

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56



Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмацитомами

Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Елизавета Андреевна Мамаева mamaeva.e@blood.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – плазмноклеточная злокачественная опухоль, которая может протекать с формированием костных плазмацитом. Костная плазмацитома представляет собой опухолевый пролиферат, развивающийся в костномозговой полости, который может разрушать корковый слой кости с выходом опухоли в окружающие ткани. Гипотетически биологические особенности опухолевого субстрата могут влиять на клиническое течение ММ.

Цель исследования – сопоставить клинико-лабораторные параметры впервые диагностированной ММ в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмацитом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 40 пациентов с впервые выявленной ММ в возрасте от 24 до 63 лет. У 21 пациента выявлены костные плазмацитомы. У других 19 больных ММ протекала без формирования плазмацитом. В качестве индукционной терапии всем пациентам проводилось лечение бортезомибсодержащими схемами, у 10 пациентов терапевтические схемы кроме бортезомиба включали иммуномодуляторы. Трансплантационный этап лечения проведен 34 пациентам.

Результаты. При сравнении лабораторных показателей в дебюте ММ у пациентов с костными плазмацитомами отмечены менее выраженное поражение костного мозга, более высокая концентрация гемоглобина и малая секреция парапотеина. При сравнении клинических параметров ММ оказалось, что частота достижения значимого противоопухолевого ответа после индукции достоверно ниже у пациентов с костными плазмацитомами: 28,6 % против 68,4 % ($p = 0,038$). Выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволило углубить противоопухолевый ответ в группе пациентов с костными плазмацитомами: на +100-й день ауто-ТГСК значимый противоопухолевый ответ документирован уже у 52,6 % пациентов. Для достоверной оценки противоопухолевого ответа у больных с костными плазмацитомами важно учитывать размеры костной плазмацитомы в динамике. При оценке ответа только по данным иммунохимического исследования частота достижения значимого противоопухолевого ответа завышена, что не является адекватным отражением клинической ситуации.

Заключение. ММ, протекающая с костными плазмацитомами, в своем течении демонстрирует ряд клинико-лабораторных особенностей. Ауто-ТГСК является высокоэффективным методом лечения данной когорты больных. Оценка ответа у больных с костными плазмацитомами только по данным иммунохимического исследования недостаточна и может служить причиной выбора неверной терапевтической тактики.

Ключевые слова: множественная миелома, костная плазмацитома, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, противоопухолевый ответ

Для цитирования: Мамаева Е.А., Соловьева М.В., Соловьев М.В. и др. Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмацитомами. Онкогематология 2023;18(1):48–56. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56

Clinical features of multiple myeloma with bone plasmacytomas

E.A. Mamaeva, M.V. Soloveva, M.V. Solovjev, A.M. Kovrigina, T.P. Danilina, L.P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiyy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Elizaveta Andreevna Mamaeva mamaeva.e@blood.ru

Background. Multiple myeloma (MM) is a plasma cell tumour, which could be followed by formation of bone plasmacytomas. Bone plasmacytoma is plasma cells proliferate, developed in a medullar cavity, which could destroy cortical layer of a bone and escape to the surrounding tissues. Biological characteristics of tumour substrate hypothetically could influence the clinical course of MM.

Aim. To compare clinical and laboratory parameters of newly diagnosed MM depending on the presence or absence of bone plasmacytomas.

Materials and methods. A retrospective study included 40 patients with newly diagnosed MM aged from 24 to 63 years. 21 patients are diagnosed with bone plasmacytomas. In another 19 patients MM proceeded without plasmacytomas. As an induction therapy all patients were treated with bortezomib-containing regimens. 10 patients were also received immunomodulatory drugs. 34 patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

Results. When comparing laboratory parameters at the onset of MM, patients with bone plasmacytomas showed minor lesion of bone marrow, higher haemoglobin concentration and low paraprotein secretion. When comparing MM clinical parameters it turned out that the frequency of achieving a significant antitumor response after induction therapy was reliably lower in patients with bone plasmacytomas: 28.6 % versus 68.4 % ($p = 0.038$). Auto-HSCT made it possible to deepen the antitumor response in group of patients with bone plasmacytomas. On +100 day auto-HSCT significant antitumor response was registered in 52.6 % of patients. For correct assessment of antitumor response the dynamics of plasmacytoma measurements is very important. When using only the data of immunochemical analysis for response assessment, the frequency of achieving a significant antitumor response is overestimated, this is not an adequate reflection of clinical situation.

Conclusion. MM with bone plasmacytomas has some clinical and laboratory features. Auto-HSCT is highly efficient method of treatment of this patient cohort. Assessment of antitumor response in patients with bone plasmacytomas only by the data of immunochemical analysis is insufficient and may serve as a reason for choosing the wrong therapeutic tactics.

