

Экстрamedулярное поражение при множественной миеломе (клинический случай)

А. В. Соловьева¹, профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, доктор медицинских наук, доцент (savva2005@bk.ru);

А. С. Приступа^{1,2}, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (alpristupa@mail.ru);

О. М. Урясьев¹, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша (uryasev08@yandex.ru);

С. Г. Болотин², врач-гематолог (s.bolotin5@gmail.com);

М. Ю. Кроливец², врач-гематолог (mariakrolivets@yandex.ru)

А. А. Шапошников², врач-гематолог (super.alex1976@mail.ru);

М. С. Болотина³, врач-терапевт (zeninamm@mail.ru).

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ул. Высоковольтная, 9, г. Рязань, Россия, 390026);

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная клиническая больница» (ул. Интернациональная, 3А, г. Рязань, Россия, 390039).

³ Государственное бюджетное учреждение Рязанской области Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн (ул. Вознесенская, 63, г. Рязань, Россия, 390000).

В статье представлен клинический случай множественной миеломы с вторичными экстрамедулярными поражениями, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Случай демонстрирует агрессивное, рефрактерное к проводимой терапии, неуклонно прогрессирующее течение множественной миеломы с вторичным экстрамедулярным поражением подкожной клетчатки, лимфоузлов, мышечной ткани, органов малого таза, центральной нервной системы у женщины 49 лет. Отдельного внимания заслуживает развитие очаговой неврологической симптоматики вследствие плазмоцитомы головного мозга, как наиболее редкое экстрамедулярное поражение. Редкость данного проявления множественной миеломы и, как следствие, не изученность патогенеза экстрамедулярного поражения, малочисленность проспективных исследований затрудняют разработку персонализированных рекомендаций по лечению таких больных. Перспективными являются молекулярно-генетические исследования опухолевого субстрата экстрамедулярных поражений.

Ключевые слова: множественная миелома, экстрамедулярное заболевание, резистентность.

Extramedullary lesion in multiple myeloma (a case report)

A.V. Solovieva¹, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (savva2005@bk.ru);

A. S. Pristupa^{1,2}, assistant of the department of Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (alpristupa@mail.ru);

O. M. Uryasev¹, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of the Faculty Therapy named after Professor V.Ya. Garmash (uryasev08@yandex.ru);

S. G. Bolotin², hematologist (s.bolotin5@gmail.com);

M. Yu. Krolivets², hematologist (mariakrolivets@yandex.ru)

A. A. Shaposhnikov², hematologist (super.alex1976@mail.ru);

M. S. Bolotina³, therapist (zeninamm@mail.ru);

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (9, Vysokovolt'naya str., Ryazan, Russia, 390026);

²The State budgetary institution of the Ryazan region "Regional Clinical Hospital" (3A, Internatsional'naya str., Ryazan, Russia, 390039);

³Ryazan Regional Clinical Hospital for War Veterans (63, Voznesenskaya str., Ryazan, Russia, 390000).

The article presents a clinical case of multiple myeloma with secondary extramedullary lesions that are associated with an unfavorable prognosis. The case demonstrates an aggressive, refractory to therapy, steadily progressive course of multiple myeloma with secondary extramedullary lesions of subcutaneous tissue, lymph nodes, muscle tissue, pelvic organs and the central nervous system in a 49-year-old woman. Special attention should be paid to the development of focal neurological symptoms due to brain plasmocytoma, as the most rare extramedullary lesion. The rarity of this manifestation of multiple myeloma and, as a result, the lack of knowledge of the pathogenesis of extramedullary lesion, the small number of prospective studies make it difficult to develop personalized recommendations for the treatment of such patients. Molecular genetic studies of the tumor substrate of extramedullary lesions are promising.

Keywords: multiple myeloma, extramedullary disease, resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Экстрamedулярное поражение (или экстрamedулярная болезнь) представляет собой агрессивную форму множественной миеломы (ММ), характеризующуюся способностью клона и/или субклона развиваться независимо от микроокружения костного мозга. Несмотря на то, что прогресс в лечении ММ значительно улучшил выживаемость пациентов, экстрamedулярное поражение остается проблемой. При этом механизмы развития экстрamedулярных поражений (ЭП) до конца не ясны. Сложности в изучении патогенеза экстрamedулярного поражения при ММ объективны и обусловлены редкостью ЭП, а также тем, что выполнение биопсии плазмоцитомы не входит в диагностический алгоритм при верификации диагноза ММ и локализация ЭП технически не всегда позволяет выполнить биопсию [1].

