

Терентьева М.А., Искров И.А., Козак О.Н., Траханов Д.Э.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Tsiarentsyeva M., Iskrou I., Kozak A., Trachanou D.
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Лечение плазмоцитомы больших размеров у пациентов с множественной миеломой (клинический случай)

Treatment of Large Plasmacytoma in Patients
with Multiple Myeloma (Clinical Case)

Резюме

Множественная миелома на сегодняшний день из разряда неизлечимых заболеваний перешла в разряд хронических. Улучшение общей выживаемости связано с включением в лечение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также с использованием в лечении новых классов препаратов. Обычно у пациентов с множественной миеломой пролиферация клональных плазматических клеток ограничена костным мозгом. Однако у части пациентов также развивается экстрамедуллярная миелома, характеризующаяся присутствием клональных плазматических клеток за пределами костного мозга. С точки зрения клинического исхода наличие экстрамедуллярной плазмоцитомы на момент постановки диагноза ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Рецидив заболевания в виде экстрамедуллярной плазмоцитомы характеризуется более агрессивным течением с длительностью общей выживаемости менее 6 месяцев. В качестве методов лечения используют лучевую терапию, хирургическое лечение, системную химиотерапию, однако результаты лечения пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой остаются неудовлетворительными, и необходимы новаторские стратегии.

Ключевые слова: множественная миелома, плазмоцитома, эндovasкулярное лечение.

Abstract

Currently the multiple myeloma has moved from the category of incurable diseases to the category of chronic ones. The improvement in overall survival is associated with the inclusion of high-dose chemotherapy in treatment, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation, as well as new classes of drugs in the treatment. Typically, in patients with multiple myeloma, clonal plasma cell proliferation is limited to the bone marrow. However, some patients also develop extramedullary myeloma, characterized by the presence of clonal plasma cells outside the bone marrow. As regards clinical outcome, the presence of extramedullary plasmacytoma at the time of diagnosis is associated with a poor prognosis. Relapse of the disease in the form of extramedullary plasmacytoma is characterized by a more aggressive course with an overall survival of less than 6 months. Radiation therapy, surgical treatment, and systemic chemotherapy are used as treatment

options, but the results of ones in patients with extramedullary plasmacytoma remain unsatisfactory, and innovative strategies are required.

Keywords: multiple myeloma, plasmocytoma, endovascular treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома на сегодняшний день из разряда неизлечимых заболеваний [1] перешла в разряд хронических. Средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась с 4 до 8 лет [2], такое улучшение общей выживаемости связано с включением в лечение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также с использованием в лечении новых классов препаратов, таких как ингибиторы ангиогенеза (талидомид, леналидомид) и ингибиторов протеасом (бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб) [1, 2]. Тем не менее рецидивы неизбежно наступают у большинства пациентов [1, 3].

Обычно у пациентов с множественной миеломой пролиферация клональных плазматических клеток ограничена костным мозгом. Однако у части пациентов также развивается экстрамедуллярная миелома, характеризующаяся присутствием клональных плазматических клеток за пределами костного мозга [2].

По данным литературных источников, посвященных проблеме множественной миеломы, термин «экстрамедуллярная миелома» может включать в себя понятия, которые представлены в таблице.

Ряд исследователей (Weinstock and Ghobrial, Cyrille Touzeau and Philippe Moreau) предложили ограничить понятие экстрамедуллярной миеломы только экстрамедуллярной болезнью у пациентов с множественной миеломой, исключив костную плазмоцитому, плазмноклеточный лейкоз и солитарную плазмоцитому [2, 7].

Клинические проявления экстрамедуллярной миеломы

Экстрамедуллярная миелома	Определение	Клинические проявления
Костная плазмоцитома	Плазмоцитома развивается из костей, связанных с костным мозгом	Опухолевая масса поражает аксиальный скелет: ребра, позвоночник, череп, грудину, таз
Экстрамедуллярная болезнь	Мягкотканые плазмоцитомы образуются в анатомических участках, отдаленных от костного мозга	В основном поражаются печень, кожа, центральная нервная система, почки, поджелудочная железа
Плазмноклеточный лейкоз	Агрессивный вариант миеломы, характеризующийся присутствием в периферической крови более 20% плазматических клеток	
Солитарная плазмоцитома	Локальная клональная плазмноклеточная инфильтрация без системного поражения	Исследования костного мозга и скелета в норме. Отсутствуют симптомы поражения органов (CRAB symptoms). Локальная терапия – метод выбора

Примечание: CRAB symptoms: гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, поражение костей скелета [2, 4–6].