Keywords: multiple myeloma, bone plasmacytoma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunochemical analysis of blood serum and urine, antitumor response

For citation: Mamaeva E.A., Soloveva M.V., Solovev M.V. et al. Clinical features of multiple myeloma with bone plasmacytomas. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56

Введение

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Симптоматическая ММ диагностируется при обнаружении 10 % и более плазматических клеток в костном мозге и/или при наличии гистологически верифицированной плазмоцитомы, а также клинических проявлений заболевания – симптомокомплекса CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions; гиперкальциемия, повреждение почек, анемия, поражение костей) и маркеров активности опухоли.

Множественная миелома может протекать с формированием костных плазмоцитом, которые возникают в результате образования опухолевого пролиферата сначала в костномозговой полости, в последующем могут происходить разрушение коркового слоя кости и выход опухоли за пределы кости в окружающие ткани. Одна из первых попыток определить стадии опухолевого роста при ММ была предпринята американскими исследователями М.В. Pasmantier и Н.А. Azar в 1969 г. Если опухолевые массы не выходили за пределы кости, устанавливалась I стадия. В случае распространения опухолевого пролиферата за пределы разрушенной кости диагностировалась II стадия. Выявление опухолевых масс в органах и тканях, анатомически удаленных от кости, свидетельствовало о III стадии ММ [1].

Частота встречаемости костных плазмоцитом в дебюте заболевания варьирует от 7 до 32,5 %, по данным разных авторов [2, 3]. В НМИЦ гематологии с февраля 2014 г. применяется низкодозная компьютерная томография (КТ) костей скелета для оценки распространенности остеодеструктивного процесса.

Среди 188 пациентов с ММ в дебюте заболевания в 83,5 % случаев выявлены очаги деструкции костной ткани, в 49,6 % – костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя кости и выходом опухоли за пределы кости [4]. Итальянские авторы включили в исследование 318 пациентов, которым при диагностике парапротеинемического гемобластоza была выполнена низкодозная КТ костей скелета. У 10 % больных выявили костные плазмоцитомы с выходом опухолевого пролиферата за пределы кости [5].

Множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмоцитом, показывает ряд клинико-лабораторных особенностей. В частности, было замечено, что у пациентов с ММ и костными плазмоцитомами часто выявляется минимальное поражение костного мозга. У 38 % больных ММ с костными плазмоцитомами при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптатов костного мозга определялись малочисленные плазматические клетки [6]. В исследовании Е. Katodritou и соавт. доля плазматических клеток в пунктате костного мозга составила 14 %, в то время как среди пациентов без костных плазмоцитом в костном мозге обнаруживалось в среднем 63 % плазматических клеток [7]. В критериях диагноза ММ, опубликованных Международной группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) в 2014 г., установлено пороговое значение плазматических клеток в костном мозге для верификации диагноза – 10 %, однако авторы уточняют, что при множественных костных плазмоцитоме поражение костного мозга может быть неоднородным [8]. У некоторых больных этой категории выявляется менее 10 % плазматических клеток в миелограмме. В таком случае требуется дообследование – биопсия новообразования, трепанобиопсия

костного мозга с проведением иммуногистохимического исследования, проточная цитометрия клеток костного мозга.

T. Rasmussen и соавт. в исследовании показали, что у 6 пациентов в опухолевых клетках парных образцов плазмоцитомы и костного мозга уникальные последовательности генов тяжелых цепей иммуноглобулинов были идентичны, что может свидетельствовать об общем клональном предшественнике [9]. Вследствие приобретения генетических поломок опухолевая клетка способна выжить в новых условиях. Это возможно благодаря уменьшению экспрессии молекул адгезии [10, 11], способности самостоятельно секретировать ростовые факторы и цитокины [12], активации неоангиогенеза [13], усилению миграции и разрушению внеклеточного матрикса [14]. Закономерно предположить, что биологические особенности опухоли влияют на клиническое течение ММ. В связи с этим представляется интересным изучение клинической картины заболевания у пациентов с костными плазмоцитомами в дебюте ММ.

Цель исследования – сопоставить клинико-лабораторные параметры впервые диагностированной ММ в зависимости от наличия или отсутствия костных плазмоцитом.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 40 пациентов с впервые выявленной ММ (13 мужчин, 27 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 56 лет), получавших лечение в НМИЦ гематологии в период с 2012 по 2020 г. Диагноз установлен в соответствии с критериями IMWG (2014) [8]. Всем пациентам в дебюте заболевания выполнены рутинные лабораторные исследования, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, цитологическое исследование костного мозга, низкодозная КТ костей скелета. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга выполнены 10 (48 %) пациентам с костными плазмоцитомами и 14 (74 %) больным без костных плазмоцитом.

