

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-006.448-031.13-06-036.1-08

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С КОСТНЫМИ И ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва

Цель работы – изучение клинического течения множественной миеломы (ММ), осложненной костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами, а также оценка эффективности современного лечения, включающего трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материал и методы. В исследование включены 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. У всех больных заболевание протекало с наличием мягкотканых компонентов, у 15 больных костные плазмоцитомы локализовались в костях скелета, у 3 больных на этапе диагностики были выявлены экстрамедуллярные плазмоцитомы в печени, желудке, мягких тканях подчелюстной области.

Результаты. Клиническое течение ММ с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами, выявляющимися в дебюте заболевания, характеризуется сниженной частотой достижения полного ответа. Тем не менее применение современных лекарственных препаратов и высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК в ряде случаев позволяет достичь продолжительной полной ремиссии. У больных с костными плазмоцитомами общий противоопухолевый ответ (полная ремиссия + очень хорошая частичная ремиссия + частичная ремиссия) после индукционного этапа лечения был достигнут у 7 (46,6%) больных, 10 больных этой группы выполнена ауто-ТГСК. Все больные после трансплантации в настоящее время живы, длительность наблюдения от момента диагностики заболевания варьирует от 12 до 57 мес (медиана 36 мес). У 2 больных с экстрамедуллярными плазмоцитомами выполнена ауто-ТГСК, полная ремиссия после которой была непродолжительной с развитием через 3–18 мес системного рецидива и появлением новых плазмоцитом. Особо отмечено, что у 2 больных с высоким показателем Ki-67 новые экстрамедуллярные очаги появлялись или на фоне специфической терапии, или в ближайшие сроки после выполнения ауто-ТГСК. Наличие высокой экспрессии CXCR4, возможно, окажется благоприятным фактором в плане отсутствия рецидивирования экстрамедуллярных плазмоцитом.

Ключевые слова: множественная миелома; костная плазмоцитома; экстрамедуллярная плазмоцитома; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 75-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-2-75-82>

Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M., Pokrovskaya O.S., Soloviev M.V., Nareyko M.V., Deyneko N.L., Kostina I.E., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.

CLINICAL FEATURES OF THE EXTRAMEDULLARY DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Purpose. To investigate clinical features of the extramedullary myeloma and evaluate the efficacy of the high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation (autoSCT).

Material and methods. 18 patients (9 men and 9 women) aged of from 23 to 73 years with *de novo* multiple myeloma were included in the study. All patients had the multiple myeloma with plasmacytomas, 15 patients had soft-tissue plasmacytomas and 3 patients had the extramedullary disease with the involvement of the liver, stomach, submandibular region.

Results. Clinical features of soft-tissue plasmacytomas and the extramedullary disease in *de novo* multiple myeloma are characterized by a reduced rate of the achievement of a complete response. At the same time, the use of the high-dose chemotherapy with autoSCT allows get the complete remission in some cases. The overall anti-tumor response (complete response + very good partial response + partial response) after the induction phase of the treatment was achieved in 46.6% of soft-tissue plasmacytomas patients. 10 patients from this group underwent ASCT. All treated patients are alive nowadays, the observation period from the time of diagnosis ranged from 12 to 57 months (median 36 months). 2 patients with the extramedullary disease received ASCT, but a complete response after the transplantation failed to persist for a long time, the systemic relapse developed 3 and 18 months later. 2 patients with the high Ki-67 new extramedullary foci were found to appear against the background of the specific therapy, or almost immediately after the transplantation. The presence of the high CXCR4 expression may be a beneficial factor for the remission without extramedullary relapse with plasmacytomas.

Key words: multiple myeloma; soft-tissue plasmacytomas; extramedullary disease; autologous stem-cell transplantation.

For citation: Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M., Pokrovskaya O.S., Soloviev M.V., Nareyko M.V., Deyneko N.L., Kostina I.E., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Clinical features of extramedullary disease in multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(2): 75-82. (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-75-82>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 February 2017

Accepted 29 May 2017

Благодаря внедрению в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с мультисрезовой спиральной КТ, – костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы в дебюте множественной миеломы (ММ) обнаруживают у 15–20% больных, а в рецидиве болезни – более чем у 20% больных [1, 2]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные диагностике и лечению плазмоцитом, осложняющих течение ММ, до настоящего времени не определена единая терминология для этой патологии. Попытка объединить все наблюдения экстрамедуллярных поражений при ММ и предложить современную классификацию этой нозологической формы была предпринята С. Touzeau и Р. Mogeau [1]. Авторы выделили четыре формы экстрамедуллярного поражения: костные плазмоцитомы (КП), экстрамедуллярные плазмоцитомы (ЭП), плазмноклеточный лейкоз, солитарные плазмоцитомы.

КП ассоциированы с костями скелета (ребра, позвонки, череп, кости таза), в случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости, и КП выходит за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [2].

При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируются изолированные экстрамедуллярные очаги в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью, – ЭП. В патологический процесс могут быть вовлечены любые органы и ткани, но наиболее частая локализация поражения – печень, кожа, центральная нервная система, почки, плевральная жидкость, лимфатические узлы, поджелудочная железа [3]. Причиной запуска процесса экстрамедуллярного распространения миеломных клеток может оказаться проведение инвазивных процедур и хирургических вмешательств (лапаротомия, оперативное пособие при патологических переломах костей скелета) [4, 5].

Плазмноклеточный лейкоз, характеризующийся агрессивным течением и плохим ответом на проводимую терапию, рассматривается как экстрамедуллярное явление, поскольку плазматические клетки в этом случае обнаруживаются в периферической крови. Эта форма заболевания нередко сопровождается экстрамедуллярными поражениями различных органов.

Для корреспонденции:

Фирсова Майя Валерьевна, врач-гематолог, аспирант научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: firs-maia@yandex.ru.

