

# Мягкотканые плазмоцитомы, осложняющие течение множественной миеломы (клинические примеры)

Л.П.Менделеева<sup>✉</sup>, О.С.Покровская, М.В.Нарейко, Д.С.Дубняк, М.В.Фирсова, И.Э.Костина, Г.А.Яцык, Т.В.Абрамова, А.М.Ковригина, В.Н.Двирник

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

Экстрамедуллярные поражения при множественной миеломе (ММ) возникают при распространении опухолевых плазматических клеток за пределы коркового слоя кости. При локальном росте опухоли экстрамедуллярные массы чаще всего выявляются при поражении позвонков, ребер, грудины или костей черепа. При гематогенном пути распространения одиночные или множественные опухолевые узлы обнаруживают в коже, печени, молочной железе, почках, лимфатических узлах. Встречаемость экстрамедуллярных поражений у пациентов с первичной ММ варьирует от 7 до 18%, и они развиваются еще у 2,3–20% больных при прогрессии и рецидиве. В последнее десятилетие отмечено увеличение выявляемости экстрамедуллярных поражений в дебюте заболевания, что связано с более широким использованием современных рентгенологических методов диагностики. Так, Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG) в 2009 г. было рекомендовано исследование позвоночника и костей таза методом магнитно-резонансной томографии, особенно при отсутствии остеолитических очагов по результатам рентгенографии. Результаты компьютерной томографии позволяют более точно характеризовать локализацию и размеры экстрамедуллярных очагов. В настоящее время широко обсуждаются преимущества позитронно-эмиссионной томографии не только в дебюте заболевания, но и в процессе лечения для оценки противоопухолевого ответа. При применении стандартной терапии наличие экстрамедуллярных плазмоцитом в дебюте ММ ассоциируется со снижением как общей выживаемости, так и выживаемости без признаков прогрессии. Немногочисленные публикации указывают на высокую эффективность программ, содержащих бортезомиб, также имеются сообщения об успешном применении леналидомида и помалидомида в лечении ММ, протекающей с наличием экстрамедуллярных плазмоцитом.

<sup>✉</sup>mendeleeva.l@blood.ru

**Для цитирования:** Менделеева Л.П., Покровская О.С., Нарейко М.В. и др. Мягкотканые плазмоцитомы, осложняющие течение множественной миеломы (клинические примеры). Современная Онкология. 2015; 17 (5): 44–47.

## Soft-tissue plasmacytomas complicates the course of multiple myeloma (clinical cases)

L.P.Mendeleeva<sup>✉</sup>, O.S.Pokrovskaya, M.V.Nareyko, D.S.Dubnyak, M.V.Firsova, I.E.Kostina, G.A.Yacik, T.V.Abramova, A.M.Kovrigina, V.N.Dvirnik

National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125167, Russian Federation, Moscow, Novyi Zykovskii pr-d, d. 4

Extramedullary lesions in multiple myeloma occur on the extension of neoplastic plasma cells outside the cortical bone. On the local tumor growth the extramedullary mass are found most commonly in vertebrae, ribs, sternum and skull. Single or multiple malignant mass can be found in the skin, liver, breast, kidney and lymph nodes via hematogenous spread of the malignant plasma cells. Incidence of extramedullary lesions in multiple myeloma patients is 7 to 18% at MM diagnosis and up from 2.3 to 20% at relapse or progression. In the last decade, we noted the increase of extramedullary lesions diagnosis at the beginning of the disease that was associated with the wide use of modern x-ray diagnostic methods. Thus, in 2009 the International Myeloma Working Group (IMWG) recommended undergoing the magnetic resonance imaging scans of the spine and pelvis, especially in the absence of osteolytic lesions according to the results of x-ray study. The results of computer tomography allow more accurately find the localization and the sizes of extramedullary mass. Nowadays, it is widely discussed the advantages of positron emission tomography using not only at the beginning of the disease, but also during the treatment, assessing anti-tumour response. The application of standard therapy in case of extramedullary plasmacytomas at the beginning of MM is associated with the reduction of both overall and progression-free survival. Several articles indicate the high efficiency of the programs including bortezomib, there are also some reports concerning the successful application of lenalidomide and pomalidomide in the treatment of MM associated with presence of extramedullary plasmacytomas.

<sup>✉</sup>mendeleeva.l@blood.ru

**For citation** Mendeleeva L.P., Pokrovskaya O.S., Nareyko M.V. et al. Soft-tissue plasmacytomas complicates the course of multiple myeloma (clinical cases). Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (5): 44–47.

