

МОНИТОРИНГ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ ТРАСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Monitoring bone marrow lesions by magnetic resonance imaging in patients with multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation

Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Яцык Г. А., Луцик Н. С.,
Фирсова М. В., Гемджян Э. Г., Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Solovyev M. V., Mendeleeva L. P., Yatsyk G. A., Lutsik N. S.,
Firsova M. V., Gemdzian E. G., Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian
Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. Несмотря на результаты исследований, оценивающих роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике множественной миеломы (ММ), имеются лишь ограниченные данные, характеризующие ценность МРТ после завершения противоопухолевого лечения, в особенности после трансплантации аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель. Изучить изменение поражений костного мозга по данным МРТ у больных ММ до и после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Сорок больных ММ (15 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 36 до 66 лет (медиана 56 лет) были включены в проспективное исследование по оценке поражений костного мозга методом МРТ до и после высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Исследование костного мозга проводили на МРТ-томографе GE Signa Profile без контрастного усиления. Определяли характер и проводили подсчет поражений костного мозга (≥ 5 мм).

Результаты. При анализе МР-томограмм уменьшение количества очагов после ауто-ТГСК выявлено у 17 (52%) больных, а уменьшение объема опухолевой массы — у 29 (88%) больных. У большинства больных даже при достижении значимого противоопухолевого ответа — полной ремиссии (ПР) методом МРТ выявлялось остаточное опухолевое поражение костного мозга, которое уменьшалось после выполнения ауто-ТГСК — количество выявляемых очагов в 1,4 раза, а объем опухоли в 2,4 раза.

ABSTRACT

Introduction. Despite the availability of results from several studies that evaluated the role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of multiple myeloma (MM), data on the value of MRI after antineoplastic treatment, in particular after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), are limited.

Objective. To study changes in bone marrow lesions using MRI in MM patients before and after auto-HSCT.

Materials and methods. Forty patients with MM (15 male and 25 female) aged 36 to 66 years (median age 56 years) were enrolled in a prospective study. MRI of the spine and pelvic bones was performed before and 100 days after auto-HSCT to track bone marrow changes after transplantation. MRI was carried out with a GE Signa Profile system without contrast enhancement. The nature of the lesions was determined, and the bone marrow infiltration lesions (≥ 5 mm) were counted.

Results. MR images showed a decrease in the number of foci after auto-HSCT in 17 (52%) patients, and a reduction in the volume of the tumors in 29 (88%) patients. In most patients, even when a complete response (CR) was achieved, MRI revealed residual tumor load in the bone marrow, which decreased after auto-HSCT (by 1.4 times in the number of detectable lesions, and by 2.4 times in the tumor volume).

Conclusion. By making it possible to evaluate the residual tumor load, whole-body bone marrow MRI can be used as

Заключение. МРТ костного мозга является дополнительным неинвазивным методом оценки ответа на противоопухолевую терапию у больных ММ, поскольку позволяет выявить наличие остаточного опухолевого субстрата при исследовании всего скелета.

Ключевые слова: множественная миелома, магнитно-резонансная томография, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Яцык Г. А., Луцки Н. С., Фирсова М. В., Гемдзян Э. Г., Савченко В. Г. Мониторинг поражения костного мозга у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток с помощью магнитно-резонансной томографии. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(2):103–112

doi: 10.25837/HAT.2018.67..2..001

Для корреспонденции: Соловьев Максим Валерьевич, врач-гематолог, аспирант научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Электронная почта: maxsolovej@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.04.2018

Принята к печати 16.05.2018

an additional non-invasive method for assessing response to antitumor therapy in MM patients.

Key words: multiple myeloma, magnetic resonance imaging, transplantation of autologous hematopoietic stem cells

For citation: Solovyev M. V., Mendeleeva L. P., Yatsyk G. A., Lutsik N. S., Firsova M. V., Gemdzhian E. G., Savchenko V. G. Monitoring bone marrow lesions by magnetic resonance imaging in patients with multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(2):103–112 (in Russian)

doi: 10.25837/HAT.2018.67..2..001

For correspondence: Maksim V. Solovyev, M.D., postgraduate, Department of High-Dose Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, Moscow
E-mail: maxsolovej@mail.ru

Information about authors:

Solovyev M. V., <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>;
Mendeleeva L. P., <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>;
Yatsyk G. A., <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>;
Lutsik N. S., <https://orcid.org/0000-0002-7556-2054>;
Firsova M. V., <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>;
Gemdzhian E. G., <http://orcid.org/0000-0002-8357-977x>;
Savchenko V. G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

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

Received 03 Apr 2018

Accepted 16 May 2018

Введение

Множественная миелома (ММ) — вторая по распространенности гематологическая опухоль, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и наличием гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии и поражения костей (критерии CRAB) [1–3].

Остеодеструктивный компонент как проявление симптоматической ММ формируется за счет порочного круга, обусловленного взаимодействием опухолевых клеток и микроокружения костного мозга. Основным механизмом поражения костной ткани реализуется в условиях неангиогенеза как следствие увеличения остеокластической резорбции кости и инактивации остеобластов [4, 5].

Включение различных сигнальных путей поражения костной ткани отражает агрессивное течение болезни, являясь фактором трансформации бессимптомной формы заболевания в симптоматическую ММ. Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) является классическим состоянием, предшествующим развитию симптоматической миеломы. Существует и промежуточная форма между МГНЗ и симптоматической ММ, определяемая как

«тлеющая» или «вялотекущая» ММ. Частота прогрессии МГНЗ в симптоматическую миелому составляет приблизительно 1% в год, тогда как «тлеющая» ММ имеет гораздо более высокую частоту прогрессии — 10% в год.

