

Anno VII, N.1 - marzo 2016 / Year VII, N.1 - march 2016

Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria
Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy

www.frontieraorl.it



numero speciale / special number
**LA GESTIONE DELLA
METASTASI LINFONODALE:
APPROCCI INNOVATIVI
INTEGRATI**
CONGRESSO / CONGRESS

ISSN 2038-4793

Aggiornamento sul trattamento e follow-up del plasmocitoma solitario extramidollare nasosinusale

Update on the treatment and follow-up of sinonasal solitary extramedullary plasma cytoma

E. Cantone¹, A. M. Di Lullo¹, L. Catalano², M. Coppola¹, P. Capriglione¹, F. Ricciardiello¹, F. Brando¹

¹ *Dipartimento Testa Collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli*

² *Dipartimento di Ematologia, Università di Napoli "Federico II" - Italia*

Abstract

Il plasmocitoma extramidollare (PEM) è una rara neoplasia caratterizzata da proliferazione monoclonale delle plasmacellule e rappresenta circa il 4% di tutti i tumori nasosinusal non-epiteliali. Nello studio presentiamo 5 casi di PEM nasosinusale sottoposti a radioterapia (RT). Riportiamo, inoltre, una revisione della letteratura con l'obiettivo di riassumere le principali caratteristiche cliniche allo scopo di facilitare la diagnosi e la gestione del PEM.

Introduzione

Il plasmocitoma è una neoplasia maligna caratterizzata dalla proliferazione monoclonale di cellule B, descritta per la prima volta da Schridde nel 1905¹. Si compone di tre entità distinte in base alla sede e definite dal "Gruppo di lavoro internazionale sul Mieloma" nel 2003: il plasmocitoma solitario dell'osso (PSB), il plasmocitoma extramidollare (PEM) ed i plasmocitomi primari multipli o recidivanti^{2,3} (Tab. 1).

Il PSB è la forma più comune di plasmocitoma localizzato (3-5%)⁴, ed il PEM rappresenta circa il 3% dei plasmocitomi. Il PEM si sviluppa all'esterno del sistema scheletrico come una neoplasia del tessuto molle - Classificazione dell'OMS 2003^{5,6,7,8} - rappresenta l'1% di tutti i tumori testa-collo ed il 4% di tutti i tumori non epiteliali della regione nasosinusale.

L'età media alla diagnosi sia per il PSB che

Abstract

The extramedullary plasmacytoma (EMP) is a rare neoplasm characterized by monoclonal proliferation of plasma cells and represents about 4% of all non-epithelial sinonasal tumors. We presented 5 cases of sinonasal EMP underwent radiotherapy (RT). Furthermore we reported a review of the literature aiming to summarize the most common clinical characteristics of the previous research to facilitate the diagnosis and management of EMP.

Introduction

Plasmacytoma is a malignant neoplasm of monoclonal B-cells proliferation, first described by Schridde in 1905¹. It consists of three distinct entities according to location, defined by The International Myeloma Working Group, 2003: solitary plasmacytoma of bone (SPB), extramedullary plasmacytoma (EMP) and multiple primary or recurrent plasmacytomas^{2,3} (Tab.1).

SPB is the most common form of localized plasmacytoma (3-5%)⁴, and EMP accounts for 3% of plasmacytomas. EMP develops outside the skeletal system as a soft tissue neoplasm -WHO classification 2003^{5,6,7,8} - and represents 1% of all head and neck tumors and 4% of all non-epithelial tumors of the sinonasal tract⁹.

The median age at presentation for both SPB and EMP is 55-60 years with a M:F ratio of 3:1¹⁰. Unlike SPB, only a few cases of EMP



DIAGNOSI / DIAGNOSIS	CRITERI / CRITERIA
Plasmocitoma Solitario dell'osso (PSB)	Assenza proteina-M nel siero e/o urine* Area singola di osteolisi dovuta a plasmacellule clonali Midollo osseo non compatibile al Mieloma Multiplo (plasmacellule <5%) Sorveglianza scheletrica nella norma (eRM di colonna e pelvi se fatta) Assenza di danno tessutale o organico (Assenza danno organico oltre alla lesione solitaria dell'osso)*
<i>Solitary plasmacytoma of bone (SPB)</i>	<i>No M-protein in serum and/or urine*</i> <i>Single area of bone destruction due to clonal plasma cells</i> <i>Bone marrow not consistent with multiple myeloma (plasma cells <5%)</i> <i>Normal skeletal survey (and MRI of spine and pelvis if done)</i> <i>No related organ or tissue impairment (no end organ damage other than solitary bone lesion)*</i>
Plasmocitoma Extramidollare (PEM)	Assenza di proteina-M nel siero e/o urine* Tumore Extramidollare di plasmacellule clonali Midollo osseo normale Sorveglianza scheletrica normale Assenza di danno tessutale o organico (non danno organico comprese lesioni ossee)*
<i>Extramedullary plasmacytoma (EMP)</i>	<i>No M-protein in serum and/or urine*</i> <i>Extramedullary tumour of clonal plasma cells</i> <i>Normal bone marrow</i> <i>Normal skeletal survey</i> <i>No related organ or tissue impairment (end organ damage including bone lesions)*</i>
Plasmocitomi Multipli solitari (primario o recidivato)	Assenza di proteina-M nel siero e/o urine* Più di una area sede di osteolisi o di cloni plasmacellulari extratumorali che possono essere recidive Midollo osseo normale Sorveglianza scheletrica nella norma (eRM di colonna e pelvi se fatta) Assenza di danno tessutale o organico (non danno organico comprese lesioni ossee)*
<i>Multiple solitary plasmacytomas (primary or recurrent)</i>	<i>No M-protein in serum and/or urine*</i> <i>More than one localized area of bone destruction or extratumour of clonal plasma cells which may be recurrent</i> <i>Normal bone marrow</i> <i>Normal skeletal survey and MRI of spine and pelvis if done</i> <i>No related organ or tissue impairment (no end organ damage other than the localized bone lesions)</i>

* Una piccola componente-M può qualche essere presente. / * A small M-component may sometimes be present.