**С**овременные методы визуализации – компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), применяемые при диагностике множественной миеломы (ММ), значительно повысили возможности выявления как остеодеструкций, так и мягкотканых плазмоцитом, осложняющих течение миеломы [1]

Мягкотканые плазмоцитомы могут распространяться интракостно и, разрушая кортикальный слой, распространяться за пределы кости. Внутрикостные плазмоцитомы обычно локализуются в позвонках, ребрах, груди, костях черепа и таза. Частота обнаружения таких внутрикостных плазмоцитом достигает 65–85%. Несколько реже (в 15–32% случаев) диагностируются экстрамедулляр-

ные плазмоцитомы, анатомически не связанные с костью. Миеломные клетки, распространяясь гематогенным путем, могут образовывать опухолевые конгломераты в коже, подкожно-жировой клетчатке, печени, молочных железах, почках, лимфатических узлах, головном мозге [2–5].

На рис. 1 и 2 представлены результаты КТ- и МРТ-исследований, иллюстрирующие наиболее частые локализации внутрикостных и экстрамедуллярных плазмоцитом.

Наличие внутрикостных и особенно экстрамедуллярных плазмоцитом в дебюте ММ ассоциируется со снижением общей выживаемости больных и выживаемости без признаков прогрессии [6, 7]. В литературе представлены

Внутрикостные мягкотканые плазмоцитомы при ММ (ГНЦ, 2001–2012)

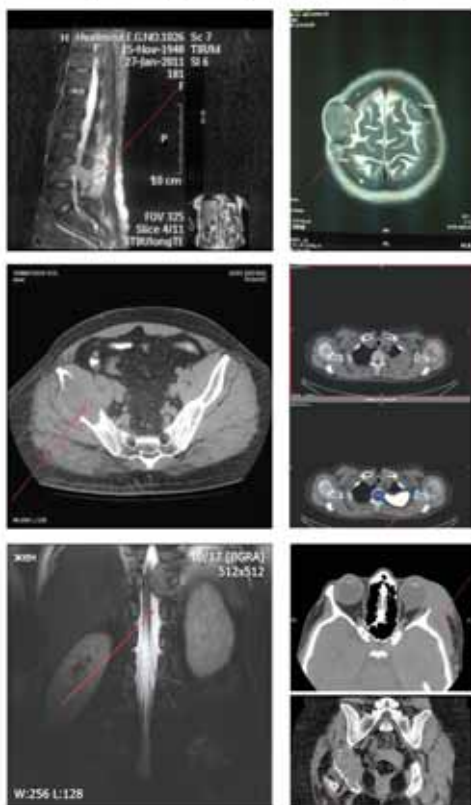


Рис. 1

сведения о высокой эффективности бортезомибсодержащих схем при лечении ММ, осложненной мягкоткаными плазмоцитомами. [8–10]. Опубликованы немногочисленные случаи успешного применения леналидомида и помалидомида в лечении экстрамедуллярных плазмоцитом [11–13]. Единичные наблюдения показали эффективность трансплантации аллогенных стволовых клеток за счет феномена «трансплантат против миеломы» [14, 15]. Тем не менее лечение ММ, протекающей с мягкоткаными плазмоцитомами, сопровождается высоким риском резистентности опухолю.

В качестве клинического примера диагностики и лечения ММ, протекающей с мягкоткаными плазмоцитомами, приводим истории болезни двух пациенток, наблюдавшихся в Гематологическом научном центре в 2012 и 2015 гг.

**Клинический пример 1: женщина 63 лет**

В декабре 2011 г. появились боли в поясничной области, обследование не проводилось, лечилась самостоятельно мазевыми средствами.

В июле 2012 г. в связи с усилением болей было выполнено по месту жительства рентгенологическое обследование, выявившее множественные остеолитические очаги в грудине, ребрах, ключице, грудных и поясничных позвонках, крестце, подвздошных костях. При иммунохимическом исследовании в крови была обнаружена моноклональная секрция Ак=45,1 г/л, некоторое повышение уровня β<sub>2</sub>-микроглобулина (3 мг/л), белок VJ отсутствовал. Для дальнейшего обследования и лечения больная была госпитализирована в ГНЦ.

Исследование кровяного течения выявило 6,8% плазматических клеток в миелограмме и множественные разрастания плазматических клеток в гистологическом препарате трепанобиоптата. В анализах крови отмечены умеренная анемия (102 г/л), гиперпротеинемия (97 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), уровни креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), электролитов соответствовали норме.

