

УДК 616-006.447-07-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЛАЗМОЦИТОМЫ

В.В.Войцеховский<sup>1</sup>, А.А.Григоренко<sup>1,2</sup>, Т.В.Есенина<sup>3</sup>, С.Н.Рощин<sup>2</sup>, Е.А.Филатова<sup>3</sup>, Н.А.Федорова<sup>3</sup>,  
В.А.Кривуца<sup>1</sup>, Я.Д.Зуева<sup>1</sup>, М.В.Саяпина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

<sup>3</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Демонстрация клинических случаев плазмоцитомы, как солитарной, так и одного из проявлений множественной миеломы (ММ). **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике костной и экстрамедуллярной плазмоцитомы и клинические наблюдения различных вариантов опухоли из личной практики авторов. **Результаты.** Представлены два клинических наблюдения первичной диагностики солитарной плазмоцитомы. В одном случае имела место костная, в другом – экстрамедуллярная опухоль. В обоих наблюдениях в дальнейшем была отмечена генерализация процесса. Также представлены три клинических случая первичной диагностики множественной миеломы, сопровождающейся развитием плазмоцитомы. В двух наблюдениях имело место поражение костного мозга, в одном – множественно-очаговая форма заболевания. В двух ситуациях диагностирован несекретирующий вариант множественной миеломы. Разобраны особенности диагностики и лечения. **Заключение.** В диагностике очаговых форм плазмоцитомы (без поражения костного мозга и секреции) ведущая роль принадлежит гистологическому и иммуногистохимическому исследованию.

*Ключевые слова:* плазмоцитома, диагностика, лечение.

## FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF VARIOUS PLASMACYTOMA OPTIONS

V.V.Voytsekhovskiy<sup>1</sup>, A.A.Grigorenko<sup>1,2</sup>, T.V.Esenina<sup>3</sup>, S.N.Roshchin<sup>2</sup>, E.A.Filatova<sup>3</sup>, N.A.Fedorova<sup>3</sup>,  
V.A.Krivutsa<sup>1</sup>, Ya.D.Zueva<sup>1</sup>, M.V.Sayapina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

<sup>3</sup>Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** Demonstration of clinical cases of plasmacytoma, both solitary and one of the manifestations of multiple myeloma. **Materials and methods.** A brief literature review on the diagnosis of bone and extramedullary plasmacytoma and clinical observations of various tumor options from the personal practice of the authors is presented. **Results.** Two clinical observations of the primary diagnosis of solitary plasmacytoma are presented. In one case, there was a bone

### Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

### Для цитирования:

Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Есенина Т.В., Рощин С.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Кривуца В.А., Зуева Я.Д., Саяпина М.В. Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмоцитомы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.105–119. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

### For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Esenina T.V., Roshchin S.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Krivutsa V.A., Zueva Ya.D., Sayapina M.V. Features of diagnostics and treatment of various plasmacytoma options. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):105–119 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

tumor, in the other – an extramedullary tumor. In both observations, a generalization of the process was subsequently noted. Three clinical cases of primary diagnosis of multiple myeloma accompanied by the development of plasmacytoma are also presented. In two cases, there was a lesion of the bone marrow, in one – a multiple-focal form of the disease. In two situations, a non-secreting variant of multiple myeloma was diagnosed. The features of diagnosis and treatment were analyzed. **Conclusion.** In the diagnosis of focal forms of plasmacytoma (without lesions to the bone marrow and secretion), the leading role belongs to histological and immunohistochemical studies.

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, novel coronavirus infection, clinical symptoms and laboratory parameters of exacerbation, comparative analysis.*

**Множественная миелома (ММ)** – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [2]. В большинстве случаев заболевание регистрируется в старшей возрастной группе (средний возраст на момент диагностики заболевания – 70 лет) [2]. Заболеваемость людей моложе 40 лет не превышает 2% [2]. Последние два десятилетия отмечается рост первичной заболеваемости ММ. По данным отдельных российских центров в 2009 г. было зарегистрировано 2723 пациента с медианой возраста 64 года (1,9 на 100 тыс.), а умерли от ММ и других плазмноклеточных новообразований 1991 больной (1,4 на 100 тыс.) [3]. В 2017 г. в России заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [4]. В США частота встречаемости ММ увеличилась с 0,8 на 100 тыс. в 1949 г. до 6,1 на 100 тыс. в 2011 г., при этом частота смертей от ММ составила 3,4 на 100 тыс. за период с 2006 по 2010 гг. [5].