Tab.1 "International Myeloma Working Group" criteri diagnostici del plasmocitoma solitario dell'osso, del plasmocitoma extramidollare e dei plasmocitomi solitari multipli (primari o recidivati).

Modificato da International Myeloma Working Group. Criteri per la classificazione di leucemie monoclonali, mieloma multiplo and di sindromi correlate: un report dell' International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-757.

Tab.1. International Myeloma Working Group diagnostic criteria of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas (primary or recurrent).

Modified by 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;121:749-757.



per il PEM è di 55-60 anni, con un rapporto M:F di 3:1¹⁰. A differenza del PSE, solo pochi casi di PEM (15%-20%) progrediscono a MM², ma, nonostante i recenti progressi della diagnostica clinico-endoscopica, di laboratorio, dell'imaging, è ancora impossibile identificare quali casi possano progredire a MM⁶.

L'ostruzione respiratoria nasale, di solito monolaterale, è il sintomo iniziale più comune del PEM nasosinusale; tuttavia, si osserva solo nel 29.8% dei casi¹¹. Altri sintomi comuni sono epistassi, tumefazione del viso, dolore, e rinorrea^{6,12}. La presenza del coinvolgimento di linfonodi cervicali al momento della diagnosi è del 5-20%⁶.

La biopsia del tumore, necessaria per confermare istologicamente la diagnosi di PEM, si basa su rilievi morfologici ed immunofenotipici caratterizzati da plasmacellule monoclonali localizzate senza proliferazione plasmacellulare in altre sedi (midollo osseo) o presenza di linfoma maligno⁶. CD138 e CD38 sono i più indicativi marcatori plasmacellulari^{10,12}.

Nonostante l'esistenza di diversi approcci terapeutici, la radioterapia (RT) rappresenta quello di scelta¹⁶ a causa della elevata radiosensibilità del PEM. La completa escissione chirurgica è suggerita solo in piccole lesioni localizzate ed il ruolo della chemioterapia (CT) rimane ancora non chiarito¹⁴. Ad esempio, la CT è stata proposta dopo RT in casi di recidiva precoce con una incrementata componente monoclonale rilevata alla elettroforesi delle proteine⁹. Inoltre, la CT potrebbe essere vantaggiosa per migliorare il controllo locale della malattia e prevenire o ritardare la progressione a MM².

A causa della loro rarità, uno studio randomizzato controllato per determinare la gestione ottimale dei PEM nasosinusali è fondamentale.

A tale scopo il nostro studio si propone una revisione sistematica della letteratura su PEM della regione nasosinusale, e rappresenta la più grande raccolta di PEM nasosinusali ad oggi, analizzando i dati demografici, clinici, terapeutici e prognostici oltre che le sequele di questo raro tumore.

(15%-20%) progress to MM² but, despite recent advances in laboratory, imaging, and clinical evaluation, it is still impossible to identify which cases might progress to MM⁶.

Nasal obstruction, usually unilateral, is the most common presenting symptom of sinonasal EMP; however, it is only observed in 29.8% of cases¹¹. Other common symptoms are epistaxis, facial swelling, pain, and rhinorrhea^{6,12}. The presence of cervical lymph nodes involvement at the time of diagnosis ranges from 5 to 20%⁶.

The biopsy of the tumor, required to histologically confirm the diagnosis of EMP, is based on the morphologic and immunophenotypic findings of a localized monoclonal plasma cells without plasma cell proliferation in other sites (bone marrow) or malignant lymphoma⁶. CD138 and CD38 are the most useful plasma cells markers^{10,12}.

Although different therapeutic approaches, the radiotherapy (RT) represents the treatment of choice¹⁶ due to the high radiosensitivity of EMP. Complete surgical excision is suggested only in small, localized lesions, and the role of chemotherapy (CT) remains still unclear¹⁴. For instance, it has been proposed after RT for early recurrence with an increased monoclonal component at protein electrophoresis⁹. In addition, it could be advantageous to improve the local control of the disease and prevent or delay the progression to MM².

Due to their rarity, it is challenging to undertake a randomized controlled trial to determine the optimal management of sinonasal EMPs. Therefore this article undertakes a systematic review of EMPs of the sinonasal tract, representing the largest single collection of sinonasal EMPs to date, analyzing the demographics, presentation, treatment modalities, prognosis and potential sequelae of this rare tumors.