For correspondence:

Firsova Maya V., MD, postgraduate, Department of High-Dose Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: firs-maia@yandex.ru.

Information about authors:

Firsova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>;
Mendeleeva L.P., <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>;
Kovrigina A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>;
Pokrovskaya O.S., <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>;
Soloviev M.V., <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>;
Nareyko M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6082-0110>;
Deyneko N.L., <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>;
Kostina I.E., <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>;
Kuzmina L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>;
Gribanova E.O., <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>;
Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>;
Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Солитарная плазмоцитома характеризуется локальным поражением (костным или экстрамедуллярным); инфильтрация клональными плазматическими клетками в этом случае происходит без системной опухолевой диссеминации. Не отмечается признаков симптомокомплекса CRAB (calcium elevated, renal insufficiency, anemia, bone lesions), отсутствует вовлечение костного мозга. Тактически верным лечением солитарной плазмоцитомы является локальная лучевая терапия (ЛЛТ) на область поражения (более 40 Гр).

Говоря об экстрамедуллярной миеломе, обычно имеют в виду исключительно поражение органов и тканей, возникшее при гематогенной диссеминации плазматических клеток. М. Weinstock и I. Ghobrial [3] указывают на значимые различия в биологической сущности и прогностических характеристиках «истинного» экстрамедуллярного роста опухоли и КП.

Проанализировано развитие экстрамедуллярных рецидивов у 329 больных ММ, диагностированной с 2000 по 2010 г. [6]. Отмечено, что пациенты с экстрамедуллярными поражениями разных органов имеют худшие показатели общей выживаемости (ОВ) в сравнении с больными, у которых отмечено развитие КП (медиана ОВ составила 18 и 28 мес соответственно). Было обращено внимание на то, что в случае экстрамедуллярного поражения по сравнению с КП обнаружена тенденция к более раннему присоединению новых мягкотканых образований (3,7 против 5,7 мес соответственно). Исследователи полагали, что возникновение экстрамедуллярных рецидивов при ММ может быть обусловлено различными терапевтическими агентами, применявшимися на предыдущих этапах лечения. Интенсификация схем терапии авторы рассматривали как фактор риска развития экстрамедуллярного рецидива (учитывали длительность лечения в месяцах, количество проведенных линий терапии). В некоторых публикациях представлены данные об увеличении экстрамедуллярных рецидивов у больных ММ после трансплантации аллогенного костного мозга [7]. В то же время ретроспективные исследования не выявили увеличения частоты экстрамедуллярных поражений у больных, пролеченных новыми лекарственными препаратами (бортезомибом, леналидомидом) [8, 9].

Таким образом, вопрос о повышении риска развития экстрамедуллярного рецидива ММ, обусловленного предыдущей терапией, является дискуссионным. С применением новых лекарственных препаратов наблюдается увеличение общей продолжительности жизни больных ММ, однако как ранние, так и отдаленные рецидивы заболевания нередко сопровождаются прогрессивной уже имеющихся или вновь появившихся мягкотканых очагов поражения.

J. Blade и соавт. [2] отметили, что для КП, как правило, характерна зрелая морфология плазматических клеток, в то время как при экстрамедуллярном поражении нередко опухоль представлена незрелыми клетками с плазмобластной морфологией.

Данные, представленные в публикациях, подтверждают, что у пациентов с *de novo* экстрамедуллярным поражением при ММ высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитопения, несекретирующий вариант, цитогенетические аномалии высокого риска встречаются чаще, чем у больных ММ без экстрамедуллярного поражения в дебюте [10, 11].

Патогенез экстрамедуллярного роста опухоли до конца не изучен и, вероятно, обусловлен утратой взаимодействия между плазматическими клетками и микроокружением костного мозга, которое играет важнейшую роль

в процессах пролиферации и миграции клеток. В некоторых исследованиях указано на сниженную экспрессию клетками ЭП молекул адгезии CD56 и CD166 и повышенную экспрессию CD44-молекулы, участвующей в клеточной пролиферации и миграции [12].

Авторы исследования из Института гематологии Пекинского университета показали, что степень экспрессии CXCR4 может быть независимым прогностическим фактором у больных ММ [13]. Степень выраженности экспрессии CXCR4 на плазматических клетках при ММ имела обратную корреляцию с агрессивностью течения заболевания.

Продукт гена *MYC* – белок, являющийся транскрипционным фактором. По некоторым данным [14], частота гиперэкспрессии белка *c-myc* при ММ варьирует от 15 до 46%. Немногочисленные работы свидетельствуют о том, что механизмы регуляции экспрессии белка *c-myc* не ассоциированы с реаранжировкой гена *c-MYC* у больных ММ. Роль экспрессии белка в патогенезе и клиническом течении ММ интенсивно исследуется в настоящее время.

Изучение индекса пролиферативной активности Ki-67 при ММ является важным аспектом, так как бесконтрольная пролиферация клеток, являющаяся признаком злокачественного роста опухоли, закономерно увеличивается при прогрессировании заболевания [15].

Наличие экстрамедуллярного поражения является неблагоприятным прогностическим признаком как в дебюте ММ, так и в рецидиве болезни. По некоторым данным [16], при экстрамедуллярном рецидиве ОБ составляет менее 6 мес. В то же время у больных с КП значимо выше цифры ОБ и соответственно прогноз более благоприятный, поэтому предлагается разграничить эти патологии и рассматривать их с разных позиций.

Цель настоящего исследования – изучение клинического течения ММ, осложненной КП и ЭП, а также оценка эффективности современного лечения, включающего трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материал и методы

В исследование включены 18 больных с впервые диагностированной ММ (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 52,5 года). У всех больных ММ протекала с наличием мягкотканых компонентов. У 15 больных КП локализовались в костях скелета. У 3 больных на этапе диагностики были выявлены ЭП в печени, желудке, мягких тканях подчелюстной области, из них у 2 больных одновременно обнаружены и КП.