Clinical entities of Extramedullary Myeloma (EMM)

EMM entities	Definition	Clinical presentation
Bone-related plasmacytomas	Plasmacytomas developed from the bone, arising in continuity with the bone marrow	Tumor masses affecting the axial skeleton: ribs, vertebrae, skull, sternum, pelvis
Extramedullary disease	Soft-tissue plasmacytoma or solitary plasmacytoma infiltration of an anatomical site distant from the bone marrow. Secondary to a hematogenous spread	Mainly affects the liver, skin, central nervous system, pleural effusion, kidneys, lymph nodes, pancreas
Plasma cell leukemia	Aggressive variant of myeloma characterized by the presence of circulating plasma cells (>20%)	
Solitary plasmacytoma	Localized bone or extramedullary infiltration by clonal plasma cells without systemic tumor dissemination	Bone marrow and skeletal survey are both normal. CRAB symptoms are absent. Focal radiotherapy is the treatment of choice

Note: CRAB: hypercalcemia, renal failure, anemia bone lesions.

Диагноз экстрамедуллярной плазмцитомы верифицируется на основании биопсии образования, а также по данным МРТ и/или ПЭТ/КТ всего тела [2].

На момент постановки диагноза множественной миеломы экстрамедуллярная плазмцитома обнаруживается у 6–8% пациентов, однако с увеличением длительности заболевания распространенность экстрамедуллярной плазмцитомы увеличивается, и она обнаруживается у 10–30% пациентов [2].

С точки зрения клинического исхода наличие экстрамедуллярной плазмцитомы на момент постановки диагноза ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Рецидив заболевания в виде экстрамедуллярной плазмцитомы характеризуется более агрессивным течением с длительностью общей выживаемости менее 6 месяцев [2].

Ввиду невысокой частоты развития плазмцитом отсутствуют рандомизированные исследования для определения лучшего подхода к лечению, а имеющиеся данные по небольшому количеству описанных клинических случаев противоречивы [6]. Лучевая терапия – метод выбора при плазмцитомах [1, 6, 8], хотя ее эффективность проверена только в небольших ретроспективных исследованиях [6]. Показано, что эффективность лечения выше у пациентов с поражением мягких тканей [5]. Экстрамедуллярные плазмцитомы головы и шеи рекомендуют лечить только с помощью лучевой терапии, поскольку хирургическая резекция этих опухолей может быть высокоинвазивной и травматичной [6]. Также в литературе описаны варианты лечения экстрамедуллярных плазмцитом с помощью системной химиотерапии [2].

Хирургический метод лечения используется при наличии структурной нестабильности, неврологических осложнений, компрессионных переломов позвонков [8]. В данных ситуациях применяют новейшие методы – чрескожную вертебропластику и чрескожную баллонную кифопластику [1].

Инновационные методы с использованием молекулярной таргетной терапии и иммунной терапии (CAR T-cells) недавно показали многообещающие результаты у ограниченного числа пациентов с рецидивом экстрамедуллярной плазмцитомы [2]. Тем не менее результаты лечения пациентов с экстрамедуллярной плазмцитомой остаются неудовлетворительными, и необходимы новаторские стратегии [2].

Также в литературе не встречаются описания клинических случаев комбинированного (хирургическое + лучевая терапия) лечения плазмцитом.



Описание клинического случая множественной миеломы с плазмочитомой больших размеров

Пациентка, 1955 год рождения, считает себя больной с января 2020 г., когда при дообследовании на рентгене черепа выявлены множественные разновеликие очаги деструкции костной ткани в костях свода черепа, по лабораторным данным – гемоглобин 73 г/л, общий белок 156,5 г/л, альбумин 20,5 г/л, креатинин 200,5 мкмоль/л, IgG 100,94 г/л, λ -легкие цепи 1622 мг/дл, каппа-легкие цепи 17,44 мг/дл, по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга 99,3% клональных плазматических клеток с фенотипом CD40–, CD138+, CD19–, CD56+, $\text{cyt}\lambda$ +, cytIgG + (от региона всех плазматических клеток), на основании чего выставлен диагноз: множественная миелома, диффузно-очаговая форма, IgG/лямбда тип секреции, ISS III.

Назначена специфическая терапия по схеме Vd, проведено 5 курсов. По результатам обследования после курсов химиотерапии диагностирован частичный ответ: гемоглобин 133 г/л, общий белок 73,5 г/л, IgG 17,23 г/л, β 2-микроглобулин 4,46, λ 310,08 мг/дл.