У 21 пациента по данным низкодозной КТ костей скелета выявлены костные плазмоцитомы в различных костях скелета. Плазмоклеточная природа опухоли подтверждена гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата новообразования. У других 19 больных ММ протекала без формирования плазмоцитом.

У пациентов с костными плазмоцитомами в дебюте заболевания в среднем выявлялось 2 (1–6) плазмоцитомы в костях скелета. Костные плазмоцитомы локализовались в 13,5 % случаев в костях черепа, в 7,7 % – в длинных трубчатых костях, в 21,2 % – в груди, лопатках и ребрах, в 28,8 % – в позвонках, в 28,8 % – в костях таза. Стоит отметить, что 2 пациентам с единственной костной плазмоцитомой при диагностике было выполнено полное оперативное удаление

костного очага с последующей гистологической и иммуногистохимической верификацией природы опухолевого образования. Диагноз симптоматической ММ был подтвержден наличием симптомокомплекса CRAB и маркеров активности опухоли.

По Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) [15] I стадия заболевания была определена у 19 (47,5 %) больных, II – у 14 (35 %), III – у 7 (17,5 %). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) выполнено 21 (52,5 %) пациенту. Цитогенетические aberrации высокого риска выявлены у 9 (42,9 %) пациентов.

В качестве индукционной терапии всем пациентам проводили лечение бортезомибсодержащими схемами, у 10 (25 %) пациентов терапевтические схемы кроме бортезомиба включали иммуномодуляторы. Локальная лучевая терапия на область костных плазмоцитом в суммарной очаговой дозе от 36 до 44 Гр проведена 3 (7,5 %) пациентам.

Противоопухолевый ответ на терапию оценивали согласно Единым критериям ответа на терапию множественной миеломы, разработанным IMWG [16]. При оценке противоопухолевого ответа в группе пациентов с костными плазмоцитомами помимо иммунохимического анализа и исследований костного мозга обязательно оценивали размеры костных плазмоцитом с помощью КТ анатомической зоны, где визуализировалась костная плазмоцитома в дебюте заболевания.

Трансплантационный этап лечения проведен 34 пациентам, из них одиночная трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) выполнена 22 (65 %) пациентам, тандемная ауто-ТГСК – 12 (35 %).

Консолидирующая терапия (2 курса VRD (бортезомиб + леналидомид + дексаметазон)) проведена 2 пациентам, локальная лучевая терапия на область резидуальных образований – 3 пациентам. Поддерживающая терапия проводилась 15 (44 %) больным: 3 – бортезомибом, 12 – леналидомидом.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета Statistica 10, непараметрических критериев: χ^2 для качественных переменных и U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных. Данные представлены как медиана (95 % доверительный интервал). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным при $p < 0,05$.

Результаты

На момент проведения анализа (январь 2022 г.) живы 37 (92,5 %) пациентов. От прогрессии ММ погибли 3 пациента (2 пациента с костными плазмоцитомами, 1 пациент без плазмоцитом). Медиана времени наблюдения в группе пациентов с костными плазмоцитомами составила 29 (5,7–115,6) мес, в группе пациентов без костных плазмоцитом – 19,2 (4,3–40,5) мес.

Таблица 1. Сравнение лабораторных показателей в дебюте множественной миеломы в зависимости от наличия костных плазмочитом

Table 1. Comparison of laboratory parameters in newly diagnosed multiple myeloma depending on the presence of bone plasmacytomas

| Показатель Parameter | Наличие костных плазмочитом (n = 21) Presence of bone plasmacytomas (n = 21) | Отсутствие костных плазмочитом (n = 19) Absence of bone plasmacytomas (n = 19) | p |
|---|---|---|-------|
| Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years | 57 (24–63) | 55 (36–63) | 0,780 |
| Процент плазматических клеток в пунктате костного мозга (диапазон) % of plasma cells in bone marrow aspirate (range) | 11,0 (4,2–23,9) | 32,8 (24,1–44,9) | 0,001 |
| Частота низкого (<10 %) содержания плазматических клеток в пунктате костного мозга, % Frequency of low (<10 %) percentage of plasma cells in bone marrow aspirate, % | 47,6 | 10,5 | 0,001 |
| Частота наличия опухолевого субстрата ММ в трепанобиоптатах костного мозга, % Frequency of MM tumor substrate presence in bone marrow trephine biopsy, % | 50 | 100 | 0,006 |
| Частота встречаемости малосекретирующей формы ММ (уровень парапротеина <10 г/л), % Frequency of MM low secreting form occurrence (paraprotein less than 10 g/L), % | 28,6 | 0 | 0,020 |
| Медиана секреции парапротеина (диапазон), г/л Median paraprotein secretion (range), g/L | 13,6 (следовые значения–42,2) 13.6 (trace values–42.2) | 38,9 (27,2–67,3) | 0,001 |

В табл. 1 представлено сопоставление некоторых клинико-лабораторных параметров заболевания в зависимости от наличия костной плазмочитомы.