Экстрамедуллярные мягкотканые плазмоцитомы при ММ

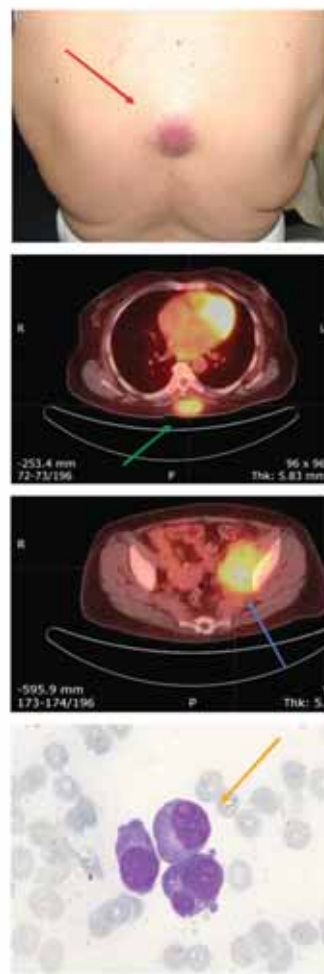


Рис. 2

При МРТ грудного отдела позвоночника обнаружен патологический перелом.

Th6 и Th11 с наличием мягкотканых компонентов, проникающих в спинномозговой канал со стенозом позвоночного канала и сдавлением спинного мозга (рис. 3).

Был установлен диагноз: ММ, протекающая с парапротеинемией Ак, множественными остеодеструкциями и наличием мягкотканой плазмоцитомы тела и левой дужки Th11, проникающей в спинномозговой канал со сдавлением спинного мозга, компрессионным переломом Th6 с мягкотканой плазмоцитомой и стенозом позвоночного канала, IIIA стадия (по Durie-Salmon), IIIB стадия (по Durie-Salmon PLUS), II стадия (по ISS).

Индукционная терапия включала 4 курса PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон) и 2 курса VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), в результате которых была достигнута очень хорошая частичная ремиссия. Иммунохимически выявлялась следовая секрция парапротеина Ак, белок VJ отсутствовал. В миелограмме – 0,5% плазматических клеток, в трепанобиоптате – умеренная гипоплазия, единичные плазматические клетки. В анализе крови нормализовались показатели гемоглобина (120 г/л), общего белка (61 г/л), альбумина (37 г/л). Картина контрольной МРТ грудного отдела позвоночника свидетельствовала о регрессии мягкотканых плазмоцитом (рис. 4).

Учитывая возраст больной, агрессивное течение ММ, достижение значимого противоопухолевого эффекта, в тактику терапии было решено включить высокодозную



**Индукционная терапия больной ММ с внутрикостной и экстрамедуллярной мягкотканой плазмочитомой**

- **Индукционная терапия:**
  - 4 курса VCD
  - М-градиент – 10,1 г/л, уменьшение оссалгий
  - МРТ позвоночника – в области Th1 мягкотканое образование, 41×14×12 мм, суживающее спинномозговой канал
- Противопухолевый эффект недостаточный: снижение секреции в крови, но размеры мягкотканого образования уменьшились незначительно
- **Продолжение терапии:**
  - 3 курса PAD, снижение М-градиента до 5,2 г/л
- Учитывая молодой возраст больной, агрессивное течение ММ, снижение М-градиента более, чем на 90%, больная направлена в ГНЦ для решения вопроса о выполнении аутоТСК

Рис. 7

**Май-июнь 2015 г.: обследование в ГНЦ перед предполагаемой аутотрансплантацией**

- **иммунохимия крови** – снижение секреции до следовых значений
- **миелограмма и трепанобиопсия** – миеломных клеток нет
- **УЗИ молочных желез** – опухолевых образований нет
- **МРТ органов брюшной полости** – увеличение размера опухолевого образования в теле поджелудочной железы до 69×87×116 мм
- **анализ крови:** анемия – 64 г/л, общий белок – 57,5 г/л, ЛДГ – 2037 Е/л, панкреатическая амилаза – 61 Е/л
- **ЭГДС** – опухолевое изъязвление двенадцатиперстной кишки
- **биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки** – плазмобластная морфология клеток с высокой пролиферативной активностью (Ki67 – 80%)
- **КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (через 10 дней после МРТ)** – увеличение размера опухоли до 160×90×135 мм