Materials and methods

1. Search strategy

We conducted a systematic search in the Pub Med database from 1950 to 2015 for all cases of sinonasal EMP. Search criteria were input as "sinonasal extramedullary plasmacytomas", "sinus extramedullary plasmacytomas", and



Materiali e metodi

1. Strategia di ricerca

Abbiamo condotto una ricerca sistematica nell'archivio di Pub Med dal 1980 al 2015 per tutti i casi di PEM nasosinusale. Sono stati inseriti i seguenti criteri di ricerca "plasmocitomi extramidollari nasosinusali", "plasmocitomi extramidollari sinusali" e "plasmocitomi extramidollari nasali"; inizialmente sono stati ottenuti 512 articoli. Abbiamo esclusi gli articoli che riportavano ricerche non condotte sul vivente e non in lingua inglese. Gli abstracts sono stati rivisti per ricercare articoli che trattavano casi di PEM nasosinusali. Successivamente, sono stati selezionati ed esaminati per l'estrazione dei dati articoli con testo integrale. I riferimenti bibliografici inclusi negli studi sono stati esaminati per selezionare ulteriori casi.

Abbiamo, inoltre, inserito la nostra esperienza personale su 5 casi (4 M, 1 F; età media: 58, 37-72) di PEM nasosinusali soffermandoci in particolare sugli aspetti diagnostici e terapeutici.

2. Criteri di selezione e di estrazione dei dati

Tutti gli studi condotti sull'uomo ed in lingua inglese che contenevano dati individuali per PEM nasosinusali sono stati inclusi se riportavano la diagnosi, il trattamento, il follow-up ed i risultati.

Gli studi istologici, anatomici, su cadavere, radiologici e non su vivente sono stati esclusi poiché erano fonti con dati insufficienti o non estraibili. Sono stati inoltre esclusi gli articoli con il testo integrale non reperibile. I risultati estratti includevano: dati demografici, sede del tumore, sintomi precoci, immagini radiologiche, modalità di trattamento primario, trattamento adiuvante, recidive, metastasi, sviluppo di mieloma multiplo, follow-up, trattamento secondario per recidiva o metastasi, e sopravvivenza globale. È stato utilizzato Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) per l'aggregazione dei dati e l'analisi.

3. La nostra casistica

La nostra esperienza si basa sulla gestione di

"nasal extramedullary plasmacytomas"; 512 initial articles were obtained. Articles were then filtered to exclude nonhuman and non-English language research. Abstracts were first reviewed to search for articles that discuss cases of sinonasal EMP. Subsequently, full-text articles were selected and reviewed for extraction of data. References of included studies were examined for additional cases.

Moreover, we included our experience based on a case series of 5 (4M, 1F; mean age: 58, range 37-72) sinonasal EMPs to clarify some diagnostic and therapeutic aspects.

2. Selection criteria and data extraction

All English, human studies that reported individual data for sinonasal EMP were included if they reported diagnosis, treatment, follow-up and outcomes.

Nonhuman, radiologic, cadaveric, anatomical, and histological studies were excluded, as were sources with insufficient or unextractable data. Articles with unobtainable full text were also excluded. Outcome measures extracted included: demographic data, tumor location, presenting symptoms, radiographic imaging, primary treatment modality, adjuvant treatment, recurrence, metastasis, development of multiple myeloma,



Fig. 1. Visione endoscopica del PEM nasosinusale che causa ostruzione respiratoria nasale monolaterale, epi da sei e rinosinonazale da circa 3-4 mesi / Fig. 1. Computed tomography (CT) scan (axial sequence) revealed the presence of soft tissue extending into the right nasal cavity (white arrow).



5 casi (4M, 1 F, 57-72 anni) di PEM nasosinusalì ammessi al Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'Università "Federico II" di Napoli per dolore monolaterale del seno mascellare e/o ostruzione respiratoria nasale, epistassi e rinorrea omolaterali da circa 3-4 mesi (Fig. 1).

In questi casi, il picco monoclonale serico così come la proteina monoclonale di Bence-Jones urinaria all'elettroforesi erano assenti. Le funzioni epatiche e renali, e l'esame emocromocitometrico erano normali.

L'endoscopia nasale mostrava in tutti i casi una massa tumorale sanguinante occupante una sola cavità nasale, in assenza di linfonodi latero-cervicali palpabili.

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto hanno rivelato la presenza di tessuto molle con estensione alla cavità nasale omolaterale. In tutti i nostri casi la biopsia nasale eseguita in anestesia locale ha confermato la diagnosi di PEM e lo studio immunocitochimico ha mostrato positività diffusa per CD138.

In un paziente abbiamo effettuato l'analisi citogenetica FISH che ha rivelato l'assenza di specifiche anomalie cromosomiche. L'ago-biopsia del midollo osseo e la tomografia ad emissione di positroni (PET) con F-18 fluorodeossiglucosio non hanno dimostrato alcun coinvolgimento scheletrico.

I nostri pazienti sono stati sottoposti a RT con una dose totale di 40-60 Gy con una risposta totale alla malattia e senza alcun effetto collaterale dopo RT.

Dopo 5 anni quattro pazienti e dopo 7 anni un paziente ha presentato una recidiva locale confermata dalla biopsia della lesione. Un solo paziente è stato sottoposto a CT (talidomide e desametasone per 3 cicli) e, successivamente, a trapianto autologo di midollo osseo, per la progressione a MM. Quattro pazienti sono stati sottoposti a radioterapia (20 Gy) seguita da CT (talidomide e desametasone). Finora, dopo 13 anni, quattro pazienti sono vivi anche se con segni stabili di recidiva locale.