На протяжении многих лет диагноз ММ требовал доказательства повреждения органов-мишеней (критерии CRAB), но в 2014 г. Международная рабочая группа по изучению ММ (IMWG) обновила диагностические критерии миеломы, добавив три специфических маркера, которые могут быть использованы при диагностике у больных без симптомов CRAB. Среди них выделены следующие: обнаружение в костном мозге $\geq 60\%$ клональных плазматических клеток; соотношение свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке крови ≥ 100 , при условии, что уровень СЛЦ составляет 100 мг/л или выше; обнаружение более одного очага поражения костного мозга размером свыше 5 мм при магнитно-резонансной томографии (МРТ) костей скелета. Эти изменения указывают на высокий риск прогрессии заболевания и позволяют предупредить поражение органов-мишеней путем раннего начала специфической противоопухолевой терапии [6].

Включение в критерии диагностики симптоматической ММ данных МРТ основано на результатах исследования Hillengass et al., в котором была проведена оценка МР-томограмм всего тела 149 больных с диагнозом МГНЗ [7]. В рамках исследования проводился анализ характера поражений костного мозга и влияния данных МРТ на частоту и сроки прогрессии в симптоматическую ММ. У 23 больных при МРТ определялись множественные очаги поражения костного мозга размером свыше 5 мм, при этом двухлетняя выживаемость без прогрессии (ВБП) для этой группы больных составила 30 против 80% для больных, у которых определялось не более 1 очага поражения костного мозга ($p < 0,001$) [7].

Включение результатов МРТ костного мозга в критерии диагностики ММ связано с развитием представлений о патогенезе разрушения костной ткани и биологических особенностях эволюции МГНЗ в симптоматическую ММ. Процесс разрушения костной ткани происходит во времени, а скорость ее повреждения связана с несколькими факторами, в числе которых — каскадная активация сигнальных путей, ответственных за различные механизмы разрушения кости. В зависимости от этапов разрушения костной ткани используются разные методы детекции поражений ее структуры. К ним относятся: стандартная рентгенография и компьютерная томография (КТ), низкодозовая компьютерная томография всего скелета, МРТ и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) [8].

Долгое время методы оценки поражений костей ограничивались классической рентгенографией [9–11], однако появление КТ позволило иначе взглянуть на выявление поражений костной ткани у больных ММ. КТ позволяет выявить мелкие очаги остеолитического характера, которые не видны на обычных рентгенограммах [12–13].

В отличие от рентгенологических методов детекции поражений костной ткани, МРТ позволяет визуализировать костный мозг и оценить степень его инфильтрации опухолевыми клетками еще до того, как на рентгенограммах станет видна костная деструкция [14].

Преимущества МРТ перед традиционной рентгенографией и КТ заключаются в следующем: отсутствие лучевой нагрузки, лучшая визуализация осевого скелета благодаря более высокой чувствительности метода, возможность выявления различий между опухолевым поражением и нормальным костным мозгом, выявление поражения мягких тканей при ММ. МРТ является обязательным методом исследования при подозрении на компрессию спинного мозга, поскольку позволяет точно оценить уровень и степень компрессии, размер опухолевой массы и степень инвазии в эпидуральное пространство [15].

Для оценки состояния костного мозга при гемобластозах используются несколько режимов МРТ. Наиболее информативными из них являются: изображения в Т1-режиме, Т2-режиме с подавлением сигнала от жировой ткани, режиме STIR (краткосрочное инверсионное

восстановление) и Т1-режиме с подавлением сигнала от жировой ткани и введением контрастного препарата — гадолиния. Типичные поражения костного мозга при ММ проявляются при МРТ сигналом слабой интенсивности на Т1-изображениях и сигналом высокой интенсивности на Т2- и STIR-изображениях [15].

Выделяют пять типов МРТ-изображений костного мозга при ММ [16, 17]:

1. Отсутствие изменений костного мозга — несмотря на обнаруживаемую при микроскопическом исследовании плазмноклеточную инфильтрацию, при МРТ специфическое поражение костного мозга не выявляется (у 30% больных ММ).

2. Очаговое поражение — локализованные очаги измененного сигнала при МРТ костного мозга, которые обнаруживаются примерно в 30% случаев.

3. Диффузная инфильтрация костного мозга злокачественными клетками — проявляется в виде диффузного, или «рассеянного», снижения интенсивности сигнала при МРТ на изображениях в режиме Т1 (у 25% больных ММ).

4. Комбинированная диффузная и очаговая инфильтрация обнаруживается примерно у 10% больных ММ. На изображениях в режиме Т1 интенсивность сигнала от костного мозга диффузно снижена, и в ней выявляются дополнительные очаги.

5. Картина по типу «соль и перец» с неомогенным костным мозгом и вкрапленными в него жировыми островками. Обнаруживается примерно у 3–5% больных. На изображениях в режиме Т1, а также с градиентом эхо и в режиме Т2 костный мозг выглядит неомогенным и пятнистым.

Очаговые и диффузные изменения при МРТ могут отражать и другой патологический или патофизиологический процесс, например гемосидероз, амилоидоз или реактивную гиперплазию костного мозга [18].

Низкой опухолевой нагрузке обычно сопутствует нормальная картина при МРТ, а высокую опухолевую массу можно заподозрить по диффузным гипоинтенсивным изменениям на изображениях в режиме Т1, диффузной гиперинтенсивности сигнала на изображениях в режиме Т2 и их усилению после введения контрастного препарата. У больных с нормальной картиной на МРТ или картиной по типу «соль и перец» опухолевая нагрузка ниже, чем у больных с картиной диффузного или очагового поражения [15].