У пациентов с костными плазмочитомы отмечено менее выраженное поражение костного мозга: 11 % против 33 % плазматических клеток в миелограмме ($p = 0,001$), при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптата костного мозга в 50 % случаев опухолевое поражение не выявлено ($p = 0,006$). Среди пациентов с костными плазмочитомы, у которых в трепанобиоптате кост-

| | | | |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| Частота наличия остеодеструкций, % Frequency of osteolytic bone lesions, % | 100 | 63,2 | 0,003 |
| Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L | 121 (108–134) | 106 (94–113) | 0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ | 85 (51–315) | 69,1 (63–99) | 0,075 |
| β 2-микроглобулин, мг/л β 2-microglobulin, mg/L | 3,02 (1,88–8,85) | 3,65 (2,94–6,04) | 0,430 |
| Альбумин, г/л Albumen, g/L | 40,0 (35,4–47,9) | 37,9 (31,8–40,9) | 0,510 |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L | 325 (196–440) | 233 (204–345) | 0,360 |
| Тип секретируемого парапротеина, %: Type of secreted paraprotein, %: | | | |
| G | 52,4 | 63,2 | 0,491 |
| A | 28,6 | 21,1 | 0,583 |
| только свободные легкие цепи only free light chains | 19 | 15,7 | 0,787 |
| Стадия по системе ISS, n (%): Stage by ISS system, n (%): | | | |
| I | 12 (57,1) | 7 (36,8) | 0,439 |
| II | 6 (28,6) | 8 (42,1) | |
| III | 3 (14,3) | 4 (21,1) | |
| Цитогенетическое исследование (метод FISH), n (%) Cytogenetic study (FISH method), n (%) | 7 (33,4) | 14 (73,7) | 0,014 |
| Цитогенетические aberrации высокого риска, n (%) High-risk cytogenetic aberrations, n (%) | 3 (42,9) | 6 (42,9) | 1,000 |

Примечание. ММ – множественная миелома; ISS – Международная система стадирования; FISH – флуоресцентная гибридизация in situ.

Note. MM – multiple myeloma; ISS – International Staging System; FISH – fluorescence in situ hybridization.

ного мозга не выявлялось опухолевое поражение, доля плазматических клеток при цитологическом исследовании составила от 0,8 до 3,6 %. Стоит обратить внимание на тот факт, что у 48 % пациентов с костными плазмочитомы содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга не превышало 10 %, в то время как среди пациентов без плазмочитом малое количество плазматических клеток в костном мозге отмечено лишь в 10 % случаев ($p = 0,001$). Возможно, выявленные различия обусловлены неравномерным распределением плазматических клеток в костном

мозге и их очаговым расположением в костномозговых полостях.

У больных с костными плазмоцитомами концентрация гемоглобина оказалась выше таковой у больных без костных плазмоцитов, вероятно ввиду менее выраженной инфильтрации костного мозга (121 г/л против 106 г/л; $p = 0,001$). В когорте больных с костными плазмоцитомами в 28,6 % случаев встречалась мало-секретирующая форма ММ (секреция парапротеина менее 10 г/л), в то время как среди пациентов без костных плазмоцитов наблюдалась массивная секреция парапротеина ($p = 0,001$). Секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов с одинаковой частотой встречалась в обеих группах (19,1 % против 15,8 %; $p = 0,790$).

Таблица 2. Сравнение частоты достижения противоопухолевого ответа в зависимости от наличия костных плазмоцитов у больных множественной миеломой

Table 2. Comparison of frequency of antitumor response depending on the presence of bone plasmacytomas

| Противоопухолевый ответ Antitumor response | Наличие костных плазмоцитов ($n = 21$), n (%) Presence of bone plasmacytomas ($n = 21$), n (%) | Отсутствие костных плазмоцитов ($n = 19$), n (%) Absence of bone plasmacytomas ($n = 19$), n (%) | p |
|---|---|---|-------|
| После индукционной терапии ($n = 40$) After induction therapy ($n = 40$) | | | |
| ПО + ОХЧО CR + VGPR | 6 (28,6) | 13 (68,4) | 0,038 |
| ЧО PR | 11 (52,4) | 6 (31,6) | 0,044 |
| Стабилизация Stable disease | 2 (9,5) | 0 | — |
| Прогрессия Progression | 2 (9,5) | 0 | — |
| На +100-й день ауто-ТГСК ($n = 34$) On +100 day after auto-HSCT ($n = 34$) | | | |
| сПО + ПО + ОХЧО sCR + CR + VGPR | 10 (52,6) | 14 (93,8) | 0,020 |
| ЧО PR | 7 (36,8) | 1 (6,2) | 0,049 |
| Стабилизация Stable disease | 2 (10,6) | 0 | — |

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПО — полный ответ; сПО — строгий полный ответ; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ЧО — частичный ответ; ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Here and in table 3: CR — complete response; sCR — strong complete response; VGPR — very good partial response; PR — partial response; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation.