Un solo paziente ha presentato una risposta totale alla malattia 6 mesi dopo il trattamento, come documentato dalla RM. Ad un anno

follow-up, secondary treatment for recurrence or metastasis, and overall survival. This analysis used Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA) for data aggregation and analysis.

3. Our Case series

Our experience is based on management of a case series of 5 (4 M, 1 F; 57-72 y) sinonasal EMPs admitted to ENT Department of Federico II University of Naples complaining unilateral maxillary sinus pain and/or nasal respiratory obstruction, ipsilateral epistaxis and discharge for 3-4 months (Fig. 1).

In these cases, monoclonal spike in serum as well as monoclonal Bence-Jones protein in the urine electrophoresis were absent. Renal and liver functions, and blood profile were normal.

Nasal endoscopy showed a bloody tumor mass occupying one nasal cavity, at clinical examination no palpable latero-cervical lymph nodes were found.

Computed tomography (CT) scan and Magnetic Resonance Imaging (MRI) with contrast medium revealed the presence of soft tissue extending into the ipsilateral nasal cavity. In all our cases the nasal biopsy performed under local anesthesia confirmed the diagnosis of EMP and the immunohistochemical study showed diffuse positivity for CD138.

In one patient we performed cytogenetic analysis FISH that revealed the absence of specific chromosomal abnormalities. The bone marrow needle biopsy did not demonstrate any skeletal involvement as well as the F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET).

Our patients underwent RT with a total dose of 40-60 Gy to preserve optic nerve and carotid artery. They showed a total response of disease and did not report any adverse effect after RT.

After 5 years four patients and after 7 years one patient presented a local recurrence confirmed by the biopsy of the lesion. So, one patient underwent CT (thalidomide and dexamethasone for 3 cycles) and subsequently auto bone marrow transplantation, for the progression to MM. Four patients underwent radiotherapy (20 Gy) followed by CT (thalidomide and dexamethasone). So far, after 13 years, these four patients are still alive



di follow-up, il paziente è asintomatico senza segni di recidiva.

Risultati

Abbiamo analizzato 71 studi per un totale di 180 pazienti. Tutti i 71 studi includevano dati del paziente che erano estraibili e si adattavano ai criteri minimi per l'inclusione. I 71 studi sono descritti nella tabella 2: in particolare 67 di questi studi sono stati inclusi nella revisione retrospettiva scritta da D'Aguillo e coll.

with stable signs of local recurrence.

Only one patient presented a total response of disease 6 months after treatment, as documented by MRI. At one year follow-up, the patient was asymptomatic with no signs of recurrence.

Results

Seventy-one studies comprising a total of 180 patients were left for analysis. All 71 studies included individual patient data that was extractable and fit the minimum criteria for

Ref	Pt	Età-Sesso	Sede	Sintomi	Trattamento	Recidiva	Mts	Follow-up
Ashraf MJ. et al. 2013 [7]	3	43/M	cavità nasale	ostruzione nasale, epistassi	RT+Chirurgia	No	No	1aa
					Chirurgia+RT(44Gy)	No	No	1aa
					RT	No	No	3aa
Corvo MA. et al. 2013 [12]	1	51/F	cavità nasale / seno mascellare	ostruzione nasale, epistassi	RT(48Gy)+ Chirurgia	No	No	6aa
Verim A. et al. 2014 [10]	1	69/F	seno frontale (4x3cm)	cefalea cronica	Chirurgia+RT(40Gy)	No	No	18 mesi
D'Aguillo C. et al. 2014 [8]	176	55/ M:F-3:1 M(69.4%) F(30.6%)	cavità nasale/setto (32.8%) seno mascellare(26.8%) rinofaringe (18.6%) seno etmoidale (7.2%) seno sfenoidale (6.7%) seno paranasale (6.2%) seno frontale (2.1%)	ostruzione nasale (29.8%) epistassi (24.2%) tumefazione facciale(9.9%) dolore facciale (9.9%) masa indolore(6.8%) variazioni o perdita di vision (6.2%) rinorrea (4.3%) paralisi VINC (3.7%) proptosi/ptosi (2.8%) cefalea (2.8%)	RT(50.9%) Chirurgia+RT(21.7%) Chirurgia(14.3%) CHT(1.7%) RT+CHT (5.1%) RT+Chirurgia+CHT (3.4%) Nessuna terapia (2.9%)	16%	No	39-60,9 mesi

Note: NA: non disponibile, M: maschio, F femmina, VINC 5th nervo cranico, RT radioterapia, CHT chemioterapia, Mts: metastasi, aa anno, Pt: paziente

Tab. 2. Casi di PEM del naso e seni paranasali riportati nella letteratura inglese