Тип поражения костного мозга оказывает влияние на показатели выживаемости больных. В исследовании Moulouropoulos et al. [19] проведен анализ МР-томограмм костного мозга 142 больных ММ до начала противоопухолевой терапии. Очаговые поражения костного мозга были выявлены у 50% больных, диффузная инфильтрация — у 28%, комбинированное поражение — у 14%, нормальная картина костного мозга наблюдалась в 8% случаев. При сравнении данных МРТ с другими клиническими характеристиками заболевания была выяв-

лена связь диффузного поражения по данным МРТ со стадией заболевания по системе ISS, глубокой анемией, гиперкальциемией, повышенной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и выраженной инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками по данным микроскопического исследования.

Частота достижения противоопухолевого ответа у больных с разными типами поражения костного мозга по данным МРТ была одинаковой. Однако анализ выживаемости показал, что тип поражения костного мозга, по данным МРТ, оказывал достоверное влияние на общую выживаемость (ОВ). Медиана ОВ составила 24 месяца в группе больных с диффузной инфильтрацией, 51 месяц — при очаговых поражениях, 52 месяца — при комбинированных нарушениях и 56 месяцев в группе больных с нормальной картиной на МРТ ($p = 0,001$) [19].

Elias et al. [20] также подтвердили взаимосвязь между диффузными поражениями костного мозга и III стадией заболевания по ISS, которая характеризуется высокой опухолевой нагрузкой ($p = 0,015$). Двумстам шести больным ММ была выполнена МРТ всего тела перед началом специфической противоопухолевой терапии, включающей индукционный этап, трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) и поддерживающее лечение. Ауто-ТГСК была выполнена 160 больным, 46 больным трансплантация не выполнялась. Поддерживающая терапия проводилась у 83 больных и включала интерферон у 17 больных, талидомид у 47 больных и бортезомиб у 19 больных. Результаты исследования показали, что повышенный уровень креатинина ($p = 0,003$), анемия ($p < 0,001$) и высокая активность ЛДГ ($p = 0,001$) коррелировали с диффузной инфильтрацией костного мозга по данным МРТ. Неблагоприятные цитогенетические изменения, такие как $del(17)$, амплификация $1q21$ и $t(4;14)$, также ассоциировались с диффузной инфильтрацией костного мозга, выявляемой на МРТ ($p = 0,008$) [20].

МРТ — высокочувствительный метод обнаружения инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками на ранней стадии, еще до разрушения кости. Это подтверждено результатами исследований, в которых проводилось сравнение изображений, полученных при МРТ, и стандартных рентгенограмм.

В исследовании Walker et al. [21] с октября 1998 г. по февраль 2004 г. участвовали 668 больных симптоматической ММ в возрасте до 75 лет. В рамках исследования проводилась оценка исходных рентгенологических и МРТ-характеристик. МРТ-исследования были ограничены осевым скелетом, тогда как рентгенологическое исследование, проводимое с помощью цифровых рентгеновских аппаратов, включало в себя определение очагов поражения в костях грудной клетки в двух проекциях, ребрах, костях черепа и позвоночника, таза и конечностей. МРТ проводилась с помощью серии последовательностей, позволяющих идентифицировать очаговое или диффузное вовлечение костно-

го мозга, включая спиновое эхо (T1- и T2-взвешенное), градиентное эхо (T2), короткое восстановление инверсии T1 (STIR) и усиленные введением контрастного препарата (гадолиний) спиновые эхо-последовательности (с подавлением жира и без него).

Анализируемые данные включали локализацию, количество и размер очаговых поражений, связанных с ММ (исключая поражения, характерные для гемангиом и дегенеративных заболеваний). Также определялись локализация и количество компрессионных переломов тел позвонков, общие характеристики МР-сигнала от костного мозга при различных последовательностях изображения. При сравнении данных, полученных с помощью обоих методов, по крайней мере один очаг инфильтрации был обнаружен у 451 (74%) больного по данным МРТ и у 344 (56%) больных по данным стандартной рентгенографии. У 128 (21%) больных не было выявлено поражений костей ни при МРТ, ни при рентгенографии. У 139 (52%) из 267 больных без очагов остеодеструкций по данным рентгенографии были выявлены инфильтративные изменения костного мозга на МРТ. Среднее число очагов поражения для всех пациентов составило 9,9 по данным МРТ и 4,4 по данным рентгенографии. Кроме этого, очаги поражения, по сравнению с рентгенографией, достоверно чаще выявлялись в следующих анатомических областях: позвоночнике — 78 и 16% случаев соответственно ($p < 0,001$); костях таза — 64 и 28% соответственно ($p < 0,001$) и грудине — 24 и 3% соответственно ($p < 0,001$). При этом МРТ имела более низкую диагностическую ценность в сравнении со стандартной рентгенографией при исследовании ребер — выявление очагов поражения в 10 и 43% случаев соответственно ($p < 0,001$) и длинных костей конечностей — 37 и 48% соответственно ($p = 0,006$).

Исследователи оценили влияние выявленных на МРТ изменений на ОВ. По совокупности двух факторов, включающих цитогенетические аномалии и количество очагов поражения по данным МРТ, в рамках исследования были выделены три группы больных. В первую группу были включены больные с нормальной картиной по МРТ и отсутствием цитогенетических аномалий ($n = 276$), вторая группа включала 262 больных, у которых определялось менее семи очагов поражения костного мозга по данным МРТ и не выявлялись цитогенетические аномалии. Третью группу составили 67 больных с наличием цитогенетических аномалий и более семи очагов поражения костного мозга по данным МРТ. Пятилетняя ОВ равнялась 76% для первой группы, 61% для второй и 37% для третьей ($p < 0,001$). Таким образом, данные МРТ, но не рентгенографии, достоверно ассоциировались с ОВ [21].