Диагностическое обследование включало морфологическое исследование аспирата костного мозга, клинический и биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, рентгенологическое исследование костей скелета и прицельную КТ или МРТ мягкотканного компонента. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG-2014). Всем исследуемым больным выполняли трепанобиопсию костного мозга и биопсию мягкотканного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием с использованием панели антител к CD56, CXCR4, CD166, *c-myc*, Ki-67.

В табл. 1 представлена характеристика больных с учетом иммунохимического варианта миеломы, содержания плазматических клеток в костном мозге, стадии по Durie–Salmon и Международной системе стадирования (ISS).

В качестве 1-й линии терапии всем больным проводили курсы бортезомиба, 5 больным потребовалось проведение 2-й линии терапии с включением леналидомид- и талидомидсодержащих схем, 4 больным было выполнено три линии терапии и более с использованием препаратов платины, мелфалана, винкристина, этопозида, циклофосфана. Количество индукционных курсов составляло от 4 до 15 (медиана 7). Шести больным проводили ЛЛТ

Таблица 1

Характеристика больных	
Исследуемый параметр	Число больных
Локализация мягкотканного компонента	
<i>в костях скелета:</i>	
тела позвонков	5
ребра	4
череп	3
ключица	2
плечевая кость	1
<i>экстрамедуллярно:</i>	
печень	1
желудок	1
подчелюстная область	1
Имунохимический вариант ММ:	
G	9
A	4
Бенс-Джонса	4
биклон (A+G)	1
Количество плазматических клеток в миелограмме, %:	
менее 10	9
10–60	8
более 60%	1
Гистологическое исследование трепанобиоптата:	
немногочисленные интерстициально рассеянные зрелые плазматические клетки	6
многочисленные мелко- и крупноочаговые скопления плазматических клеток	10
Плазмобластная морфология клеток	
2	
Стадия по Durie–Salmon:	
IA	1
IIA	7
IIIA	10
Стадия ISS:	
I	8
II	8
III	2
β2-микроглобулин более 3,5 г/л	7

на область плазмцитомы в суммарной очаговой дозе (СОД) от 26 до 40 Гр, 4 больным – на этапе индукционного лечения, 2 больным – с целью консолидации после выполнения ауто-ТГСК.

У 12 больных (10 с КП и 2 с ЭП) проведена высокодозная химиотерапия (мелфалан 200 мг/м²) с последующей ауто-ТГСК, у 8 больных – однократная, у 4 – тандемная ауто-ТГСК. Поддерживающую терапию после ауто-ТГСК проводили 5 больным: 4 больным бортезомибом в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² 1 раз в 2 нед в течение года и 1 больному леналидомидом по 15 мг в 1–21-й дни курса в течение 3 мес. В одном случае выполняли консолидирующую терапию по программе RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон) в сочетании с ЛЛТ, в другом – курсы Rd (леналидомид + дексаметазон). У 6 больных ауто-ТГСК не выполнена в связи с возрастом (73 года) или отсутствием эффекта на фоне индукционного лечения, им была продолжена стандартная противоопухолевая терапия. Противоопухолевый ответ оценивали по критериям IMWG-2006.

Результаты и обсуждение

ММ, протекающая с КП

У 15 больных КП локализовались в очагах остеодеструкций и выходили за пределы разрушенного коркового

слоя кости. У 5 из 15 больных мягкотканые компоненты были выявлены в телах шейных, грудных, поясничных позвонков размером от $36 \times 19 \times 11$ до $76 \times 38 \times 44$ мм, у 4 больных – в ребрах размером от $40 \times 19 \times 12$ до $64 \times 43 \times 54$ мм. У 3 больных было отмечено развитие КП в костях черепа размером от 52×35 до 43×32 мм, у 2 – поражение ключицы размером от $74 \times 50 \times 14$ до $120 \times 110 \times 90$ мм, у 1 больного – плечевой кости $75 \times 25 \times 28$ мм.

У 9 из 15 больных выявлен один мягкотканый компонент, у 6 – множественные плазмцитомы с локализацией в различных костях скелета.

В табл. 2 представлены показатели противоопухолевого ответа на фоне индукционной терапии, ауто-ТГСК, а также ОВ. В результате индукционного этапа лечения у 2 больных достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания, которая характеризовалась не только отсутствием секреции парапротеина и санацией костного мозга, но и полным исчезновением плазмцитомы с тенденцией к восстановлению коркового слоя кости. Очень хорошая частичная ремиссия заболевания (ОХЧР) достигнута у 2 больных. По данным иммунохимического исследования, у них наблюдалась следовая секреция парапротеина, а размеры плазмцитомы уменьшились более чем на 90%. Частичная ремиссия (ЧР) была констатирована у 3 больных, из них у 2 иммунохимически выявлялась следовая секреция, однако размеры плазмцитомы уменьшились только на 50%; у 1 больного плазмцитомы была резецирована, остаточное образование не визуализировалось, однако секреция парапротеина снизилась только на 65% от исходного значения.

Таким образом, общий противоопухолевый ответ (ПР + ОХЧР + ЧР) после индукционного этапа лечения был достигнут у 7 (46,6%) больных.

Стабилизация ММ установлена у 3 больных, при этом у 2 больных секреция парапротеина снизилась до следового значения, но размеры плазмцитомы уменьшились незначительно.

У 5 больных на фоне лечения наблюдалось прогрессирование ММ, из них у 1 больного это выражалось в увеличении показателей парапротеина в сыворотке и КП в размере, у 4 больных отмечен рост секреции и экскреции М-градиента в сыворотке и моче, а размеры плазмцитомы были стабильными.