Ref	Pt	Age/ Sex	Site	Symptoms	Treatment	Recurrence	Mts	Follow-up
Ashraf MJ. et al. 2013 [7]	3	43/M	nasal cavity	nasal obstruction, epistaxis	RT+Surgery Surgery+RT(±Gy) RT	No No No	No No No	1yr 1yr 3yr
Corvo MA. et al. 2013 [12]	1	51/F	nasal cavity / maxillary sinus	nasal obstruction, epistaxis	RT(±Gy)+ Surgery	No	No	3yr
Verim A. et al. 2014 [10]	1	69/F	frontale sinus (4x3cm)	chronic headache	Surgery+RT(±Gy)	No	No	18 months
D'Aguillo C. et al. 2014 [8]	175	55/ M:F-9:1 M(69.4%) F(30.6%)	nasal cavity/ septum (32.5%) maxillary sinus(26.8%) nasopharynx (18.6%) ethmoid sinus(7.2%) sphenoid sinus(6.7%) paranasal sinus(6.2%) frontal sinus(2.1%)	nasal obstruction (29.8%) epistaxis (24.2%) facial swelling (9.9%) facial pain (9.9%) painless mass(6.8%) change or loss of vision (6.2%) nasal discharge (4.5%) CN VI palsy (3.7%) proptosis/ptosis (2.5%) headache (2.5%)	RT(50.8%) Surgery+RT(21.7%) Surgery(14.3%) CHT(1.7%) RT+CHT (5.1%) RT+Surgery+CHT (3.2%) No therapy (2.8%)	16%	No	39- 60,9 months

Note: NA: not available, M: male, F: female, CN VI palsy: 6th cranial nerve, RT: radiotherapy, CHT: chemotherapy, Mts: metastases, yr/year, Pt: patients

Tab. 2. EMP cases of nasal and paranasal sinuses reported in the English-language literature.

4. Demografia

In questa revisione, l'età media dei pazienti era di 55 anni, da 5 a 79 anni. I maschi comprendevano circa il 70% dei casi e le femmine il 30.6% dei casi. La media e la mediana del follow-up per i pazienti era 60.9 e 39 mesi, rispettivamente.

Il sito anatomico più comune interessato dal tumore primitivo era la cavità nasale ed il setto (32.5% dei casi) ed il sintomo iniziale più comune era l'ostruzione respiratoria nasale (29.8% dei casi).

5. Diagnosi e stadiazione

I criteri di differenziazione sia per PSE che per PEM dal mieloma sono la mancanza delle caratteristiche CRAB (ipercalcemia, insuffi-

clusion. The 71 studies are detailed in table 2: in particular 67 of these studies are included in the retrospective review written by D'Aguillo et al

4. Demographics

In this review, the mean age of patients was 55 years, ranging from 5 to 79 years. Males comprised about 70% and females 30.6% of cases. The mean and median follow-up for patients was 60.9 and 39 months, respectively.

The most common anatomic site of the primary tumor was the nasal cavity and septum (32.5% of cases) and the most common presenting symptom was nasal obstruction (29.8% of cases).

5. Diagnosis and Staging

The differentiation criteria for both SBP and



cienza renale, anemia, o lesioni ossee multiple). L'analisi diagnostica si compone di anamnesi, esame obiettivo, emocromo, biopsia del midollo osseo, elettroforesi delle proteine sieriche, valutazione delle urine per le proteine del mieloma, e indagine scheletrica.

In particolare, i criteri diagnostici per il PEM sono la biopsia del tessuto con evidenza istologica di infiltrato plasmacellulare monoclonale, l'infiltrazione plasmacellulare del midollo osseo minore del 5% di tutte le cellule nucleate, assenza di lesioni osteolitiche o altro coinvolgimento tessutale senza prova di mieloma, ipercalcemia o insufficienza renale, e bassa concentrazione sierica di proteina M, se esistenti¹⁵.

Le variazioni dei risultati laboratoristici del plasmocitoma secretivo generalmente indicano produzione di immunoglobuline, alterazioni della calcemia, disfunzione renale, ed elevati livelli sierici di κ -2 microglobulina. Inoltre, il plasmocitoma secretivo può essere associato alla sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, mieloma multiplo, e alterazioni cutanee)¹⁵.

6. Fattori prognostici

Ci sono tre modelli di insuccesso: lo sviluppo di MM, nuove lesioni ossee senza MM^o e di recidiva locale.

I PSB hanno prognosi peggiore ed un rischio significativamente più alto per la progressione a MM, 65-84% in 10 anni, e 65-100% in 15 anni, dei PEM. Nonostante un trattamento a scopo curativo, il tempo medio per la progressione a MM è da 2 a 3 anni.

Il tasso di sopravvivenza globale a 10 anni (OS) per PEM è del 70% con tasso di sopravvivenza maggiore del PSB e rischio di progressione del 50-60%¹⁶.

I pazienti affetti da PEM con progressione a MM hanno un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 100% rispetto ai pazienti con PSB (33%)¹⁶.

7. Modalità di trattamento ed esito

La modalità di trattamento è stato riportata in tutti gli articoli di questa revisione e comprende RT, chirurgia, CT, o varie combinazioni

EMP from myeloma is lack of CRAB (increased calcium, renal insufficiency, anemia, or multiple bone lesions) features. Diagnostic analysis consists of history, physical examination, complete blood count, bone marrow biopsy, serum protein electrophoresis, evaluation of the urine for myeloma protein, and skeletal survey.

In particular, diagnostic criteria for EMP are tissue biopsy indicating monoclonal plasma cell histology, bone marrow plasma cell infiltration less than 5% of all nucleated cells, absence of osteolytic bone lesions or other tissue involvement without proof of myeloma, hypercalcemia or renal failure, and low-serum M protein concentration, if exists¹⁵.