По данным инструментальных методов у 36,8 % больных без костных плазмоцитов визуализировался только диффузный остеопороз костей скелета без наличия остеодеструкций. У других 63,2 % больных были выявлены лишь мелкие очаги остеодеструкций в костях скелета.

По окончании индукционного этапа полный ответ (ПО) достигнут у 5 (12,5 %) пациентов, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — у 14 (35 %), частичный ответ (ЧО) — у 17 (42,5 %), стабилизация — у 2 (5 %), прогрессирование заболевания — у 2 (5 %).

На +100-й день ауто-ТГСК противоопухолевый ответ был оценен как строгий ПО у 7 (20,6 %) пациентов, ПО — у 7 (20,6 %), ОХЧО — у 10 (29,4 %), ЧО — у 8 (24,0 %), стабилизация — у 2 (5,4 %).

В табл. 2 приведено сравнение клинических параметров заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитов у пациентов с ММ.

Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПО и ОХЧО) после индукции достоверно ниже среди пациентов с костными плазмоцитомами: 28,6 % против 68,4 % ($p = 0,038$). Выполнение ауто-ТГСК обеспечило возможность повышения частоты достижения глубокого противоопухолевого ответа в этой когорте больных. Так, при оценке ответа на +100-й день ауто-ТГСК значимый противоопухолевый ответ был документирован уже у 52,6 % пациентов с костными плазмоцитомами, что почти в 2 раза превысило показатель постиндукционного этапа.

Согласно критериям ответа на терапию, разработанным IMWG, обязательным пунктом оценки ответа является определение размеров костной плазмцитомы в динамике. При использовании только лабораторных методов оценки противоопухолевого ответа высок риск получения ошибочных результатов. Так, после индукционной терапии по данным иммунохимического исследования у пациентов с костными плазмоцитомами по сравнению с когортой больных без плазмоцитов частота достижения ПО и ОХЧО достоверно не различалась (81,0 % против 68,4 %; $p = 0,99$). В табл. 3 приведено сопоставление противоопухолевого ответа у пациентов с костными плазмоцитомами в зависимости от включения в оценку ответа результатов КТ для уточнения размеров костных плазмоцитов.

При включении в оценку ответа результатов КТ конкретной анатомической области с определением динамики размеров опухоли в группе больных с костными плазмоцитомами истинная частота достижения значимого противоопухолевого ответа достоверно различается. При оценке результатов индукционной терапии с учетом размера костной плазмцитомы частота достижения значимого противоопухолевого ответа снизилась почти в 4 раза (28,6 % против 81,0 %; $p = 0,004$), а после проведения высокодозной консолидации — в 2 раза (52,6 % против 100 %; $p = 0,003$). Среди 11 пациентов с костными плазмоцитомами, достигших ЧО после индукционного этапа, в 10 случаях иммунохимически моноклональная секреция не выявлялась

Таблица 3. Сопоставление противоопухолевого ответа у больных множественной миеломой с костными плазмочитомами в зависимости от оценки размеров костных плазмочитом

Table 3. Matching of antitumoral response in patients with multiple myeloma and bone plasmacytomas depending on the assessment of bone plasmacytomas

| Противоопухолевый ответ Antitumor response | По данным только иммунохимического исследования, n (%) According to the immunochemical analysis data only, n (%) | По данным иммунохимического исследования и компьютерной томографии, n (%) According to the data of immunochemical analysis and computed tomography, n (%) | P |
|--|---|--|-------|
| После индукционной терапии (n = 21) After induction therapy (n = 21) | | | |
| ПО + ОХЧО CR + VGPR | 17 (81,0) | 6 (28,6) | 0,004 |
| ЧО PR | 2 (9,5) | 11 (52,4) | 0,003 |
| Стабилизация Stable disease | 0 | 2 (9,5) | — |
| Прогрессия Progression | 2 (9,5) | 2 (9,5) | 1,000 |
| На +100-й день ауто-ТГСК (n = 19) On +100 day after auto-HSCT (n = 19) | | | |
| сПО + ПО + ОХЧО sCR + CR + VGPR | 19 (100) | 10 (52,6) | 0,003 |
| ЧО PR | 0 | 7 (36,8) | 0,012 |
| Стабилизация Stable disease | 0 | 2 (10,6) | — |

либо регистрировалась в следовом количестве, однако размеры костной плазмочитомы уменьшились лишь на 50–70 %. Таким образом, у больных с костными плазмочитомами оценка противоопухолевого ответа только по данным иммунохимического исследования недостаточна и может служить причиной выбора неверной терапевтической тактики. Оценка динамики размеров костных плазмочитом должна осуществляться тем же методом, что и при диагностике заболевания: при проведении низкодозной КТ костей скелета в дебюте заболевания целесообразно выполнение КТ анатомической области, где визуализировалась костная плазмочитома, при проведении магнитно-резонансной томографии всего тела – магнитно-резонансной томографии конкретной области.