В этой группе 10 больным была выполнена ауто-ТГСК. В контрольные сроки обследования на 100-й день после трансплантации достижение ПР было зафиксировано у 3 больных, при этом у 1 больного наблюдалось повышение противоопухолевого ответа с ЧР до ПР, отмечена как утрата секреции парапротеина, так и обратное развитие плазмцитомы. У 1 больного наблюдалось достижение ОХЧР, в то время как перед ауто-ТГСК отмечалось прогрессирование миеломы, проявлявшееся увеличением парапротеина в сыворотке. ЧР в контрольные сроки сохранялась у 2 больных, ауто-ТГСК не дала дополнительного эффекта. У больной с ОХЧР до ауто-ТГСК срок контрольного обследования еще не наступил. У 2 больных, которым трансплантация выполнена на фоне стабилизации заболевания, в контрольные сроки отмечена санация костного мозга и отсутствие патологической секреции, но размеры плазмцитомы сохранялись прежними. Длительность наблюдения за этими больными составляет 26 и 44 мес от момента диагностики ММ. Одной из этих больных после ауто-ТГСК выполнена ЛЛТ на область плазмцитомы, что способствовало уменьшению опухоли в размере, постепенному восстановлению корковой структуры кости, формированию на месте плазмцитомы кисты с содержимым жировой плотности. Таким образом, у этой больной

достигнута ПР заболевания, сохраняющаяся в течение 44 мес.

Ауто-ТГСК провели при прогрессировании заболевания у 2 больных. У обеих пациенток КП была резецирована в дебюте миеломы, и в дальнейшем роста опухоли не наблюдалось. Вывод о прогрессировании заболевания сделан на основании увеличения секреции парапротеина в сыворотке. У одной больной трансплантация обеспечила достижение ОХЧР, у другой эффект отсутствовал. Этим пациенткам были выполнены консолидирующие лечение по схеме RVD или длительная терапия курсами Rd, что позволило сохранить ОХЧР в течение 12 мес у одной больной и достичь ПР – у другой. Длительность наблюдения за этими больными от момента диагностики составляет 26 и 23 мес соответственно.

Все 10 больных после трансплантации в настоящее время живы, длительность наблюдения от момента диагностики ММ варьирует от 12 до 57 мес (медиана 36 мес).

У одного больного с ЧР до и после ауто-ТГСК прогрессирование наблюдалось через 18 мес после трансплантации, что проявлялось увеличением секреции парапротеина в сыворотке и плазматической инфильтрацией костного мозга, данных о появлении плазмцитом не получено.

У 5 больных КП ауто-ТГСК в программу лечения не входила. У 1 больной в возрасте 73 лет в результате индукционного этапа лечения констатировано достижение ОХЧР заболевания, иммунохимически выявляли следовую секрецию парапротеина, костный мозг был санирован, КП в ребре не определялась. Через 15 мес после достижения ОХЧР у этой больной отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения секреции парапротеина в сыворотке и появления новой КП в ключице с разрушением коркового слоя. У 4 других больных, несмотря на последовательную смену химиотерапевтических программ, значимого противоопухолевого ответа достичь не удалось, парапротеин сыворотки крови и плазматочная инфильтрация костного мозга не уменьшались, размер КП оставался прежним. В настоящее время живы 3 из 5 больных, которым ауто-ТГСК не проводили, длительность наблюдения от постановки диагноза ММ варьирует от 35 до 48 мес (медиана 46 мес), у этих больных продолжают курсы химиотерапии, так как попытка прекращения лечения заканчивается прогрессированием заболевания. Двое больных умерли через 9 и 17 мес от момента диагностики при явлениях прогрессирования ММ.

Представляем клиническое наблюдение больной ММ, протекающей с костной плазмцитомой височно-орбитальной области.

Б о л ь н а я Н., 45 лет, заметила асимметрию лица в декабре 2011 г., появилось и стало быстро увеличиваться опухолевидное образование в левой височно-скуловой области. По данным КТ выявлено мягкотканное новообразование в височно-скуловой области слева 52×35 мм с деструкцией стенки и прорастанием в наружный отдел орбиты. При гистологическом исследовании биоптата опухоли выявлены массивные скопления медуллярных клеток с округлыми, эксцентрично расположенными мелкими ядрами и широкой оксифильной цитоплазмой. Большая часть плазмочитов содержала одиночные крупные, центрально расположенные ядрышки. Среди этих клеток встречались двуждерные формы. При ИГХ-исследовании экспрессия CD56, CXCR4 была выявлена в 90% опухолевых клеток. Уровень экспрессии *c-myc* составил 90%, индекса пролиферативной активности Ki-67 – 60%. Экспрессия CD166 представлена менее чем в 10% клеток. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило моноклональную секрецию G1 (36 г/л), белок Бенс-Джонса (BJ) не обнаружен. Содержание β_2 -микроглобулина составило 3,01 мг/л. В миелограмме 4,4% плазматических клеток, в трепанобиоптате визуализировались мелко- и крупноочаговые разрастания плаз-