Рис. 9

**Февраль 2015 г.: обследование в ГНЦ перед мобилизацией стволовых клеток**

- пальпируются образования в левой молочной железе и мягких тканях левого плеча
- **УЗИ** – в левой молочной железе образование 18×11 мм, в левом плече образование 19×10 мм, умеренный кровоток
- **биопсия образований молочной железы и плеча** – миеломные клетки с морфологией плазмобластов, высокой митотической активностью
- **цитогенетика миеломных клеток в биоптатах** – в 60% ядер транслокация t(4;14), (q16;q32)
- **УЗИ брюшной полости** – в проекции тела-хвоста поджелудочной железы гипозоногенное образование 52×42 мм
- **МРТ брюшной полости с в/в контрастированием** – в теле поджелудочной железы образование 65×49×54 мм

Рис. 8

**МРТ органов брюшной полости. Увеличение размеров экстрамедуллярной плазмочитомы поджелудочной железы**

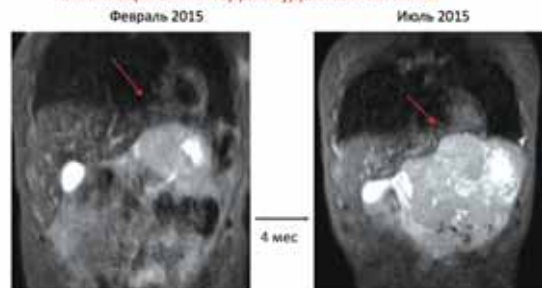


Рис. 10

вого плеча. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов молочной железы и плеча подтвердили плазмклеточную инфильтрацию с морфологией плазмобластов. Цитогенетически в опухолевых клетках обнаружена транслокация t(4;14), (q16;q32), не выявлено транслокации t(11;14) (q13;q32), делеции 17p13 (TP53) и 13q14.

Кроме того, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и МРТ органов брюшной полости было впервые обнаружено мягкотканое образование в поджелудочной железе (рис. 8).

Появление новых экстрамедуллярных мягкотканых плазмочитом сразу после завершения 7 бортезомибсодержащих курсов свидетельствовало о резистентности опухоли к проводимой терапии. Тем не менее, учитывая молодой возраст больной и санацию костного мозга (по данным миелограммы и трепанобиоптата), была выполнена мобилизация аутоСКК по схеме циклофосфан (4 г/м<sup>2</sup>) + Г-КСФ, после чего было собрано 14,8×10<sup>6</sup> CD34+ клеток. Высокодозный мелфалан (200 мг/м<sup>2</sup>) в этом случае рассматривался как терапия спасения при агрессивном и рефрактерном течении ММ.

После мобилизации и сбора стволовых клеток была продолжена терапия – в марте-апреле 2015 г. проведено 2 курса по схеме RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон). В мае 2015 г. планировалась госпитализация для реализации высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТСК). При предтрансплантационном обследовании в иммунохимическом анализе крови уровень секреции снизился до следовых значений. В костном мозге миеломные клетки отсутствовали. Однако в анализах крови были выявлены резкое повышение уровня ЛДГ (2037 Е/л), снижение гемоглобина (64 г/л). При МРТ и КТ органов брюшной полости было обнаружено быстро прогрессирующее увеличение размеров опухолевого образования в теле поджелудочной железы. При эзофагогастро-

**КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (июль 2015)**

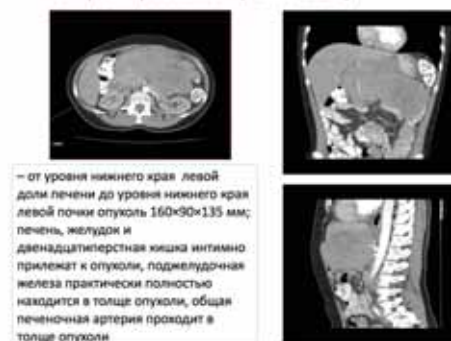


Рис. 11

дуоденоскопии (ЭГДС) отмечено опухолевое изъязвление слизистой двенадцатиперстной кишки. Биопсийный материал язвенного дефекта выявил плазмобластную морфологию клеток с высокой пролиферативной активностью (Ki 67 – 80%), что позволило подтвердить миеломную природу экстрамедуллярного образования поджелудочной железы, прорастающего в двенадцатиперстную кишку (рис. 9–11).