Changes in laboratory results of secretory plasmacytoma generally indicate immunoglobulin production, blood calcium level alterations, kidney dysfunction, and elevated serum κ -2-microglobulin levels. Moreover, secretory plasmacytoma may be associated with POEMS syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Multiple myeloma, and Skin changes)¹⁵.

6. Prognostic factors

There are three patterns of failure: development of MM, of new bone lesions without MM^o and local recurrence.

SBPs have poorer prognosis and a significantly higher risk for progression to MM, 65-84% in 10 years, and 65-100% in 15 years, than EMPs. In spite of a curative treatment, the median time to progression to MM is 2 to 3 years.

The 10-year overall survival (OS) rate for EMP is 70% with higher survival rate than SBP and risk for progression of 50-60%¹⁶.

EMP patients progressing to MM have 100% 5-year survival rate as compared to SBP patients (33%)¹⁶.

7. Treatment modalities and outcome

Treatment modality was reported in all articles of this review and included RT, surgery, CT, or various combinations of these modalities.

The most common treatment modality is RT alone, 50% of cases. Since RT might impair some critical structures, as eyes and salivary glands, a combination of surgery and RT is the next most



di queste modalità.

La più comune modalità di trattamento è la sola RT, 80% dei casi. Poiché la RT potrebbe compromettere alcune strutture critiche, come gli occhi e le ghiandole salivari, la combinazione di chirurgia e RT è la seconda più comune tipologia di trattamento, usata nel 28% dei casi. La sola chirurgia è il trattamento di scelta in solo il 14.8% dei casi, e la CT da sola in 1.7% dei casi.

La CT adiuvante non ha alcun effetto benefico sul controllo di malattia o la prevenzione della progressione a MM. Tuttavia, per i pazienti con tumori di dimensioni superiori a 5 cm e con alto grado istologico, la CT adiuvante può essere considerata una alternativa¹⁶. La CT può essere considerata anche in pazienti non responsivi alla RT.

Discussione

Il PEM è una rara neoplasia plasmacellulare che coinvolge i tessuti molli, senza alcun segno di coinvolgimento sistemico attribuibile a MM. Essa può derivare dalle vie aeree superiori e dalla cavità orale¹⁸.

Ci sono considerazioni controverse sui fattori che influenzano il rischio e la frequenza di progressione a MM, come l'età.

Dal momento che le considerazioni sui PEM si differenziano in aspetti clinici e terapeutici, la diagnosi di PEM e la scelta del trattamento dovrebbe essere discussa da un team multidisciplinare che comprenda l'otorinolaringoiatra, l'onco-ematologo, il patologo ed il radioterapista.

In particolare, le procedure diagnostiche per il PEM dovrebbero comprendere studi di laboratorio, includendo l'elettroforesi delle proteine urinarie e sieriche, la determinazione quantitativa delle Ig e della beta-2-microglobulina nel siero, l'esame endoscopico nasale completo, lo studio dell'imaging (TC, RM e FDG-PET) ed, infine, la biopsia con esame istologico.

Biopsia ed agoaspirato del midollo osseo sono fondamentali per determinare la percentuale di plasmacellule (<5%)¹⁷, così come l'analisi citogenetica FISH che rivela specifiche

common treatment type, used in 29% of cases. Surgery alone is the treatment of choice in only 14.8% of cases, and CT alone in 1.7% of cases.

Adjuvant CT has no beneficial effect on disease control or prevention of progression to MM. However, for the patients with tumors larger than 5 cm and high-grade histology, adjuvant CT may be considered¹⁶. CT may also be considered to unresponsive patients to RT.

Discussion

EMP is a rare plasma cell neoplasm which involves soft tissues, without any sign of systemic involvement attributing to MM. It may arise from the upper respiratory tract and oral cavity¹⁸.

There are controversial reports with respect to the factors that influence the risk and frequency of progression to MM, as age.

Since EMP concerns diversified clinical and therapeutic features, the diagnosis of EMP and the choice of the treatment should be discussed by a multidisciplinary cancer board comprising the otolaryngologist, the onco-hematologist, the pathologist, and the radiotherapist.

In particular, EMP diagnostic procedures should comprise laboratory studies including serum and urine protein electrophoresis, quantitative Ig and beta-2-microglobulin determination in serum, complete nasal endoscopic examination, extensive imaging study (CT, MRI and FDG-PET) and, eventually, biopsy and histological exam.

Furthermore, the bone marrow biopsy and aspiration is of utmost importance to determine the percentage of plasma cells (< 5%)¹⁷, as well as the cytogenetic analysis FISH that reveals specific chromosomal abnormalities, both translocations and deletions.

Chromosome 13 deletion is associated with a short disease-free as well as short global survival, and the deletion of chromosome 17p13 (locus of tumor suppressor gene p53) is associated with high risk of recurrence. In addition, there are different alterations of chromosome 14 long arm with different prognoses. In particular t(4;14) is associated with a worse prognosis¹⁹.

Only in one patient, of our case series, we performed the cytogenetic analysis FISH that



anomalie cromosomiche, sia traslocazioni che delezioni.

La delezione del cromosoma 13 è associata ad una sopravvivenza globale e libera da malattia più breve, e la delezione del cromosoma 17p13 (locus del gene soppressore del tumore p53) è associata ad alto rischio di recidiva. Inoltre, ci sono diverse alterazioni del braccio lungo del cromosoma 14 con differente prognosi. In particolare t^{4,14} è associato ad un prognosi peggiore¹⁸.