Обсуждение

В 1950-е годы впервые были описаны очаговые поражения при ММ [17], которые в последующем бы-

ли разделены на связанные с костью (костная плазмочитома) и несвязанные с костными структурами (экстрамедуллярная плазмочитома) [1].

Позднее исследователи из клиники Мейо при изучении клинико-лабораторных параметров ММ среди пациентов моложе 40 лет заметили, что в этой когорте чаще встречались костные и экстрамедуллярные плазмочитомы, распространенный остеодеструктивный процесс, а у 32 % пациентов выявлялась секреция только свободных легких цепей иммуноглобулинов. Авторы сделали акцент на более высоких параметрах выживаемости молодых пациентов [18].

В работе S. Yohe и соавт. также было обращено внимание на пациентов с ММ моложе 30 лет. Среди них в 50 % случаев выявлялись костные плазмочитомы с выходом опухолевого образования за пределы кости, а также экстрамедуллярное поражение. У 23 % больных отмечалась только секреция свободных легких цепей иммуноглобулинов. Авторы подчеркнули, что среди молодых взрослых течение ММ отличается частым развитием плазмочитом, редким развитием анемии и почечной недостаточности [19].

В настоящее время накопленные при изучении ММ данные позволяют выделить отдельную клиническую форму заболевания, основной чертой которой является наличие костных плазмочитом. Греческие авторы в своих работах назвали эту клиническую форму «макроочаговая (макрофокальная)» [7, 20]. Этот термин отмечен в критериях IMWG, опубликованных в 2014 г. [8]. Четко очертить эту форму позволили следующие критерии: содержание плазматических клеток в костном мозге менее 20 % и наличие костных плазмочитом, отсутствие анемии, гиперкальциемии и признаков почечного повреждения [7]. Примечательно, что макрофокальная форма была впервые описана при изучении ММ у молодых больных, средний возраст которых составил 61 год (против 67 лет при классическом течении ММ). Однако авторы отмечали, что эта форма ММ неспецифична только для молодых больных, поскольку встречается во всех возрастных группах. При макрофокальной форме ММ наблюдались более высокая концентрация гемоглобина, меньшие концентрация кальция и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), реже развивались почечная недостаточность и иммунопарез, достоверно реже диагностировались продвинутые стадии заболевания по системам ISS и R-ISS. Примечательно, что цитогенетические аномалии высокого риска встречались при этой форме в 2 раза реже. В исследовании E. Katodritou и соавт. отмечен тот факт, что у 14 % пациентов ранее была диагностирована солитарная костная плазмочитома. В последующем, при трансформации в симптоматическую ММ у этих пациентов по-прежнему отсутствовало поражение костного мозга, однако появились новые костные плазмочитомы [7].

В нашем исследовании 2 сравниваемые группы больных не различались достоверно по возрасту, типу

секретируемого парапротеина, частоте секреции только свободных легких цепей иммуноглобулинов и развития острого почечного повреждения, концентрации альбумина и β 2-микроглобулина, активности ЛДГ и, соответственно, по частоте встречаемости развернутых стадий заболевания по системе ISS. Однако в подтверждение опубликованных данных среди пациентов с костными плазмочитомами наблюдались менее выраженное поражение костного мозга и более высокая концентрация гемоглобина. Кроме этого, в нашем исследовании продемонстрировано, что у больных с костными плазмочитомами чаще встречается малосекретирующая форма заболевания, а концентрация парапротеина достоверно ниже (13,6 г/л против 38,9 г/л; $p = 0,001$).

В масштабном исследовании M. Varettoni и соавт. из Павийского университета, в которое были включены 1003 пациента с ММ, оценено прогностическое значение костных и экстрамедуллярных плазмочитом. При многофакторном анализе наличие костных и экстрамедуллярных плазмочитом оказывало отрицательное влияние на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных. ВБП в группе пациентов с костными и экстрамедуллярными плазмочитомами в дебюте заболевания была достоверно ниже, чем в группе больных без плазмочитом: медиана составила 18 мес против 30 мес соответственно. При этом показатели ОВ достоверно не различались – 36 и 43 мес соответственно [2].