Таблица 2

Показатели противоопухолевого ответа и выживаемости больных ММ

Больной: пол, возраст, годы	Локализация плазмоцитомы	Ответ на индукционную терапию		Ауто-ТТСК	Ответ на +100 день после ауто-ТТСК		Консоли- дация	Поддерживаю- щая терапия	Время без про- грессирования (от максимального эффекта), мес	Ремиссия/ре- цидив или про- грессирование	ОВ, мес (на октябрь 2016)	Исход
		ИХ	МК		ИХ	МК						
М., 23	Затылочная кость	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	-	Бортезомиб 1 год	36	Ремиссия	36	Жив
М., 44	Ребро, поясничный позвонок	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	-	Бортезомиб 1 год	42	Ремиссия	42	Жив
Ж., 45	Височно-орбитальная область	ОХЧР	ЧР	Да	ПР	ПР	-	-	57	Ремиссия	57	Жив
М., 58	Ребро, поясничный позвонок	ЧР	ПР	Да	ЧР	ПР	-	-	25	0	38	Жив
Ж., 62	Крылобная ямка, грудина, лопатка, грудной позвонок	ОХЧР	ЧР	Да	ОХЧР	ЧР	-	-	12	Ремиссия	12	Жив
Ж., 57	Ключица	ОХЧР	ОХЧР	Да	Не достигла	-	-	-	21	Ремиссия	21	Жив
Ж., 48	Плечевая кость	ОХЧР	Стабилизация	Да	ПР	Стабилизация	ЛЛТ	Бортезомиб 1 год	44	Ремиссия	44	Жив
М., 62	Ребро, кости таза	ОХЧР	Стабилизация	Да	ПР	Стабилизация	-	-	26	Ремиссия	26	Жив
Ж., 61	Поясничный позвонок (резек- ция)	Прогрессиро- вание	ПР	Да	ОХЧР	ПР	RVD + ЛЛТ	-	26	Ремиссия	26	Жив
Ж., 35	Поясничный позвонок (резек- ция)	Прогрессиро- вание	ПР	Да	Прогресси- рование	ПР	Rd	-	23	Ремиссия	23	Жив
Ж., 73	Ребро	ОХЧР	ПР	Нет	-	-	-	-	14	0	46	Жив
М., 52	Ребро	Стабилизация	Стабилизация	Нет	-	-	-	-	-	0	35	Жив
М., 51	Грудные позвонки	Прогрессиро- вание	Стабилизация	Нет	-	-	-	-	-	0	48	Жив
М., 58	Ключица	Прогрессиро- вание	Стабилизация	Нет	-	-	-	-	-	0	17	Умер
М., 62	Ребро, поясничный позвонок	Прогрессиро- вание	Прогрессиро- вание	Нет	-	-	-	-	-	0	9	Умер
М., 51	Подчелюстная область (резек- ция)	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	-	Леналидомид 3 мес	10	0	29	Жив
Ж., 53	Печень, грудина, кости таза	ОХЧР	ОХЧР	Да	ПР	ПР	-	Бортезомиб 1 год	14	0	53	Жив
Ж., 46	Желудок, грудина, грудные по- звонки, решетчатая кость	Прогрессиро- вание	Прогрессиро- вание	Нет	-	-	-	-	-	0	5	Умер

Примечание. МК – размер мягкотканого компонента оценивали рентгенологическими методами; ИХ – иммунохимическое исследование белков крови и мочи; 0 – рецидив/прогрессирование.

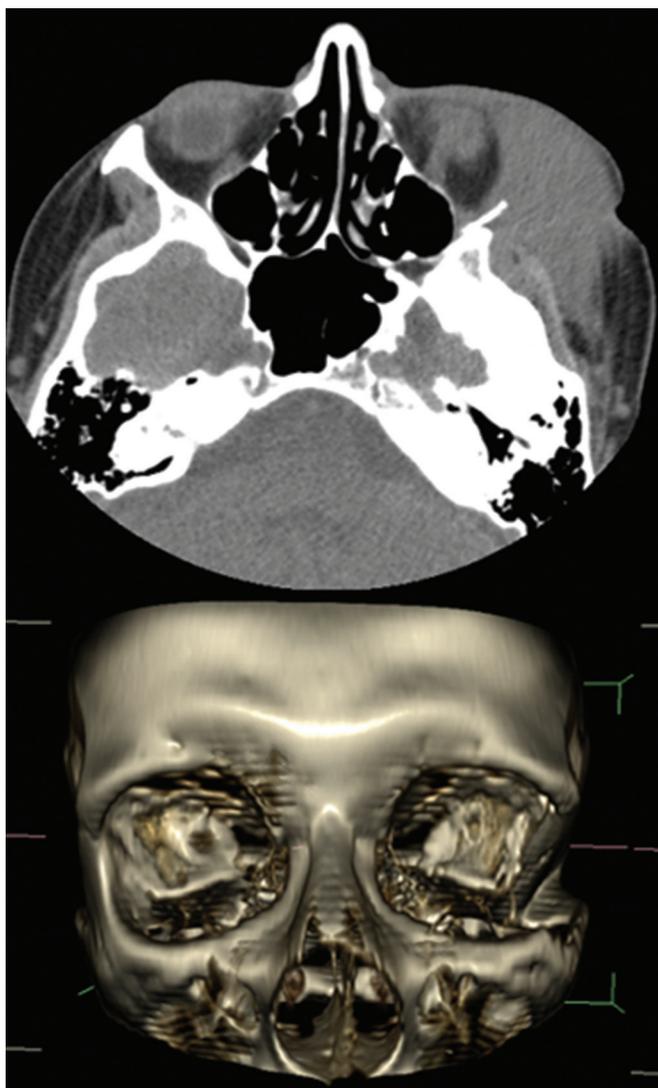


Рис. 1. КТ костей черепа с 3D-реконструкцией: КП височно-орбитальной области в дебюте заболевания.

Латеральная стенка левой орбиты и частично левая скуловая дуга разрушены, замещены обширным мягкотканым компонентом, охватывающим латеральные отделы левого глазного яблока. Левая слезная железа и кожные покровы левой височной области не дифференцируются от мягкотканного компонента.

матических клеток, представленных как зрелыми плазмочитами, так и проплазмочитами и плазмобластами. В гемограмме отмечена умеренная лейкопения до $3,0 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ до 37 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение общего белка до 88 г/л (альбумин 31 г/л), остальные показатели были в пределах нормы. По данным КТ-исследования выявлены остеодеструкции в костях верхнего плечевого пояса, таза, диффузный остеопороз. Таким образом, был установлен диагноз ММ, протекающей с парапротеинемией G1, мягкотканым компонентом в левой височно-орбитальной области, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Durie–Salmon, II стадия по ISS.

Индукционная терапия по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) не обеспечивала стойкого противоопухолевого эффекта – после незначительного уменьшения размера опухоли на фоне введения препаратов отмечался быстрый рост плазмочитомы в межкурсовом периоде.