Изменение результатов МРТ костей скелета у больных ММ после лечения также изучалось в ряде исследований.

Первые сведения об изменении картины костного мозга при МРТ у больных ММ приведены в исследо-

вании Moulouropoulos et al. [22]. В анализ были включены 20 больных ММ, которым была выполнена МРТ-визуализация позвоночника до и после химиотерапии, Т1-взвешенные изображения были получены до и после введения контрастного вещества. Результаты исследования показали, что при достижении полной ремиссии (ПР) после химиотерапии МРТ-картина характеризовалась восстановлением и ремоделированием костного мозга. У больных с частичной ремиссией (ЧР) наблюдалась трансформация диффузного поражения в очаговое или комбинированное с уменьшением количества аномалий костного мозга. Таким образом, изменения, наблюдавшиеся при МРТ после лечения, коррелировали с клиническим ответом, как это определено стандартными критериями.

Несмотря на результаты исследований, оценивающих роль МРТ-изображений в диагностике ММ, имеются лишь ограниченные данные, характеризующие ценность МРТ после завершения противоопухолевого лечения, в особенности после ауто-ТГСК.

Целью нашего исследования было изучение изменения поражений костного мозга по данным МРТ у больных ММ до и после ауто-ТГСК.

Материалы и методы

С декабря 2015 г. по март 2017 г. 40 больных ММ (15 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 36 до 66 лет (медиана 56 лет) были включены в проспективное исследование по оценке поражений костного мозга посредством МРТ до и после выполнения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG, 2014 г.) [6]. На момент постановки диагноза у 17 больных была стадия заболевания I по системе ISS [1], у 13 больных — стадия II и у 10 больных — стадия III. Миеломная нефропатия в дебюте заболевания была выявлена у 8 (20%) больных. Костные плазмцитомы определялись у 14 (35%) больных. Цитогенетическое исследование, выполненное 14 больным, выявило высокий цитогенетический риск у 6 больных и стандартный риск у 8 больных (IMWG, 2016) [23].

Всем больным проводилась индукционная терапия с включением бортезомиба, иммуномодулирующие препараты применялись в 7 случаях. Затем выполнялась мобилизация (по схеме циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) или только Г-КСФ) и сбор CD34+ клеток крови с последующей однократной (31 больной) или двойной (9 больных) ауто-ТГСК в условиях высокодозной терапии мелфаланом (140–200 мг/м²). Перед первой ауто-ТГСК и через 100 дней после нее проводили МРТ позвоночника и костей таза по нижеописанному протоколу для сравнения изменений поражений костного мозга. Противоопухолевый ответ после завершения индукции и

на 100-й день после ауто-ТГСК оценивался в соответствии с критериями, разработанными IMWG (2014 г.).

Протокол МРТ-сканирования. Исследование костного мозга проводили на аппарате для МРТ GE Signa Profile с использованием катушек Body Flex Coil Medium или Body Flex II Coil Large без введения контрастного препарата. В протокол сканирования позвоночника были включены импульсные последовательности (ИП): T2FSE (TR = 2500, TE = 105, FOV = 25 × 25), T1SE (TR = 500, TE = 18, FOV = 25 × 25), Myelo (TR = 1545, TE = 1387, FOV = 35 × 35), T2STIR (TR = 5100, TE = 34,4, FOV = 32 × 32). Толщина среза 4,5 thk/1,0 sp; 5,0 мм.

Исследования позвоночника проводились в сагитальной и коронарной проекциях. При выявлении опухолевого компонента, распространяющегося в спинно-мозговой канал, выполнялась ИП T2FSE в аксиальной проекции (табл. 1). Исследование костей таза проводилось в T2STIR коронарной (TR = 4940, TE = 30,3, FOV = 40 × 40), T2FSE аксиальной (TR = 5500, TE = 107, FOV = 40 × 40), T1FSE аксиальной (TR = 1400, TE = 23,6, FOV = 40 × 40), T2STIR аксиальной (TR = 5100, TE = 27,8, FOV = 40 × 40) проекциях (табл. 2).

Для анализа полученных при МРТ изображений использовали программу «ЛИНС МАХАОН. Рабочая станция врача. Версия 3.3». На МРТ-изображениях определяли характер поражения и проводили подсчет очагов инфильтрации костного мозга до и после ауто-ТГСК. Очагом инфильтрации костного мозга считали очаг измененного МР-сигнала, гиперинтенсивный на T2FSE и T2STIR, гипоинтенсивный на T1SE, размером ≥ 5 мм. Во внимание принимали также диффузную инфильтрацию костного мозга как средней (гиперинтенсивный МР-сигнал в T1ВИ по отношению к межпозвоночному диску), так и высокой степени выраженности (изоинтенсивный МР-сигнал в T1ВИ по отношению к межпозвоночному диску).

Для определения суммарного объема поражения костного мозга проводился подсчет опухолевой массы по данным МРТ по следующей методике: выявленные очаги и участки инфильтрации костного мозга с учетом интервалов интенсивности сигналов были маркированы с помощью инструмента Regions of interests (ROI) и сегментированы в режиме трехмерной реконструкции. Затем определяли долю выявленных изменений костного мозга от общего объема маркированных областей под контролем исходного изображения. После выделения всех очагов и участков инфильтрации рассчитывали общую величину измененного МР-сигнала для каждого больного, что расценивалось как общий объем опухолевой массы. Анализ МРТ-изображений независимо осуществлялся двумя рентгенологами в заслепленном режиме без доступа к информации о фазе противоопухолевого ответа после проведенного лечения.

