesi

Kaynaklar

1. Klein T, Holz A, Neid M, Hinkel A, Noldus J. The first description of an extramedullary plasmacytoma of the ureter. Urol Int 2010;84(1):122-124.

2. Bigé N, Arnulf B, Hummel A, De Keyser E, Royal V, Buzyn A, et al. Urinary tract obstruction due to extramedullary plasmacytoma: Report of two cases. *NDT Plus* 2009;2(2):143-146.
3. Takahashi R, Nakano S, Namura K, Yamada N, Uchida R, Fuchida SI, et al. Plasmacytoma of the urinary bladder in a renal transplant recipient. *Int J Hematol* 2005;81(3):255-257.
4. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. 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.
5. Cormio L, Mancini V, Calò B, Selvaggio O, Mazzilli T, Sanguedolce F, et al. Asymptomatic solitary bladder plasmacytoma. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(50):e9347.
6. López A, Méndez F, Puras-Báez A. Extramedullary plasmacytoma invading the bladder: Case report and review of the literature. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2003;21(6):419-423.
7. Xing MH, Shaari AL, Beute JE, Mundi N, Matloob A, Khorsandi AS et al. Rare case of anaplastic plasmacytoma in the sinonasal tract. *Head & Neck* 2021; 43(10): 46-50.
8. Sperling RI, Fromowitz FB, Castellano TJ. Anaplastic solitary extramedullary plasmacytoma of the cecum. *Dis. Colon Rectum* 1987; 30(11): 894-898.
9. Morris RW, Kumar V, Saad AG. Anaplastic plasmacytoma: a rare tumor presenting as a pathological fracture in a younger adult. *Skeletal Radiology* 2018; 47(7): 995-1001.
10. Huang JX, Meng FJ, Feng XQ, Lyu X, Wang X. Clinical and histopathological analyses of anaplastic myeloma. *Chin Med J* 2020;133(13):1614-1616.
11. Saburi M, Ogata M, Soga Y, Kondo Y, Kurimoto R, Itani K, et al. Poor response to daratumumab and carfilzomib in newly diagnosed anaplastic multiple myeloma. *J Clin Exp Hematop* 2020;60(1):17-20.
12. Tang W, Xu Y, Xiang B. Successful outcome of anaplastic multiple myeloma with lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone therapy. *Ann. Hematol.* 2021; 100(12) 3039-3040.
13. Ahn JS, Okal R, Vos JA, Smolkin M, Kanate AS, Rosado FG. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. *J Clin Pathol* 2017; 70(9) 775-780.
14. Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lau CC et al. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005 ;18(6):806-815
15. He L, Li Z, Fan X, Shi Q, Wu H, Chen J. Epstein-Barr virus-positive plasmacytoma in immunocompetent patients: a diagnostic dilemma. *Int J Clin Exp Pathol* 2020; 13(3):582.