В тактику терапии были включены полихимиотерапевтические схемы, включающие доксорубин, циклофосфан, эпозид, бортезомиб, талидомид и дексаметазон. На этом фоне секреция парапротеина снизилась до 6 г/л, а размеры плазмочитомы уменьшились на 35%. Однако после 4-го курса терапии по данной схеме на фоне постоянного приема талидомида опухолевое образование вновь стало увеличиваться. Следующий курс

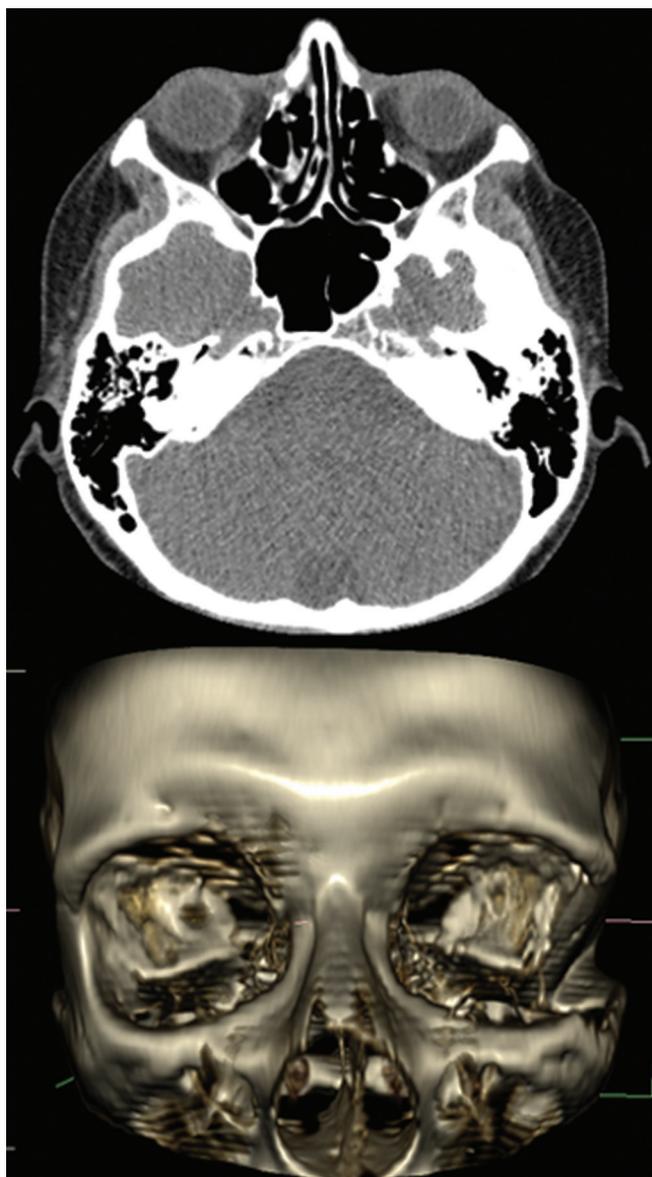


Рис. 2. КТ костей черепа с 3D-реконструкцией: КП височно-орбитальной области после окончания терапии.

Объемных образований левой орбиты и левой височной области, участков патологического накопления контрастного препарата не выявлено. Восстановление костной структуры латеральной стенки левой орбиты и скуловой дуги. Втяжение кожного покрова в области левой скуловой дуги.

терапии по схеме RVD проведен без эффекта. Далее выполнен курс, предусматривавший применение препаратов платины и высокодозного цитарабина с одновременным проведением ЛЛТ на область плазмочитомы в СОД 40 Гр. В посткурсовом периоде наблюдались длительная панцитопения, рецидивирующие инфекционные осложнения. В результате терапии была достигнута ЧР заболевания: при иммунохимическом исследовании определялась следовая секреция G1, по данным КТ черепа, размер опухолевого образования уменьшился в 2 раза. С целью консолидации достигнутого эффекта после восстановления показателей периферической крови больной была выполнена тандемная ауто-ТГСК в условиях применения высокодозного мелфалана. Учитывая значительный объем специфической терапии, включая ЛЛТ, от назначения поддерживающего лечения было решено воздержаться.

При обследовании через 100 дней после 2-й ауто-ТГСК констатирована ПР заболевания. При КТ-исследовании левой скулоорбитальной области на месте ранее выявляемой опухоли визуализировался участок склеротических изменений размером

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов ЭП

Больные (пол, возраст)	Локализация и размер ЭП	Результаты исследования биоптата опухоли	
		гистологическое исследование	ИГХ-исследование
М., 51 год	Мягкие ткани подчелюстной области, 85 × 65 × 50 мм	Диффузный пролиферат из крупных клеток с морфологией плазмобластов, частыми митозами; массивные кровоизлияния; инфильтрация подлежащей поперечнополосатой мышечной ткани	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 ⁺ Ki-67 в 90% клеток c-тус в 80% клеток
Ж., 53 лет	Печень: 9 очагов; наиболее крупный 36 × 33 × 5 мм	Фрагменты ткани печени с диффузным инфильтратом из зрелых плазматических клеток; наличие многоядерных форм с плазмобластной морфологией	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 в 100% клеток Ki-67 в 15–20% клеток c-тус в 50% клеток
Ж., 46 лет	Желудок, 39 × 49 мм	Инфильтрат из зрелых плазматических клеток с отдельными крупными клетками	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 ⁺ Ki-67 в 60% клеток c-тус в 30% клеток

11 × 15 мм. У больной был санирован костный мозг и сохранялась иммунохимическая ремиссия. Срок наблюдения от момента постановки диагноза составляет 56 мес, после ауто-ТГСК прошло 3,5 года, специфическое лечение не проводится, продолжается динамическое наблюдение за больной.

Данный клинический пример демонстрирует возможность достижения глубокого длительного противоопухолевого ответа у больной, получившей более трех линий терапии и ЛЛТ на индукционном этапе лечения с последующей тандемной ауто-ТГСК. Вероятно, интенсификация терапии, последовательная смена программ лечения, быстрая реализация ауто-ТГСК позволили достичь хорошего результата у этой больной.