При статистическом анализе для оценки различий в определяемых характеристиках до и после ауто-ТГСК использовали парный критерий Стьюдента (распреде-

Таблица 1. Характеристики импульсных последовательностей в протоколе МРТ позвоночника
Table 1. Characteristics of pulse sequences in the MRI protocol of the spine

Параметры исследования <i>Parameters of study</i>	Технические характеристики импульсных последовательностей <i>Technical characteristics of sequences</i>			
	T2FSE	T1SE	T2STIR	Myelo
Толщина среза, мм <i>Slice thickness, mm</i>	4,5	4,5	5,0	60
Проекции <i>Planes</i>	Сагиттальная, аксиальная <i>Sagittal, axial</i>	Коронарная <i>Coronary</i>	Сагиттальная, коронарная <i>Sagittal, coronary</i>	Сагиттальная <i>Sagittal</i>
Время повторения (TR / repetition time), мс <i>TR / repetition time, ms</i>	2500	500	5100	1545
Время эхо (TE / Echo time), мс <i>TE / Echo time, ms</i>	105; 118	18	34,4	1387
Поле обзора (FOV / Field of view), см <i>FOV / Field of view</i>	25 × 25; 51 × 51	25 × 25	32 × 32	35 × 35

Таблица 2. Характеристика импульсных последовательностей в протоколе МРТ костей таза
Table 2. Characterization of sequences in the MRI protocol of pelvic bones

Параметры исследования <i>Parameters of study</i>	Технические характеристики импульсных последовательностей <i>Technical characteristics of sequences</i>		
	T2FSE	T1FSE	T2STIR
Толщина среза, мм <i>Slice thickness, mm</i>	5,0 thk/1,0 sp	6,0 thk/1,0 sp	6,0 thk/1,0 sp
Проекции <i>Planes</i>	Аксиальная <i>Axial</i>	Аксиальная <i>Axial</i>	Коронарная, аксиальная <i>Coronary, axial</i>
Время повторения (TR / repetition time), мс <i>TR / repetition time, ms</i>	5500	1400	5100
Время эхо (TE / Echo time), мс <i>TE / Echo time, ms</i>	107	23,6	30,3; 27,8
Поле обзора (FOV / Field of view), см <i>FOV / Field of view</i>	40 × 40	40 × 40	40 × 40

ления характеристик статистически значимо не отличались от нормального распределения). Для расчетов использовали статистический пакет Statistica 10.

Результаты

В анализ были включены 80 МР-томограмм, выполненных 40 больным в двух контрольных точках: до и после ауто-ТГСК. После завершения индукционного этапа противоопухолевый ответ, согласно критериям IMWG, расценивался как ПР у 15 (37,5%) больных, как очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) у 18 (45%) и как ЧР — у 7 (17,5%) больных. До выполнения ауто-ТГСК нормальная картина костного мозга на МРТ была выявлена у 7 больных, очаговые изменения определялись у 33 больных, при этом количество очагов составляло от 1 до 80 (в среднем 9 ± 16 очагов). Распределение больных в зависимости от количества

выявленных очагов поражения костного мозга было следующим: от 1 до 10 очагов — у 25 (75%) больных, от 11 до 20 очагов — у 5 (15%), более 20 очагов у 3 (10%) больных. Общий объем опухолевой массы, определенной до ауто-ТГСК, варьировал от 1,15 до 212,32 см³ (в среднем 19 ± 37 см³).

Через 100 дней после первой ауто-ТГСК число больных с ПР возросло до 24 (60%), ОХЧР была выявлена у 12 (30%) и ЧР — у 4 (10%) больных. Очаговые изменения костного мозга, по данным МРТ, после ауто-ТГСК были выявлены у тех же 33 больных, при этом количество очагов поражения несколько снизилось и составляло от 1 до 56 (в среднем 6 ± 11). Распределение больных в зависимости от количества выявленных очагов поражения после ауто-ТГСК было следующим: от 1 до 10 очагов — у 27 (82%) больных, от 11 до 20 очагов — у 4 (12%), более 20 очагов — у 2 (6%) больных.

Общий объем опухолевой массы после ауто-ТГСК также уменьшился и варьировал от 0,48 до 103,1 см³ (в среднем 10 ± 20 см³).

При сопоставлении количества очагов поражения и объема опухоли по данным МРТ до и после ауто-ТГСК уменьшение количества очагов наблюдалось у 17 (52%) больных, а редукция объема опухолевой массы — у 29 (88%) больных. Таким образом, по сравнению с подсчетом количества очагов поражения костного мозга определение объема опухолевой массы является более чувствительным параметром, позволяющим оценить результаты лечения.

Проведенный нами статистический анализ полученных результатов подтвердил достоверное снижение вовлечения костного мозга в опухолевый процесс после выполнения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК. Рис. 1 иллюстрирует уменьшение количества очагов поражения костного мозга ($p = 0,02$), рис. 2 — изменение объема опухолевой массы ($p = 0,01$) по данным МРТ до и после ауто-ТГСК.