Для определения тактики дальнейшей терапии был собран консилиум в составе гематологов и хирургов ГНЦ. Учитывая прогрессию экстрамедуллярных очагов на фоне двух линий терапии, включавших препараты бортезомиб, леналидомид, адриабластин, дексаметазон, высокие дозы циклофосфана, констатируется первичная резистентность опухоли. Выполнение радикальной хирургической операции невозможно в связи с вовлечением и поражением практически всех органов пищеварительной системы. Выполнение аутологичной трансплантации на фоне прогрес-

сии резистентной миеломы нецелесообразно. Показана палиативная терапия мелфалансодержащими схемами.

### Заключение

Приведенные клинические примеры демонстрируют необходимость как своевременной диагностики мягкотканых плазмоцитом, сопровождающих ММ, так и их адекватного мониторинга в течение всего периода лечения и наблюдения за пациентами.

В первом случае в результате комплексной терапии, включавшей индукцию таргетными препаратами, высокодозную химиотерапию с последующей аутотрансплантацией, локальную лучевую терапию на вовлеченную область, поддерживающую терапию, удалось достичь пол-

ной регрессии внутрикостной плазмоцитомы и строгой полной ремиссии.

Во втором клиническом примере в результате применения двух линий терапии, включавших препараты бортезомиб, леналидомид, адриабластин, дексаметазон, высокие дозы циклофосфана, удалось достичь санации костного мозга. Однако экстрамедуллярные плазмоцитомы у этой пациентки крайне плохо поддавались терапии. Возникновение множественных экстрамедуллярных очагов различной локализации на фоне проводимой терапии, плазмобластная морфология миеломных клеток в этих очагах, а также цитогенетические поломки, свидетельствующие о высоком риске прогрессии, указывали на крайне высокую злокачественность опухоли.

### Литература/References

1. Terpos et al. *Eur J Haematol* 2005; 75: 376–73.
2. Blade J et al. *JCO* 2011; 28: 3805–12.
3. Usmani et al. *Haematologica* 2012; 97: 1761–7.
4. Pour L et al. *Haematologica* 2014; 99 (2): 360–4.
5. Rosinol L et al. *Acta Haematol* 2014; 132 (1): 36–8.
6. Wu P et al. *Leukem Lymphom* 2009; 50 (2): 230–5.
7. Varettoni M et al. *Ann Oncol* 2010; 21: 325–30.
8. Richardson PG et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–98.
9. Rosinol L et al. *Eur J Haematol* 2006; 76: 405–8.
10. Patriarca F et al. *Haematologica* 2005; 90: 278–9.
11. Richardson PG et al. *Blood* 2006; 108: 3458–64.
12. Short KD et al. *Leukemia* 2011; 25: 906–8.
13. Calvo-Villas JM et al. *Eur J Haematol* 2011; 87: 281–4.
14. Fassas AB et al. *Br J Haematol* 2002; 117: 103–8.
15. Zeiser R et al. *BMT* 2004; 34: 1057–65.

### Сведения об авторах

**Менделеева Лариса Павловна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ.

E-mail: mendeleeva.l@blood.ru

**Покровская Ольга Станиславовна** – кан. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ.

E-mail: sillywilly@yandex.ru

**Нарейко Мария Вячеславовна** – врач-гематолог научно-клинического отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ.

E-mail: nareyko@yandex.ru

**Дубняк Дарья Станиславовна** – врач-гематолог, аспирант отд-ния высокодозной химиотерапией гемобластозов, депрессии кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ. E-mail: derya-dubnyak.@yandex.ru

**Фирсова Майя Валерьевна** – врач-гематолог, аспирант отд-ния высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ ГНЦ. E-mail: firs-maia@yandex.ru

**Костина Ирина Эдуардовна** – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд-ния рентген-радиологии ФГБУ ГНЦ. E-mail: kostina.i@blood.ru

**Яцык Галина Александровна** – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд-ния МРТ и УЗИ ФГБУ ГНЦ. E-mail: yacik.g@blood.ru

**Абрамова Татьяна Валерьевна** – врач-гематолог, аспирант научно-клинической лаб. кариологии ФГБУ ГНЦ. E-mail: abramova.blood@gmail.ru

**Ковригина Алла Михайловна** – д-р биол. наук, проф., рук. научно-клинической лаб. патологоанатомии ФГБУ ГНЦ. E-mail: kovrigina.a@blood.ru

**Двирнык Валентина Николаевна** – канд. мед. наук, рук. централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ. E-mail: dvirnyk.v@blood.ru