На рис. 1 и 2 представлены КТ-снимки этой больной в дебюте заболевания и после проведенного лечения.

ММ, протекающая с ЭП

ММ, протекающая с ЭП, была диагностирована у 3 больных, из них у 2 помимо экстрамедуллярного очага отмечались КП в разных костях скелета. У 2 больных первичная биопсия опухолевых образований в мягких тканях подчелюстной области и печени, выявившая плазмоклеточную инфильтрацию, явилась поводом для расширенного обследования больных и установления диагноза ММ. В табл. 3 представлены результаты гистологического и ИГХ-исследования биоптатов опухолей.

Больному с опухолевым образованием мягких тканей подчелюстной области размером 85 × 65 × 50 мм была выполнена тотальная резекция опухоли. При гистологическом исследовании фрагменты опухоли были представлены диффузным пролифератом из крупных клеток с морфологией плазмобластов, частыми митозами, отмечались массивные кровоизлияния, инфильтрация подлежащей поперечнополосатой мышечной ткани. На срезах с парафинового блока было проведено ИГХ-исследование: экспрессия CXCR4, CD56 и CD166 обнаружена менее чем в 10% клеток. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 90% клеток. Экспрессия c-тус выявлена в 80% опухолевых клеток.

В ходе индукционного этапа лечения с применением бортезомиб- и талидомидсодержащих схем у больного была достигнута ПР заболевания, далее была выполнена ауто-ТГСК и последующая поддерживающая терапия леналидомидом. Однако уже через 3 мес после начала поддерживающего лечения и через 24 мес после диагностики ММ у больного наблюдалось развитие системного рецидива в виде роста парапротеина в сыворотке и появления новых многочисленных плазмцитом – КП в грудине, ребрах и ЭП в околооселезеночном пространстве. Больному начаты курсы противорецидивного лечения по схеме RVD.

У больной с экстрамедуллярным поражением желудка, выявленным при гастроскопии, поводом для расширенного обследования явились многочисленные очаги деструкции костной

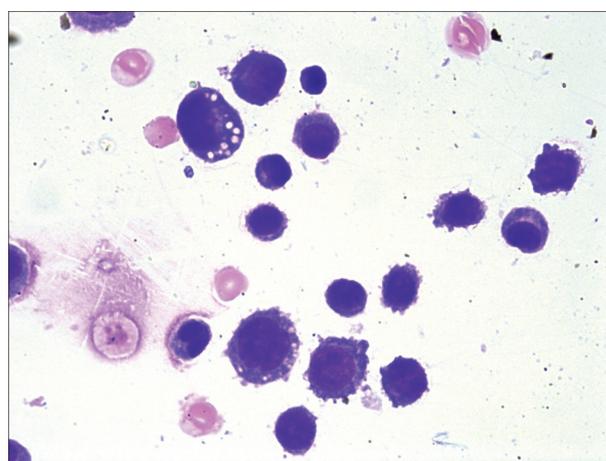


Рис. 3. Микрофотография плазматических клеток в ликворе больной ММ с поражением ЦНС. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

ткани с наличием КП в грудине, лопатке, ребрах, телах позвонков ($T_{III}-T_{VIII}$), костях свода черепа, решетчатой кости с вовлечением внутренней сонной артерии и зрительного нерва. При гистологическом исследовании биоптата опухоли желудка выявлен инфильтрат из зрелых и единичных крупных плазматических клеток. При ИГХ-исследовании клетки опухолевого инфильтрата не экспрессировали CD56, CD166 и CXCR4. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 60% положительных клеток. Экспрессия c-тус наблюдалась в 30% клеток.

Уже после двух первых курсов PAD отмечена прогрессия заболевания в виде увеличения размера КП в области $T_{III}-T_{VIII}$ с нарушением коркового слоя кости, выходом опухоли за ее пределы и сдавлением спинного мозга, развитием нижней параплегии и нарушением функции тазовых органов. Больной проведена ЛЛТ в дозе 26 Гр на область $T_{III}-T_{VIII}$, затем три курса терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). На фоне лечения отмечалась непродолжительная положительная динамика в виде исчезновения оссалгического и анемического синдромов, улучшения неврологического статуса. Однако уже через 2 нед наблюдалась прогрессия заболевания с усугублением неврологической симптоматики, появлением заторможенности, спутанности сознания. При МРТ головы в левой лобно-теменной области и левом полушарии мозжечка выявлено опухолевое образование размером 10 × 11 мм с объемным воздействием на IV желудочек. При исследовании спинномозговой жидкости обнаружен цитоз 4776/3 за счет плазматических клеток. Больная умерла через 5 мес после установления диагноза и начала индукционной терапии. На рис. 3 представлена микрофотография ликвора этой больной.

В качестве клинического примера приводим описание 3-го случая ММ, протекающей с множественными ЭП печени.

Б о л ь н а я М., 53 года, в сентябре 2011 г. отметила резкое похудание на 5 кг, боли в позвоночнике. При обследовании в гемограмме была выявлена трехростковая цитопения (гемоглобин 72 г/л, лейкоциты $1,98 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $76 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови – гиперпротеинемия (94 г/л), показатели щелочной фосфатазы превышали верхнюю границу нормы в 2 раза, остальные показатели в пределах нормы. По данным КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением было выявлено множественное очаговое поражение печени (9 очагов с максимальными размерами до 3,6 см). Из наиболее крупного очага была выполнена чрескожная core-биопсия. При гистологическом исследовании обнаружены фрагменты ткани печени с диффузным инфильтратом из зрелых плазматических клеток с наличием многоядерных форм, полиморфных крупных клеток с плазмобластной морфологией. При ИГХ-исследовании индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 15–20% положительных клеток, экспрессия с-тум наблюдалась в 50% клеток, отмечена мономорфная экспрессия CXCR4. Реакции с CD56, CD166 были отрицательными.