На основании изменения показателей поражения костного мозга по данным МРТ до и после ауто-ТГСК был оценен противоопухолевый эффект высокодозной терапии мелфаланом. В исследование были включены больные, у которых перед ауто-ТГСК была ПР или ОХЧР (по стандартным критериям IMWG, 2014 г.). В группе больных с ПР до ауто-ТГСК количество очагов поражения костного мозга составляло от 1 до 80 (в среднем 14 ± 21), объем опухоли варьировал от 1,15 до 49,95 см³ (в среднем 18 ± 21 см³). После ауто-ТГСК количество очагов поражения уменьшилось и составило от 1 до 56 очагов (в среднем 9 ± 14); объем опухоли также уменьшился и составлял от 0,48 до 31,89 см³ (в среднем 9 ± 13 см³). Уменьшение количества очагов поражения отмечено у 8 (62%) больных, в то время как снижение

объема опухоли выявлено у 12 (92%) больных (табл. 3). В среднем для всей группы больных после ауто-ТГСК количество очагов поражения костного мозга уменьшилось в 1,4 раза, а объем опухоли — в 2,4 раза.

В группе больных, находившихся в ОХЧР до ауто-ТГСК, количество очагов составляло от 1 до 66 (в среднем 8 ± 17), объем опухоли варьировал от 1,86 до 212,32 см³ (в среднем 27 ± 57 см³). После ауто-ТГСК количество очагов снизилось до 1–40 (в среднем 5 ± 10), объем опухоли также снизился и составлял от 0,9 до 103,1 см³ (в среднем 13 ± 27 см³). Уменьшение количества очагов поражения отмечено у 7 (54%) больных, уменьшение объема опухоли — у 12 (92%) больных (табл. 4). В среднем для всей группы после выполнения ауто-ТГСК количество очагов поражения костного мозга уменьшилось в 1,4 раза, а объем опухоли — в 2,6 раза. После ауто-ТГСК 4 (31%) больных из этой группы достигли ПР.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у большинства больных ММ при достижении значимого противоопухолевого ответа (ПР или ОХЧР) при МРТ выявляется остаточное опухолевое поражение костного мозга. Высокодозная терапия мелфаланом с последующей ауто-ТГСК дает дополнительный противоопухолевый эффект, что подтверждается уменьшением как количества очагов поражения, так и объема опухолевой массы в костном мозге. При этом наиболее выраженный положительный эффект наблюдался у больных, достигших ПР уже на этапе индукционной терапии, до ауто-ТГСК.

Определение влияния ауто-ТГСК как эффективного этапа программной терапии больных ММ на изменения в результатах МРТ костного мозга проводилось и в других исследованиях. В работе Hillengass

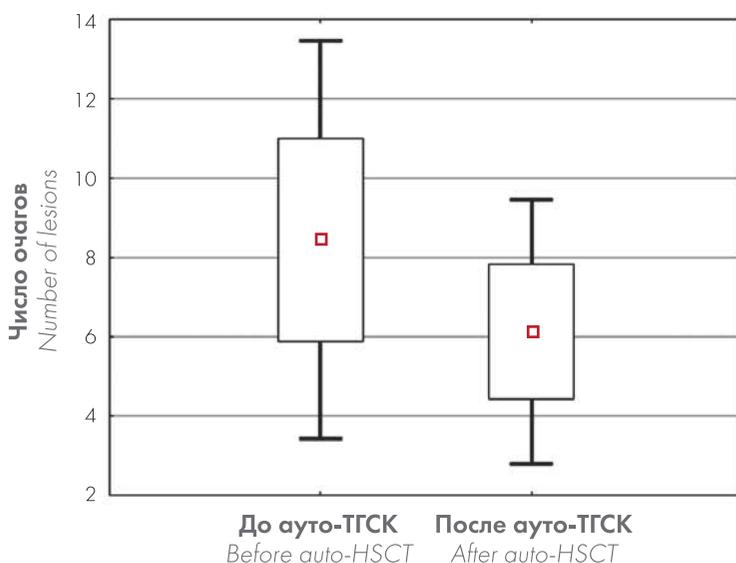


Рисунок 1. Число очагов поражения костного мозга до и после ауто-ТГСК.
Figure 1. Number of bone marrow lesions before and after auto-HSCT.

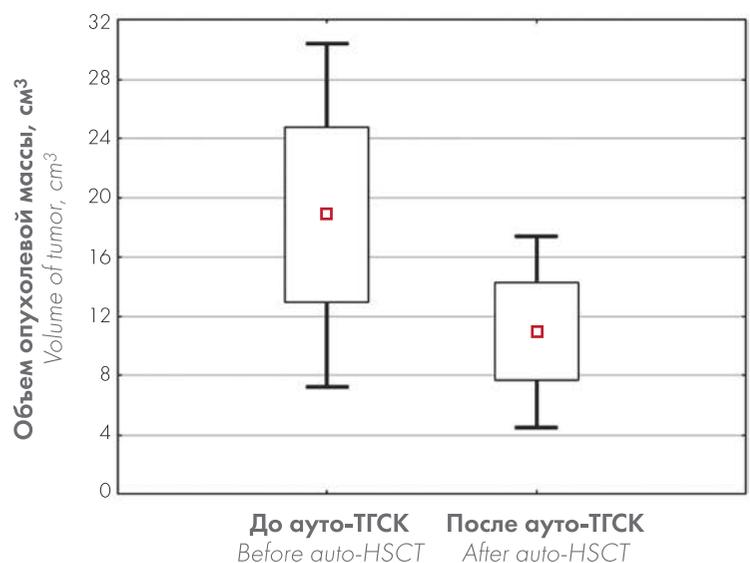


Рисунок 2. Объем опухолевой массы до и после ауто-ТГСК.
Figure 2. Volume of tumor before and after auto-HSCT.