При дифференцированном изучении костных и экстрамедуллярных плазмочитом было показано их различное влияние на течение ММ. Клиническое течение ММ при выявлении костных плазмочитом в сравнении с экстрамедуллярным поражением отличается низкие концентрация кальция и активность ЛДГ в сыворотке крови, малая доля плазматических клеток в костном мозге и преобладание I–II стадий по системе ISS при диагностике заболевания. Прогноз заболевания благоприятен при выявлении костных плазмочитом: ОВ пациентов с костными плазмочитомами в 2 раза выше таковой у пациентов с экстрамедуллярными плазмочитомами (медиана 54,8 мес против 27,8 мес) [21]. В исследовании турецких авторов показатели выживаемости пациентов с костными плазмочитомами занимали промежуточное положение по сравнению с показателями пациентов без плазмочитом и с экстрамедуллярными плазмочитомами: 3-летняя ОВ составила 95 % в группе больных без плазмочитом, 85 % среди пациентов с костными плазмочитомами и 74 % среди больных с экстрамедуллярными плазмочитомами. Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПО и ОХЧО) после выполнения ауто-ТГСК составила 92,9 % в группе больных без плазмочитом, 86,4 % в группе больных с костными плазмочитомами и 70,6 % в группе с экстрамедуллярными плазмочитомами [22]. В нашем исследовании доля больных с костными плазмочитомами, достигших

после ауто-ТГСК значимого противоопухолевого ответа, была гораздо меньше (52,6 %), в то время как в группе больных без плазмочитом доля достигших значимого ответа составила 93,8 %.

Стоит отметить, что благоприятное прогностическое влияние при выявлении костных плазмочитом оказывает ауто-ТГСК. Применение трансплантационных методик позволяет достичь полной ремиссии в большем количестве случаев и значимо увеличить ВБП [23] и ОВ [20]. Показатели выживаемости молодых больных с костными плазмочитомами были значимо выше по сравнению с таковыми молодых пациентов с поражением костного мозга при выполнении ауто-ТГСК: медиана ОВ в группе больных с множественными костными плазмочитомами не была достигнута, в то время как в группе больных с инфильтрацией костного мозга медиана ОВ составила 68 мес [20]. В крупном исследовании E. Katodritou и соавт. среди пациентов с макрофокальной ММ была более высокая частота достижения ПО и ОХЧО, а показатели ВБП (медиана 46 мес) и ОВ (медиана 129 мес) были достоверно выше таковых при классической форме ММ. При многофакторном анализе благоприятное влияние оказывали выполнение ауто-ТГСК, индукционной терапии бортезомибсодержащими схемами, стандартный цитогенетический риск [7]. В нашей работе подтверждена положительная роль ауто-ТГСК в лечении больных с костными плазмочитомами: применение высокодозного мелфалана позволило углубить противоопухолевый ответ преимущественно в группе больных с костными плазмочитомами.

В исследовании EBMT в период с 2005 по 2014 г. 3744 пациентам с ММ была выполнена одиночная или тандемная ауто-ТГСК. У 14,5 % из них в дебюте заболевания были выявлены костные плазмочитомы. По окончании трансплантационного этапа ПО документирован у 43,9 % больных без плазмочитом и у 41,6 % больных с костными плазмочитомами. Показатели 3-летней ОВ и ВБП в когорте больных с костными плазмочитомами не отличались от таковых у пациентов без плазмочитом. При сравнении эффективности одиночной и тандемной ауто-ТГСК у пациентов с костными плазмочитомами 3-летняя ВБП (54,3 и 59,4 % соответственно) и ОВ (80,3 и 82,6 % соответственно) достоверно не различались [24].

Заключение

Множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмочитом, характеризуется менее выраженным вовлечением костного мозга и, как следствие, более высокой концентрацией гемоглобина. Также по сравнению с больными ММ без костных плазмочитом отмечаются низкая секреция парапротеина и более выраженный остеодеструктивный процесс. При оценке противоопухолевого ответа у больных с костными плазмочитомами использование инструментальных методов позволяет определить

размеры остаточных образований и верно оценить статус заболевания. Ауто-ТГСК является эффективным