При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена секреция парапротеина Gк (6,3 г/л) и экскреция белка ВJк (0,62 г/сут), β_2 -микроглобулин 5,43 мг/л. В миелограмме плазматические клетки отсутствовали. При гистологическом исследовании трепанобиоптата обнаружены отдельно лежащие небольшие скопления плазматических клеток с плазмобластной морфологией. По данным КТ костей скелета выявлены очаги деструкций в ребрах, костях таза, в нижней трети тела грудины обнаружен крупный участок деструкции $28,5 \times 11,5$ мм, замещенный образованием мягкотканной плотности.

Установлен диагноз ММ, протекающей с парапротеинемией Gк и протеинурией ВJк, экстрамедуллярным поражением печени, мягкотканым компонентом грудины, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Durie–Salmon, II стадия по ISS.

На индукционном этапе лечения было проведено 7 бортезомиб содержащих курсов, в результате которых достигнута ОХЧР заболевания в виде снижения секреции парапротеина до следовых количеств и утраты экскреции белка ВJ, а также уменьшения числа и размеров очагов в печени. Больной была выполнена ауто-ТГСК после высокодозной терапии мелфаланом. Через 100 дней после ауто-ТГСК было констатировано достижение ПР заболевания, помимо исчезновения патологической секреции, обратному развитию подверглись экстрамедуллярные очаги в печени и КП в груди. Больной проведена поддерживающая терапия бортезомибом в течение 1 года. Через 18 мес после ауто-ТГСК у пациентки отмечено развитие иммунохимического рецидива, чувствительного к терапии иммуномодуляторами. На фоне курсов Rd была достигнута вторая ПР заболевания, общая длительность наблюдения за этой больной от момента установления диагноза составляет 53 мес.

Таким образом, клиническое течение ММ с КП и ЭП, выявляющимися в дебюте заболевания, характеризуется сниженной частотой достижения полного ответа. Тем не менее применение современных лекарственных препаратов и высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК в ряде случаев позволяет достичь продолжительной ПР. Об агрессивности и рефрактерности экстрамедуллярной миеломы свидетельствует наблюдение за больной с фульминантным течением заболевания, приведшим к летальному исходу через 5 мес от начала терапии. У 2 других больных ПР после ауто-ТГСК была непродолжительной с развитием через 3–18 мес системного рецидива и появлением новых плазматом. Безусловно, трудно делать какие-либо заключения на основании ИГХ-исследований ЭП всего 3 больных, из них у 2 больных с высокими показателями экспрессии опухолевыми клетками Ki-67 (60 и 90%) новые экстрамедуллярные очаги появлялись или на фоне специфической терапии, или в ближайшие сроки после выполнения

ауто-ТГСК, а наличие высокой экспрессии CXCR4, возможно, окажется благоприятным фактором в плане отсутствия рецидивирования ЭП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

17. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмелтсев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(1, прил. 3): 3–24.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood*. 2016; 127(8): 971–6. doi: 10.1182/blood-2015-07-635383.
2. Blade J., Fernandez de Larrea C., Rosinol L., Cibeira M.T., Jimenez R., Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(28): 3805–12. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
3. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2013; 54(6): 1135–41. doi: 10.1111/bjh.13383.
4. De Larrea C.F., Rosinol L., Cibeira M.T., Rozman M., Rovira M., Blade J. Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85(5): 448–51. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01504.x.
5. Rosenblum M.D., Bredeson C.N., Chang C.C., Rizzo J.D. Subcutaneous plasmacytomas with tropism to sites of previous trauma in a multiple myeloma patient treated with an autologous bone marrow transplant. *Am. J. Hematol.* 2003; 72(4): 274–7.
6. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann. Hematol.* 2017; 96(1): 73–80. doi:10.1007/s00277-016-2847-z.
7. Perez-Simon J.A., Sureda A., Fernandez-Aviles F., Sampol A., Cabrera J.R., Caballero D., et al.; Grupo Español de Mieloma. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2006; 20(3): 542–5. doi: 10.1038/sj.leu.2404085.
8. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(6): 843–50. doi: 10.1111/bjh.13382.
9. Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D., Buadi F., Hayman S., Dispenziera A., et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011; 25(6): 906–8. doi: 10.1038/leu.2011.29.
10. Billecke L., Murga Penas E.M., May A.M., Engelhardt M., Nagler A., Leiba M., et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013; 161(1): 87–94. doi: 10.1111/bjh.12223.
11. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann. Hematol.* 2012; 91(7): 1031–7. doi: 10.1007/s00277-012-1414-5.
12. Dahl I.M., Rasmussen T., Kauric G., Husebekk A. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma. *Br. J. Haematol.* 2002; 116(2): 273–7.
13. Bao L., Lai Y., Liu Y., Qin Y., Zhao X., Lu X., et al. CXCR4 is a good survival prognostic indicator in multiple myeloma patients. *Leukemia Res.* 2013; 37(9): 1083–8. doi:10.1016/j.leukres.2013.06.002.
14. Holien T., Vatsveen T.K., Hella H., Rampa C., Brede G., Groseth L.A., et al.; Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in multiple myeloma cells by Smad-dependent repression of MYC. *Leukemia*. 2012; 26(5): 1073–80. doi: 10.1038/leu.2011.263.
15. Himani B., Meera S., Abhimanyu S., Usha R. Ki-67 Immunostaining and its Correlation with Microvessel Density in Patients with Multiple Myeloma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17(5): 2559–64.
16. Pour L., Sevcikova S., Greslikova H., Kupskaya R., Majkova P., Zahradova L., et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*. 2014; 99(2): 360–4. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
17. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhina I.G., Bessmeltsev S.S., Golubeva M.E., et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2014; 59(1, Suppl.3): 3–24. (in Russian)

Поступила 13.02.17

Принята к печати 29.05.17