Таблица 3. Изменение показателей поражения костного мозга по данным МРТ у больных ММ, находившихся в ПР
Table 3. Changes of MRI-indicators of bone marrow damage in patients with MM who were in CR

Пациент Patient	Характеристика МРТ-изображений костного мозга Characteristics of bone marrow MR Images				Кратность уменьшения поражения костного мозга Reduction in bone marrow lesions (times)	
	До ауто-ТГСК Before auto-HSCT		После ауто-ТГСК After auto-HSCT			
	Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³
1	4	3,22	2	0,74	2,0	4,4
2	2	23,05	2	6,42	1,0	3,6
3	10	3,66	7	2,83	1,4	1,3
4	14	67,6	10	38,09	1,4	1,8
5	1	1,4	1	0,48	1,0	2,9
6	16	49,95	13	31,89	1,2	1,6
7	3	1,24	3	0,54	1,0	2,3
8	13	10,79	8	5,35	1,6	2,0
9	3	1,82	3	0,57	1,0	3,2
10	24	12,84	12	6,51	2,0	2,0
11	80	39,51	56	27,73	1,4	1,4
12	1	1,15	1	1,15	1,0	1
13	15	17,15	9	4,68	1,7	3,7
В среднем Average	14 ± 21	18 ± 21	9 ± 14	9 ± 13	1,4	2,4

et al. [10] выполнен ретроспективный анализ МР-томограмм всего тела у 100 больных ММ. В период с октября 2004 г. по июль 2010 г. в исследовании участвовали 58 мужчин и 42 женщины (медиана возраста 58 лет), которым выполняли МРТ костей скелета в двух контрольных точках — до специфической противоопухолевой терапии (мелфалан, 200 мг/м²) и после ауто-ТГСК. Одна ауто-ТГСК была выполнена 45 больным, две ауто-ТГСК — 55 больным. Время между первой МРТ и началом терапии составляло 0,4 месяца (диапазон 0—3,9 месяца), а между ауто-ТГСК и второй МРТ — 5,6 месяца (диапазон 0,4—39,3 месяца). Временной интервал между первой и второй МРТ варьировал от 6 до 45 месяцев.

Авторы оценили количество очагов и характер поражения костного мозга без введения контрастного препарата. При первичном исследовании очаговые поражения костного мозга были выявлены у 77 больных: от 1 до 10 очагов поражения у 35 больных, от 11 до 20 очагов — у 15 больных, более 20 очагов — у 27 больных. Повторная МРТ, проведенная в разные сроки после ауто-ТГСК, выявила очаговые поражения у тех же 77 больных, однако возросло число больных (n = 52) с минимальным количеством очаговых поражений (от 1 до 10). После программной терапии противоопухо-

левый ответ расценивался как ПР у 11 больных, как ЧР — у 74 больных, стабилизация заболевания отмечалась у 7 больных и прогрессия — у 8. Авторы отметили, что данные МРТ добавляют важную информацию в стандартную оценку противоопухолевого ответа, принятую международной рабочей группой по изучению ММ [24], поскольку МРТ позволяет с большей чувствительностью и специфичностью определить остаточную опухолевую массу у больных ММ после лечения.

Использованный в настоящем исследовании метод оценки объема опухолевой ткани посредством МРТ является перспективным, так как позволяет измерить величину поражения костного мозга и может стать одним из критериев выбора тактики последующего противоопухолевого лечения, в частности показанием для поддерживающей терапии [25].

В связи с тем, что у трети больных ММ поражение костного мозга носит очаговый характер, локальное исследование костномозгового кровотока с помощью пункции или трепанобиопсии в ряде случаев не дает возможности выявить клональные опухолевые клетки. МРТ является дополнительным неинвазивным методом оценки ответа на проведенную противоопухолевую терапию, поскольку позволяет опреде-

Таблица 4. Изменение показателей поражения костного мозга по данным МРТ у больных ММ, находившихся в ОХЧР
Table 4. Changes of MRI-indicators of bone marrow damage in MM patients who were in VGPR

Пациент Patient	Характеристика МРТ-изображений костного мозга Characteristics of bone marrow MR Images				Кратность уменьшения поражения костного мозга Reduction in bone marrow lesions (times)		Ответ после ауто-ТГСК Response after auto-HSCT
	До ауто-ТГСК Before auto-HSCT		После ауто-ТГСК After auto-HSCT		Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	
	Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	Число очагов Number of foci	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³			
1	2	10,75	1	0,9	2,0	11,9	ПР CR
2	5	8,94	5	6,87	1,0	1,3	ОХЧР VGPR
3	1	2,85	1	1,7	1,0	1,7	ОХЧР VGPR
4	1	2,68	1	2,61	1,0	1,0	ОХЧР VGPR
5	5	5,91	5	5,56	1,0	1,1	ОХЧР VGPR
6	6	7,98	5	3,97	1,2	2,0	ПР CR
7	5	3,11	4	2,87	1,3	1,1	ОХЧР VGPR
8	7	13,7	3	3,04	2,3	4,5	ОХЧР VGPR
9	3	9,25	2	3,75	1,5	2,5	ОХЧР VGPR
10	2	1,86	2	1,15	1,0	1,6	ОХЧР VGPR
11	1	15,32	1	13,13	1,0	1,2	ПР CR
12	5	212,32	2	103,1	2,5	2,1	ОХЧР VGPR
13	66	63,26	40	22,51	1,7	2,8	ПР CR
В среднем Average	8 ± 17	27 ± 57	5 ± 10	13 ± 27	1,4	2,6	

лить наличие остаточного опухолевого субстрата при исследовании всего скелета.