Существуют противоречия вокруг точного определения ЭП, которое может быть выявлено во время постановки диагноза ММ (первичное ЭП) или во время рецидива ММ (вторичное ЭП). Выделяют еще 2 группы ЭП: первая группа включает опухоли, которые распространяются непосредственно из остеолитических поражений кости, а вторая группа возникает из мягких тканей, не имеющих отношения к кости [2]. По данным литературы медиана выживаемости при ММ в 2,7 раза ниже при ЭП из мягких тканей, чем при ЭП из остеолитических очагов [3]. По мнению других авторов, истинная экстрamedулярная болезнь должна ограничиваться плазмоцитомами мягких тканей, которые возникают вследствие гематогенного распространения и не имеют контакта с костными структурами [4].

Типичные локализации ЭП варьируют в зависимости от фазы ММ. При постановке диагноза ЭП обычно обнаруживается в коже и мягких тканях; при рецидиве типичными пораженными участками являются печень, почки, лимфатические узлы,

центральная нервная система (ЦНС), молочная железа, плевра и перикард. Обращает внимание редкость вовлечения ЦНС — у 1 % пациентов [5].

Данные о частоте ЭП противоречивы и напрямую зависят от используемых методов визуализации. У пациентов с впервые диагностированной ММ зарегистрированная частота ЭП составляет от 0,5 % [6] до 4,8 % [7], в то время как при рецидивирующей / рефрактерной ММ зарегистрированная частота составляет от 3,4 до 14 % [7, 8].

Таким образом, наличие ЭП — это редкое проявление болезни, негативно влияющее на прогноз пациента с ММ. Представляем вашему вниманию клинический случай ММ с множественными ЭП.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т., 49 лет, поступила в гематологическое отделение Областной клинической больницы (ОКБ) с жалобами на общую слабость, ухудшение зрения, невозможность открыть правый глаз, боли в области правого голеностопного сустава.

Анамнез заболевания: считает себя больной с января 2018 г., когда при обычной физической нагрузке случился перелом нижней трети левой плечевой кости. Затем через 20 дней случился перелом правой плечевой кости. Учитывая патологические переломы, молодой возраст пациентки, врачами проводился онкопоиск, по результатам которого была заподозрена множественная миелома. Проведен ряд лабораторно-инструментальных методов обследования. Во время диагностического поиска выявлен М-градиент, представленный парапротеином G lambda-типа 4,4 г/л. По данным миелограммы уровень плазматических клеток не превышал пороговое диагностическое значение. На рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов грудной клетки (февраль 2018 г.) — очаги



деструкции в плечевых костях, в теле Th4 позвонка. Установлен диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией G λ , распространенным остеодеструктивным процессом IIIA стадии, ISS II. Патологические переломы плечевых костей, деструкция Th4 позвонка.

С 1.03.2018г. по 3.09.2018 г. пациентке проведено 5 курсов химиотерапии (ХТ) по программе VCD (первый курс без бортезомиба) с положительным эффектом (отмечено снижение уровня парапротеина до 2,0 г/л после 3-его курса). Ухудшение с середины июля 2018 г., когда пациентка обнаружила опухолевидное образование подключичной области справа, постепенно размеры опухоли увеличились в правую подмышечную и правую надключичную области, развился отек правой верхней конечности. В сентябре 2018 г. проведена биопсия подмышечных и подключичных лимфоузлов справа, при иммуногистохимическом заключении подтверждена плазмочитома. 3 и 4 октября 2018 г. пациентка получила 2 сеанса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на правую подключичную и подмышечную зоны (доза 4 Гр). От дальнейшего лечения пациентка воздержалась. После консультации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ подтверждено прогрессирование заболевания и 24.10.18г. проведен 1 курс ХТ по программе PAD — без существенного эффекта. Повторной консультацией в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ с учетом первичнорезистентного течения заболевания была рекомендована смена специфической терапии на программу II линии — ESHAP или IVAM. С декабря 2018 г. по январь 2019 г. в гематологическом отделении ОКБ проведено 2 курса ХТ по программе ESHAP с выраженным противоопухолевым эффектом в виде сокращения размеров лимфоузлов. Далее ХТ проводилась по программе RD — после 1-го цикла сократилась опухоль правого плеча, уменьшились лимфоузлы, а после 2-ого курса RD — увеличился рост подмышечного лимфоузла справа, усилились боли в правой плечевой кости. Далее в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ проведена биопсия опухоли мягких тканей правого плеча — участки диффузного разрастания клеток с плазмочитарной дифференцировкой разных размеров. Опухолевые клетки экспрессируют CD45, CD38, MUM1, IgG, легкую цепь Ig lambda, при реакции с Ki-67 позитивно около 95 % опухолевых клеток. Заключение: морфоиммуногистохимическая картина соответствует плазмочелочной опухоли. С учетом морфологии опухолевых клеток и данных анамнеза (множественные поражения костей) следует думать об анапластической миеломе, Ig+, lambda+. По результатам исследования была реко-