Solo in un paziente della nostra casistica, abbiamo eseguito l'analisi citogenetica FISH che ha evidenziato l'assenza di del (13q14.3), del(17p13.1), t(11; 14)(q13; q32) e t(4;14)(p16q32), suggestive di una prognosi migliore.

Da un punto di vista terapeutico, secondo la letteratura, la terapia "gold standard" per il PEM è la RT^{6,11}. In effetti, il PEM solitario <5 cm sembra avere ottime possibilità di controllo locale con dosi di radiazioni nella regione di 30-40 Gy in 20 frazioni, mentre vi è un rischio maggiore di recidiva locale in tumori di dimensioni > 5 cm, che può richiedere dosi più elevate nella regione di circa 40-50 Gy⁶. I linfonodi cervicali, se coinvolti, dovrebbero essere inclusi nel trattamento⁶. Nel complesso, la maggior parte degli studi riportano alti tassi di controllo locale di circa l'80%-100% con dosi moderate¹⁹.

Sebbene il ruolo della CT nel trattamento del PEM è piuttosto controverso, essa viene considerata solo in pazienti con tumori di dimensioni > 5 cm, tumori ad alto grado, malattia refrattaria e/o recidivante, e in caso di progressione a MM¹. Nonostante ciò, la recente introduzione di farmaci CT (Talidomide, Lenalidomide, Bortezomib) spesso in combinazione con Desametasone, hanno portato al miglioramento della sopravvivenza globale e libera da malattia¹⁸.

Solo in piccoli casi localizzati, la completa escissione chirurgica è appropriata²⁰. Tuttavia, quando si ottengono margini chirurgici negativi, il tasso di controllo locale con la sola chirurgia è simile a quello raggiunto con la RT esclusiva²⁰. Invece, la RT seguita da escissione chirurgica, viene spesso impiegata per ridurre il

found the absence of del (13q14.3), del (17p13.1), t(11;14)(q13;q32) e t(4;14)(p16q32) suggestive of a better prognosis.

From a therapeutic point of view, according to the literature, the gold standard therapy for EMP is the RT^{6,11}. Indeed, the solitary EMP <5 cm appears to have an excellent chance of local control with radiation doses in the region of 30 to 40 Gy in 20 fractions, whereas there is a higher risk of local failure in tumors larger >5 cm, which may require higher doses in the region of 40 to 50 Gy⁶. Cervical nodes should be included if involved⁶. Overall, most studies report high local control rates of approximately 80% to 100% with moderate doses¹⁹.

Although the role of CT in the treatment of EMP is quite controversial, it is considered only in patients with tumors >5 cm, high-grade tumors, refractory and/or relapsed disease, and in case of progression to MM¹. Notwithstanding, the recent introduction of CT drugs (Talidomide, Lenalidomide, Bortezomib) often in combination with Decamethasone, lead to the improvement of the overall survival and disease-free¹⁸.

Only in small, localized cases, complete surgical excision is appropriate²⁰. However, when clear surgical margins are obtained, the rate of local control with surgery alone is similar to that achieved with RT alone²⁰. Instead, RT followed by surgical excision, is often employed to reduce the tumor volume and consequently the invasiveness of surgery⁹.

Since head and neck plasma cells neoplasms can be very aggressive with high tendency to locally recur, it is important to adequately irradiate all cancer cells up to doses sufficient for tumor control²¹. On the other hand, healthy head and neck tissues are very sensitive to radiation. For instance, salivary glands, larynx, constrictor muscles can be particularly damaged by RT resulting in long-term sequelae with the incidence of acute as well as late side effects, skin toxicity, mucositis, xerostomia, dry-eye syndrome, radiation-induced retinopathy and neovascular glaucoma, lacrimal duct stenosis, brain necrosis and osteoradionecrosis of the maxilla²².

For these reasons, we believe that the ideal therapeutic protocol should preserve as much



volume del tumore e di conseguenza l'invasività dell'atto chirurgico¹⁹.

Poiché le neoplasie plasmacellulari della testa e del collo possono essere molto aggressive con elevata tendenza a recidivare localmente, è importante irradiare adeguatamente tutte le cellule tumorali fino a dosi sufficienti al controllo del tumore²¹. D'altra parte, i tessuti sani della testa e del collo sono molto sensibili alle radiazioni. Ad esempio, le ghiandole salivari, la laringe, i muscoli costrittori possono essere particolarmente danneggiati dalla RT con successive sequelle a lungo termine mediante l'incidenza di effetti collaterali acuti e tardivi, tossicità cutanea, mucosite, xerostomia, xerofthalmia, retinopatia radio-indotta e il glaucoma neovascolare, stenosi del dotto lacrimale, necrosi del cervello ed osteoradionecrosi del mascellare²⁰.

Per queste ragioni, riteniamo che il protocollo terapeutico ideale dovrebbe preservare il più possibile tessuto sano.

Nella nostra casistica la diagnosi di PEM è stata ottenuta mediante immagini radiologiche e biopsia confermando l'importanza di questi strumenti nella valutazione del PEM, e la RT ha rappresentato il trattamento di scelta.

Il tasso di sopravvivenza a lungo termine riportato in letteratura¹¹ e la presenza di malattia stabile per lungo tempo osservata nei nostri pazienti suggerisce la necessità di un di un follow-up prolungato nel tempo in tutti i casi.