Информация об авторах

Соловьев Максим Валерьевич (Solovyev M. V.), врач-гематолог научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; + 7(495) 614-90-42, maxsolovej@mail.ru

Менделеева Лариса Павловна (Mendeleeva L. P.), доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, mendeleeva.l@blood.ru

Яцык Галина Александровна (Yatsyk G. A.), врач-рентгенолог, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики «НМИЦ гематологии» Минздрава России, yatsyk.g@blood.ru

Луцик Наталья Сергеевна (Lutsik N. S.), врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, natalia.parubenko@gmail.com

Фирсова Майя Валерьевна (Firsova M. V.), врач-гематолог научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, firs-maia@yandex.ru

Гемджян Эдуард Георгиевич (Gemdzian E. G.), старший научный сотрудник лаборатории биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, eduardwork@gmail.com

Савченко Валерий Григорьевич (Savchenko V. G.), академик РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, director@blood.ru

Литература

1. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Покровская О. С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016; 61:1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1 (Прил. 2)
2. Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Покровская О. С. и др. Эпидемиология множественной миеломы в России (результаты многоцентрового межрегионального исследования). *Гематология и трансфузиология* 2016; 61:28.
25. Соловьев М. В., Менделеева Л. П., Покровская О. С. и др. Множественная миелома: поддерживающая терапия после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от минимальной остаточной болезни. *Терапевтический архив* 2017; 89:25–31. doi.org/10.17116/terarkh201789725-31

Остальные источники см. в References.

References

1. Mendeleeva L. P., Votyakova O. M., Pokrovskaya O. S. et al. *National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya) 2016; 61:1–24 (in Russian). doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
2. Solovov M. V., Mendeleeva L. P., Pokrovskaya O. S. et al. *Epidemiology of multiple myeloma in Russia (results of a multicenter interregional study)*. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya) 2016; 61:28 (in Russian).
3. Solovov M. V., Mendeleeva L. P., Pokrovskaya O. S. et al. *Epidemiology and clinical characteristics of patients with multiple myeloma*. Results of a prospective multicenter study in Russian Federation. *Blood* 2015; 126:4248. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/4248/tab-e-letters>.
4. Edwards C. M., Zhuang J., Mundy G. R. *The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma*. *Bone* 2008; 42:1007–1013. doi: 10.1016/j.bone.2008.01.027.
5. Roodman G. D. *Pathogenesis of myeloma bone disease*. *Leukemia* 2009; 23:435–441. doi: 10.1038/leu.2008.336.
6. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *The Lancet Oncology* 2014; 15:538–548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
7. Hillengass J., Fechtner K., Weber M.-A. et al. *Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma*. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:1606–1610. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5356.
8. Raza S., Leng S., Lentzsch S. *The critical role of imaging in the management of multiple myeloma*. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2017; 12:168–175. doi: 10.1007/s11899-017-0379-9.
9. Boccadoro M., Pileri A. *Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis*. *Baillière's Clinical Haematology* 1995; 8:705–719.

10. Hillengass J., Ayyaz S., Kilk K. et al. *Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma*. *Haematologica* 2012; 97:1757–1760. doi: 10.3324/haematol.2012.065359.
11. Durie B. G., Salmon S. E. *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. *Cancer* 1975; 36:842–854.
12. Chantry A., Kazmi M., Barrington S. et al. *Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma*. *British Journal of Haematology* 2017; 178:380–393. doi: 10.1111/bjh.14827.
13. Minarik J., Krhovska P., Hrbek J. et al. *Prospective comparison of conventional radiography, low-dose computed tomography and magnetic resonance imaging in monoclonal gammopathies*. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky* 2016; 160:305–309. doi: 10.5507/bp.2015.064.
14. Baur-Melnyk A., Buhmann S., Durr H. R. et al. *Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma*. *Eur J Radiology* 2005; 55:56–63. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.01.017.
15. Dimopoulos M., Terpos E., Comenzo R. L. et al. *International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma*. *Leukemia* 2009; 23:1545–1556. doi: 10.1038/leu.2009.89.
16. Bray T. J. P., Singh S., Latifoltojar A. et al. *Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma: A multi-reader study*. *PLoS One* 2017; 12:e0180562c. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180562>.
17. Lasocki A., Gaillard F., Harrison S. *Multiple myeloma of the spine*. *The neuroradiology journal* 2017; 30:259–268. doi: 10.1177/1971400917699426
18. Isoda H., Kojima H., Shimizu K. et al. *Multiple myeloma: short T2 on MR imaging*. *Clinical Imaging* 2001; 25:141–143.
19. Mouloupoulos L. A., Gika D., Anagnostopoulos A. et al. *Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma*. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005; 16:1824–1828. doi: 10.1093/annonc/mdi362.
20. Mai E. K., Hielscher T., Kloth J. K. et al. *Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology*. *European Radiology* 2016; 26:3939–3948. doi: 10.1007/s00330-015-4195-0.
21. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. *Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications*. *J Clin Oncology* 2007; 25:1121–1128. doi: 10.1200/JCO.2006.08.5803.
22. Mouloupoulos L. A., Dimopoulos M. A., Alexanian R. et al. *Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment*. *Radiology* 1994; 193:441–446.
23. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. et al. *Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group*. *Blood* 2016; 127:2955–2962. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.
24. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *The Lancet Oncology* 2016; 17:328–346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
25. Solovyyev M. V., Mendeleeva L. P., Pokrovskaya O. S. et al. *Multiple myeloma: Maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation, depending on minimal residual disease*. *Therapeutic Archive (Terapevicheskiy arkhiv)* 2017; 89:25–31 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh201789725-31>.