методом терапии этой когорты больных и позволяет значимо углубить противоопухолевый ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pasmantier M.W., Azar H.A. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma: a review of 57 autopsied cases. *Cancer* 1969;23(1):167–74. DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<167::aid-cncr2820230122>3.0.co;2-0
- Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329
- Varga C., Xie W., Laubach J. 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
- Костина И.Э., Питис М.К., Менделеева Л.П. и др. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования. *Гематология и трансфузиология* 2018;63(2):113–23. DOI: 10.25837/hat.2018.13..2..002
- Kostina I.E., Gitis M.K., Mendeleeva L.P. et al. Computed tomography in the diagnosis and monitoring of bone lesions in multiple myeloma using low-dose and standard scanning protocols. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2018;63(2):113–23. (In Russ.). DOI: 10.25837/hat.2018.13..2..002
- Mangiavacalli S., Pezzatti S., Rossini F. et al. Implemented myeloma management with whole-body low-dose CT scan: a real life experience. *Leuk Lymphoma* 2016;57(7):1539–45. DOI: 10.3109/10428194.2015.1129535
- Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмодитомой. *Онкогематология* 2018;13(2):73–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81
- Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(2):73–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81
- Katodritou E., Kastritis E., Gatt M. et al. Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: a study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group. *Am J Hematol* 2020;95(5):465–71. DOI: 10.1002/AJH.25755
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- Rasmussen T., Kuehl M., Lodahl M. et al. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors. *Blood* 2005;105(1):317–23. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0833
- Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Экспрессия молекулы адгезии CD56 на опухолевых плазматических клетках в костном мозге как фактор прогноза при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология* 2019;12(4):377–84. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384
- Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Expression of adhesion molecule CD56 in tumor plasma cells in bone marrow as a prognostic factor in multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(4):377–84. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384
- Vande Broek I., Vanderkerken K., Van Camp B., Van Riet I. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma. *Clin Exp Metastasis* 2008;25(4):325–34. DOI: 10.1007/s10585-007-9108-4
- Mitsiades C.S., McMillin D.W., Klippel S. et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(6):1007–34. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.08.007
- Muchtar E., Dispenzieri A., Kumar S.K. et al. Second stem cell transplantation for relapsed refractory light chain (AL) amyloidosis. *Transplant Cell Ther* 2021;27(7):589.e1–6. DOI: 10.1016/j.jctc.2021.03.031
- Yang Y., MacLeod V., Bendre M. et al. Heparanase promotes the spontaneous metastasis of myeloma cells to bone. *Blood* 2005;105(3):1303–9. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2141
- Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242
- 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. *Lancet Oncol* 2016;17(8):328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Chung J., Gordon A.J. Multiple myeloma; lesions of the extraosseous hematopoietic system. *Am J Clin Pathol* 1950;20(10):934–45. DOI: 10.1093/ajcp/20.10.934
- Bladé J., Kyle R.A., Greipp P.R. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996;93(2):345–51. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x
- Yohe S., Luquette M., Lund T.C. et al. Plasma cell myeloma in children and young adults: a report of 4 cases from a single institution and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(6):452–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000907
- Dimopoulos M.A., Pouli A., Anagnostopoulos A. et al. Macrofocal multiple myeloma in young patients: a distinct entity with favorable prognosis. *Leuk Lymphoma* 2006;47(8):1553–6. DOI: 10.1080/10428190600647723
- Batsukh K., Lee S.E., Min G.J. et al. Distinct clinical outcomes between paramedullary and extramedullary lesions in newly diagnosed multiple myeloma. *Immune Netw* 2017;17(4):250–60. DOI: 10.4111/IN.2017.17.4.250
- Çiftçiler R., Göker H., Demiroğlu H. et al. Evaluation of the survival outcomes of multiple myeloma patients according to their plasmacytoma presentation at diagnosis. *Turk J Haematol* 2020;37(4):256–62. DOI: 10.4274/TJH.GALENOS.2019.2019.0061
- Beksac M., Seval G.C., Kanellias N. et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. *Haematologica* 2020;105(1):201–8. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.219295
- Gagelmann N., Eikema D.J., Iacobelli S. et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2018;103(5):890–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.178434

Вклад авторов

Е.А. Мамаева: обзор публикаций по теме статьи, набор больных в исследование, выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.В. Соловьева: набор больных в исследование, выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, мониторинг противоопухолевого ответа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

М.В. Соловьев: выполнение диагностических и лечебных мероприятий у пациентов, включенных в исследование, мониторинг противоопухолевого ответа;

А.М. Ковригина: разработка научной идеи и дизайна исследования, интерпретация результатов;

Т.П. Данилина: выполнение диагностических мероприятий у пациентов, включенных в исследование;

Л.П. Менделеева: разработка научной идеи и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, утверждение статьи.

Authors' contributions

E.A. Mamaeva: review of publications on the article topic, patient recruiting, diagnostic and therapeutic manipulations in patients, analysis of obtained data, article writing;

M.V. Soloveva: patient recruiting, diagnostic and therapeutic manipulations in patients, antitumor response monitoring, analysis of obtained data, article editing;

M.V. Solovlev: diagnostic and therapeutic manipulations in patients, antitumor response monitoring;

A.M. Kovrigina: concept and design development, interpretation of results;

T.P. Danilina: diagnostic manipulations in patients;

L.P. Mendeleeva: concept and design development, analysis of obtained data, article editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Мамаева / E.A. Mamaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6350-2847>

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Т.П. Данилина / T.P. Danilina: <https://orcid.org/0000-0001-8877-9458>

Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 152 от 10.12.2020.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the ethical committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 152 dated 10.12.2020.