Через три месяца после курса химиотерапии пациентка отмечает появление мягкотканного образования в области левого плечевого сустава. Обратилась на консультацию к врачу-гематологу, была госпитализирована в стационар для дообследования и выполнения биопсии образования. На рентгенограмме левого плечевого сустава костно-травматических изменений в видимых отделах не выявлено, пятнистый остеопороз, утолщение мягких тканей надплечья на уровне акромиального отдела ключицы и головки плечевой кости с наличием интенсивной тени размерами 94 на 40 мм. По данным УЗИ мягких тканей по контуру головки левой плечевой кости мягкотканый компонент 73×49 мм с активной васкуляризацией и множественными мелкими жидкостными включениями до 7 мм в структуре.

По данным гистологического исследования образования диагностирована плазмочитома.

В связи с кровотечением из образования левого плеча пациентка находилась на стационарном лечении в хирургическом (гнойном) отделении, проводилось консервативное лечение.

Через месяц была госпитализирована в гематологическое отделение для выполнения контрольных анализов и решения вопроса о тактике дальнейшей терапии. При объективном осмотре жалобы на общую слабость, одышку при нагрузке, боль в области образования левого плечевого сустава, промокание наложенной на образование повязки серозно-геморрагическим содержимым.

Лабораторные данные при поступлении: общий анализ крови – лейкоциты $7,29 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $3,36 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 106 г/л, тромбоциты $232 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитарная формула в %: нейтрофилы 77, палочкоядерные 9, лимфоциты 9, моноциты 5. Биохимический анализ крови: общий белок 76,8 г/л, общий билирубин 8,7 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л, креатинин 92,4 мкмоль/л, глюкоза 6,58 ммоль/л, АСТ 15 Е/л, АЛТ 15 Е/л, ГГТП 96 Е/л, ЛДГ 189 Е/л, IgM 0,25 г/л, IgG 3,8 г/л, С-реактивный белок 16,4 мг/л, β 2-микроглобулин 6,63 мг/л, цистатин С 1,55 мг/л, к 15,36 мг/дл, λ 654,3 мг/дл, СКФ цистатин С 42,5 мл/мин, калий 3,7 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, хлор 106 ммоль/л.

Выполнена КТ костей и суставов: в области надплечья слева, от надключичной области до передне-наружной поверхности плечевого сустава образование неоднородной плотности (15–30 ед.Н) размером 127×110×45 мм без деструктивных изменений в прилежащих костных структурах. Жидкость в плевральном синусе справа толщиной 22 мм (рис. 1).

Во время выполнения перевязки открылось массивное кровотечение из эрозированных артериальных ветвей, питающих опухоль левого плеча (рис. 2). Кровотечение частично остановлено прижатием салфетки с аминокапроновой кислотой к ране. Пациентка осмотрена хирургом, рекомендовано подготовить пациентку к оперативному вмешательству.

По экстренным показаниям выполнена ангиография с эмболизацией артерий верхних конечностей (рис. 3, 4).

Под местной анестезией (sol. Novocaini 2,0% – 10,0) пункционно в правую бедренную артерию установлен интродьюсер 5F. Катетеры: JR4 F5, Destination 5F (90 см). Выполнено контрастирование левой подключичной артерии, выявлены артериальные ветви, питающие опухоль

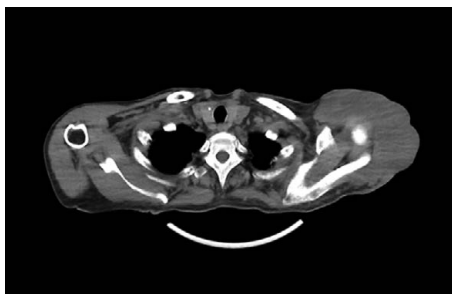


Рис. 1. КТ-картина перед лечением

Fig. 1. CT scan before treatment



Рис. 2. Кровотечение из плазмоцитомы во время перевязки

Fig. 2. Bleeding from the plasmacytoma during surgical dressing



Рис. 3. Ангиография артерий, питающих опухоль

Fig. 3. Arteriography of the arteries feeding the tumor



Рис. 4. Ангиография после эмболизации

Fig. 4. Arteriography with the embolization of the arteries

левого плеча. Выполнена эмболизация – использованы микросферы EmboGold 700–900. При контрольной ангиографии – результат оптимальный. Инструменты удалены. Интродьюсер промыт физиологическим раствором с гепарином, удален, установлен StarClose F6. Кожа над местом пункции ушита одним швом. На область пункции наложена асептическая наклейка. Гемостаз.