мендована ХТ по программе CHOP+Lenalinomide, 3 курса которой пациентка получила в период с апреля по июнь 2019 г., затем продолжена терапия по схеме RD, затем BRD. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) от июля 2019г. — увеличенные метаболически активные лимфоузлы в подключичной, аксиллярной областях справа, очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в жевательных мышцах, в головке правой плечевой кости; остеолитические очаги в структуре большого вертела и в области основания шейки правой бедренной кости, теле Th4 позвонка. В октябре 2019 г. отмечено появление новых мягкотканых образований на шее, на бедре, на спине, проводилась ДЛТ (доза 28 Гр) с положительным эффектом в виде уменьшения размеров мягкотканых образований.

Перед очередной госпитализацией в ОКБ в декабре 2019 г. появились жалобы на снижение зрения на правый глаз, двоение, затруднение при открытии глаза. Диагностирован полуптоз верхнего века справа. Консультирована неврологом (вторичное поражение III, IV пары черепно-мозговых нервов справа), офтальмологом. На контрольной ПЭТ-КТ от 19.01.2020 г. — прогрессирование заболевания с появлением множества новых очагов в области головы и шеи, грудной клетки, брюшной полости, органах малого таза, костях. В начале января 2020 г. — перелом обеих лодыжек справа. Наложена гипсовая лонгета.

Из анамнеза жизни следует отметить курение в течение 24 лет. Менопауза с 45 лет.

При поступлении (январь 2020 г.): общее состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, смуглые. Отеков нет. Речь замедлена, контакт с пациенткой затруднен, быстро истощается. На правой нижней конечности гипсовая лонгета от коленного сустава до пальцев стопы. На левом предплечье (рис. 1), правом плече (рис. 2), на задней поверхности шеи, в правой надключичной области, в области живота, на внутренней поверхности левого бедра, в левой молочной железе определяются множественные подкожные образования диаметром от 10 мм до 70–80 мм, плотной консистенции, подвижные, безболезненные. Кожа над ними имеет багровый оттенок (рис. 3).

В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ослаблены, систолический шум на верхушке, частота сердечных сокращений 90 ударов в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Дизурии нет. Стул 1 раз в день.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови: эритроциты — $1,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 52 г/л, лейкоциты $2,5 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $106 \cdot 10^9/л$, лимфоциты 36 %, моноциты 21 %, палочко-ядерные





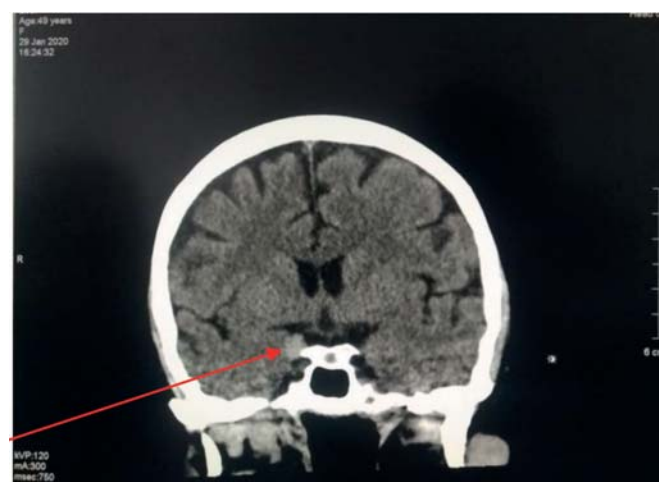
Рис. 1. Экстрамедуллярное поражение мягких тканей предплечья.
Extramedullary lesion of the soft tissues of the forearm



Рис. 3. Изменение кожных покровов над очагами экстрамедуллярного поражения в мягких тканях.
Changes in the skin over the foci of extramedullary lesions in soft tissues



Рис. 2. Экстрамедуллярное поражение мягких тканей.
Extramedullary soft tissue lesion



A



B

Рис. 4. Плазмоцитома парагипофизарной области по данным РКТ головного мозга
Plasmocytoma of the parhypophyseal region according to the data of the brain RCT

нейтрофилы 12 %, сегменто-ядерные нейтрофилы 29 %, скорость оседания эритроцитов — 66 мм/ч. Биохимический анализ крови: Общий белок — 63 г/л, альбумины — 32 г/л, креатинин 55 ммоль/л, мочевины 1,8 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 55 ед/л, аланинаминотрансфераза 17 ед/л, билирубин общий 10 мкмоль/л, прямой 1,3 мкмоль/л, непрямой 8,7 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ 106 мл/мин/1,73м³. Общий анализ мочи без особенностей.