Per queste ragioni, proponiamo un protocollo di follow-up che preveda endoscopia nasale ed esami serici ogni 3 mesi, studio dell'imaging con RM 3 mesi dopo la radioterapia e successivamente ogni 6 mesi all'anno per 5 anni. Dopo 5 anni esami serici ed endoscopia nasale ogni 6 mesi e RM ogni anno. Si consiglia la biopsia solo in caso di sospetto clinico e strumentale di recidiva.

Conclusions

A causa della rarità, della sede, della storia clinica, della vicinanza a strutture critiche, così come del lungo tempo di sopravvivenza con stabilizzazione della malattia, noi crediamo che l'approccio diagnostico del PEM do-

healthy tissue as possible.

In our case series the diagnosis of EMP was assessed by imaging and biopsy confirming the importance of these tools in the evaluation of EMP, and RT represented the treatment of choice.

The long-time survival rate reported in the literature¹¹ and the presence of long time stable disease observed in our patients suggested the need of a long-time follow up for these tumors.

For these reasons, we propose a follow-up protocol consisting of nasal endoscopy and serum exams every 3 months, and imaging study with MRI 3 months after radiotherapy and subsequently every 6 months per year for 5 years. After 5 years serum exams and nasal endoscopy every 6 months and MRI every year. We recommend the biopsy only in case of clinical and instrumental suspect of recurrence.

Conclusions

Due to the rarity, sites, clinical history, proximity of critical structures, as well as long-time stable disease survival, we believe that the diagnostic approach to EMP should be multidisciplinary based on a close cooperative work of hematologists, pathologists, radiotherapists, and ENT-surgeons.

In addition, in these patients the treatment must be considered case-by-case, even though our findings confirmed the RT as the therapy of choice.

According to the literature, in our case series we found a 10-years survival rate, this aspect in addition to the possibility of recurrence and progression, require a thorough followup protocol.

vrebbe essere di tipo multidisciplinare e basato su una stretta collaborazione tra Ematologi, Patologi, Radioterapisti, e Chirurghi-Otorinolaringoiatri.

Inoltre, in questi pazienti il trattamento deve essere considerato caso per caso, anche se i nostri risultati confermano la RT come terapia di scelta.

In accordo con la letteratura, nella nostra casistica abbiamo trovato una sopravvivenza a 10 anni, questo aspetto in aggiunta alla possibilità di recidiva e progressione della neoplasia, richiede un accurato protocollo di follow-up.



Bibliografia - References

1. 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;124:717-726.
2. Agarwal A. Neuroimaging of Plasmacytoma. A Pictorial Review. *Neuroradiol J* 2014; 27:431-437.
3. 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;121:749-757.
4. 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;124:717-726.
5. Hazarika P, Balakrishnan R, Singh R, Pujary K, Aziz B. Solitary extramedullary plasmacytoma of the sinonasal region. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63:33-35.
6. Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck—long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck* 2008;30:1012-1019.
7. Attanasio G, Viccaro M, Barbaro M, De Seta E, Filipo R. Extramedullary plasmacytoma of paranasal sinuses. A combined therapeutic strategy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:118-120.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. Lyon, France IARC; 2008. 439 p.
9. Grover N, Chary G, Makhija P, Rout P. Extramedullary plasmacytoma of the nasal cavity: treatment perspective in a developing nation. *Ear Nose Throat J* 2006;85:434-436.
10. Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Abedi E, Hakimzadeh A, Valibeigi B. Extramedullary Plasmacytoma of the Nasal Cavity Report of Three Cases with Review of the Literature. *Iran Red Cres Med J* 2013;15:363-366.
11. D'Aguillo C, Soni RS, Gordhan C, Liu JK, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal extramedullary plasmacytoma: a systematic review of 175 patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:156-163.
12. Kitamura A, Yamashita Y, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Mori N. Primary lymphoma arising in the nasal cavity among Japanese. *Histopathology* 2005;47:523-532.
13. Zuo Z, Tang Y, Bi CF, et al. Extramedullary (extramedullary) plasmacytomas: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 32 Chinese cases. *Diagn Pathol* 2011; 6:123.
14. Dempewolf R, Lee JH. Extramedullary plasmacytoma presenting as a nasal mass in an immunosuppressed patient: treatment after failed primary radiotherapy. *Ear Nose Throat J* 2008;87:223-225.
15. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical Outcome Of Extramedullary Plasmacytoma. *Haematologica* 2000; 85:47-51.
16. Kilicksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary Plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *The Scientific World Journal*. Vol. 2012; Article ID 895765, 6 pages.
17. Ersoy O, Sanlier T, Yigit O, Halefoglu AM, Ucak S, Altuntas Y. Extramedullary plasmacytoma of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol* 2004;124:642-644.
18. Kane S, Khurana A, Parulkar G, et al. Minimum diagnostic criteria for plasmablastic lymphoma of oral/sinonasal region encountered in a tertiary cancer hospital of a developing country. *J Oral Pathol Med* 2009;38:138-144.
19. Sasaki R, Yasuda K, Abe E, et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:626-634.
20. Puataveepong P. Advanced Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A New Standard of Practice. In: Agulnik M, editor. *Head and Neck Cancer*. In Tech; 2012. p 227-250.