При контрольном исследовании общего анализа крови отмечается снижение уровня гемоглобина до 70 г/л, проведена трансфузия эритроцитарной массы.

Через 24 часа после ангиографии выполнена перевязка, данных за продолжающееся кровотечение не выявлено (рис. 5).

В плане дальнейшей терапии было принято решение о проведении лучевой терапии с целью редукции размера опухоли (учитывая отсутствие биохимических признаков прогрессии основного заболевания и наличия активности внекостномозгового поражения – выраженного роста плазмоцитомы в области левого плеча (плазмоцитома подтверждена гистологически), неэффективность проводимой системной



Рис. 5. Перевязка через 24 часа после ангиографии

Fig. 5. Surgical dressing afret 24 hours after arteriography



Рис. 6. Перевязка после 4 сеансов ЛТ, 7-й день после эмболизации

Fig. 6. Surgical dressing after 4 sessions of Radiotherapy, 7th day after embolization



Рис. 7. Перевязка после 8 сеансов ЛТ, 13-й день после эмболизации

Fig. 7. Surgical dressing after 8 sessions of Radiotherapy, 13th day after embolization



Рис. 8. Перевязка после 11 сеансов ЛТ, 18-й день после эмболизации

Fig. 8. Surgical dressing after 11 sessions of Radiotherapy, 18th day after embolization



Рис. 9. Перевязка через 21 день после окончания ЛТ, 39-й день после эмболизации

Fig. 9. Surgical dressing 21 days after the end of Radiotherapy, 39th day after embolization

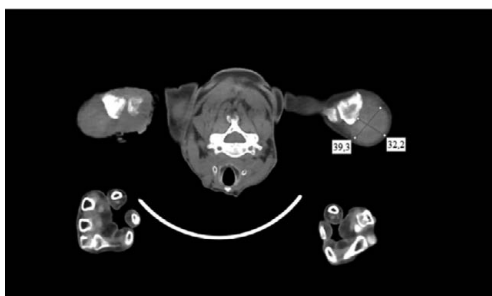


Рис. 10. КТ-картина после эмболизации и лучевой терапии

Fig. 10. Control CT scan after embolization and irradiation therapy

терапии, а также высокий риск, что продолжающийся рост опухоли может привести к рецидиву кровотечения, угрожающего жизни, либо к потере конечности. Пациентке назначен курс телегамматерапии на область левого плеча с переднего поля под углом 10 градусов, РОД 3 Гр, СОД 33 Гр. Интервал между сеансами 24 часа. Всего 11 сеансов.

Спустя 21 день после проведения лучевой терапии выполнено контрольное КТ-исследование левого плечевого сустава: опухоль уменьшилась в размере по сравнению с предыдущим исследованием до 12×39×32 мм (рис. 10).

В ноябре 2020 года проведен 6-й курс специфической терапии по схеме VD.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует успешный случай проведения комбинированной терапии при очень большом размере внекостномозгового образования, позволяющей добиться редукции размера опухоли без увеличения дозы и длительности лучевой терапии.

Применение эндоваскулярных методов лечения плазмоцитом в комбинации с лучевой или цитостатической терапией может быть перспективным направлением современной онкогематологии.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – И.А. Исков; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – М.А. Терентьева, О.Н. Козак. Д.Э. Траханов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kravchenko D.V., Khoduleva S.A., Novik D.K. (2016) *Multiple myeloma. A practical guide for doctors*. Gomel: State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology», 83 p. (in Russian)
2. Cyrille Touzeau and Philippe Moreau (2016) How I treat extramedullary myeloma. *Blood*, vol. 127, no 8.
3. Pieter Sonneveld and Annemiek Broijl. (2016) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 101(4): 396–406.
4. Amulya Prakash, Sindhuja Korem, Sindhura Inkollu, and Patrick Lee. (2020) Multiple Myeloma Relapse as Intracranial Plasmacytoma: A Rare Presentation. *Cureus*, 12(5): e8357.
5. Clinical Hematology, edited by Prof. M.A. Volkova.
6. Suzanne Fanning, Emmanuel Besa. Solitary Plasmacytoma/Updated: Dec 31, 2019.
7. Weinstock M., Ghobrial IM. (2013) Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 54(6):1135–1141.
8. NCCN GuidelinesVersion 4.2021. Multiple Myeloma.

Подана/Submitted: 19.08.2021

Принята/Accepted: 15.10.2021

Контакты/Contacts: gemotol@mail.ru