Электрокардиография: Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца 100 ударов в минуту.

При РКТ головного мозга установлена причина птоза: справа в парагипофизарной области гипер-



денное образование с четкими контурами 9x9 мм. Изменения расценены как плазмоцитома парагипофизарной области (рис. 4, А–В).

На фоне курса проводимой терапии (VBMCD: винкристин 2 мг, ломустин 80 мг, мелфалан 12 мг, циклофосфан 668 мг, дексаметазон 40 мг; переливание эритроцитарной массы) состояние без отрицательной динамики.

В феврале 2020 г., по результатам консультации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ констатирована двойная рефрактерность, рекомендована посиндромная терапия по месту жительства.

Пациентка скончалась вне гематологического стационара в апреле 2020 г., летальный исход не был связан с новой коронавирусной инфекцией. Учитывая дебют заболевания в январе 2018 года, верификацию ММ в феврале 2018 года, развитие вторичного ЭП в июле 2018 года, пациентка прожила чуть более двух лет, несмотря на рефрактерность к фармакотерапии. Также обращает на себя внимание относительно молодой возраст пациентки, в котором ММ встречается не часто, при этом

частота ММ в возрасте до 49 лет в Рязанском регионе сопоставима с другими регионами Российской Федерации [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует агрессивное, рефрактерное к проводимой терапии, неуклонно прогрессирующее течение ММ с вторичным ЭП подкожной клетчатки, лимфоузлов, мышечной ткани, органов малого таза, центральной нервной системы у женщины 49 лет. Отдельного внимания заслуживает развитие очаговой неврологической симптоматики вследствие плазмоцитомы головного мозга, как наиболее редкое ЭП.

Редкость данного проявления ММ и, как следствие, не изученность патогенеза ЭП, малочисленность проспективных исследований — затрудняют разработку персонализированных рекомендаций по лечению таких больных. Перспективными являются молекулярно-генетические исследования опухолевого субстрата ЭП.

Литература

1. Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. Обухова Т.Н., Кислицына М.А., Никулина Е.Е., Якутик И.А., Абрамова Т.В., Судариков А.Б., Ковригина А.М., Менделеева Л.П. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмоцитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение // Онкогематология.- 2022;17(4):67–80. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80
2. Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma - controversies and future directions // Blood Rev. 2019 Jul;36:32-39. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002.
3. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., *et al.* Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide–bortezomib combinations // Br J Haematol. 2015;169:843-850.
4. Bladé J., Beksac M., Caers J., Jurczynski A., von Lilienfeld-Toal M., Moreau P., Rasche L., Rosiñol L., Usmani S.Z., Zamagni E., Richardson P. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review // Blood Cancer J. 2022;12(3):45. doi: 10.1038/s41408-022-00643-3.
5. Fassas A.B.-T., Ward S., Muwalla F., Van Hemert R., Schluterman K., Harik S., *et al.* Myeloma of the central nervous system: strong association with Unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features // Leuk Lymphoma. 2004; 45:291-300.
6. Montefusco V., Gay F., Spada S., De Paoli L., Di Raimondo F., Ribolla R., Musolino C., Patriarca F., Musto P., Galieni P., Ballanti S., Nozzoli C., Cascavilla N., Ben-Yehuda D., Nagler A., Hajek R., Offidani M., Liberati A.M., Sonneveld P., Cavo M., Corradini P., Boccadoro M. Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs // Haematologica. 2020;105(1):193-200. doi: 10.3324/haematol.2019.219139.
7. Deng S., Xu Y., An G., Sui W., Zou D., Zhao Y., Qi J., Li F., Hao M., Qiu L. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(5):286-91. doi: 10.1016/j.clml.2014.12.013.
8. Pour L., Sevcikova S., Greslikova H., Kupska R., Majkova P., Zahradova L., Sandecka V., Adam Z., Krejci M., Kuglik P., Hajek R. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse // Haematologica. 2014;99(2):360-4. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
9. Болотин С.Г., Зенина М.С., Соловьева А.В., Приступа А.С. Анализ зарегистрированной заболеваемости, распространенности и госпитальной летальности пациентов с симптоматической множественной миеломой в Рязанской области за 10 лет // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2022. - Т. 30. - №4. - С. 547-554. doi: 10.17816/PAVLOVJ108985