В последние годы претерпели ряд изменений диагностические критерии ММ и система ее стадирования, что обусловлено появлением новых методов диагностики [2]. Появились новые прогностические системы и факторы, основанные на молекулярно-генетической характеристике пациентов [4]. Использование современных рентгенологических методов диагностики патологии костных структур и костного мозга позволили выявить ряд новых перспективных прогностических критериев [4].

Диагностически значимым критерием ММ считается наличие 10% и более клональных плазматических клеток в костном мозге. Важным дополнительным диагностическим критерием является наличие М-протеина в сыворотке крови и/или моче. Хотя необходимо учитывать тот факт, что при ряде вариантов ММ в костном мозге может быть менее 10% плазматических клеток и встречается несекретирующая форма болезни. Повреждение типичных для ММ органов определяется по уровню кальция сыворотки крови (С), почечной недостаточности (R), анемии (A), наличию литических костных очагов (B), которые формируют так называемый CRAB-синдром. При диагностике очаговых форм ММ помогает гистологическое исследование тканевой

или костной плазмцитом с иммуногистохимическим исследованием [2].

Появление новых групп противомиеломных лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела и др.), совершенствование на их основе программной терапии позволило увеличить выживаемость больных ММ более чем в два раза [3]. Внедрение в широкую клиническую практику аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аутоТСГК) способствовало увеличению безрецидивной и безпрогрессивной выживаемости [6].

Большинство вариантов ММ отличаются выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту [7]. Разработанная ВОЗ классификация плазмноклеточных неоплазий отдельно выделяет такие формы, как солитарная костная плазмцитомы и экстрамедуллярная плазмцитомы [8].

Плазмцитомы – опухоли из плазматических клеток, которая поражает кости и внутренние органы. Заболевание может протекать в солитарной форме при наличии только одного патологического очага, либо в генерализованном варианте, когда в процесс вовлекаются разные системы организма [9]. Плазмцитомы могут быть как самостоятельной нозологической формой, так и симптомом ММ. В настоящее время нет единых критериев, способствующих четкому определению «костной», «внекостной», «экстрамедуллярной» плазмцитомы, «мягкотканного компонента» [9]. Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации способствует более частому обнаружению костной и экстрамедуллярной плазмцитомы у больных ММ. Частота встречаемости плазмцитомы у больных с впервые диагностированной ММ варьирует от 3,5 до 18%, в рецидиве болезни – от 6 до 30% [10–12].

Костная плазмцитомы связана с костями скелета (ребра, позвонки, череп, кости таза), в случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости и опухоль выходит за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [13]. Так опухоли рёбер, вторично поражающие респираторный аппарат или сдавливающие соответствующие зоны лёгочной ткани, могут исходить из любого ребра, обычно разрушая его, при этом они сдавливают находящиеся рядом зоны лёгочной ткани и при традиционной рентгенографии создают рентгенологический эффект «опухоли лёгких»



(рис. 1, 2) [14, 15]. Повсеместное внедрение компьютерной томографии (КТ) позволяет отдифференциро-



Рис. 1. Рентгенограмма в прямой проекции. Больной с диагнозом: Множественная миелома, IIIA стадия. Множественные деструкции ребер. Миеломные «опухоли», исходящие из ребер.

При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируется изолированная экстрамедуллярная плазмоцитома в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью. В патологический процесс вовлекаются любые органы и ткани, наиболее частая локализация поражения – печень, кожа, лимфоузлы, легкие, плевра, почки, поджелудочная железа [10]. На ранних этапах опухолевой прогрессии чаще встречаются экстрамедуллярная плазмоцитома головы и шеи, органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а в рецидиве опухоли – печени и легких с вовлечением плевры [16]. У 5-13% больных диагностируют гепато- и спленомегалию; приблизительно у половины из них увеличение связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов определяет смешанную миеломно-миелоидную или чисто миелоидную трехосновную пролиферацию [7]. Реже поражаются лимфатические узлы [17, 18]. Иногда клональные плазматические клетки инфильтрируют слизистую желудка или в желудке развивается плазмоцитома, проявлениями которой являются боль и кровотечение; редко миеломные плазматические клетки могут инфильтрировать желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочную железу, тонкий и толстый кишечник [9].

Различают солитарную плазмоцитому (до 1%) – единственный очаг опухоли, не сопровождающийся секрецией, и множественно-очаговую форму ММ (15%), при отсутствии диффузного поражения костного мозга по данным стеральной пункции и трепанобиопсии; в этих ситуациях диагноз помогает установить гистологическое исследование «опухоли» с проведением иммуногистохимии. Диагностика диф-

ффузно-очаговой (диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличие костных деструкций на рентгенограммах и/или определяемых пальпаторно) (60%) и диффузной (без костных деструкций и экстрамедуллярных поражений) (24%) формы ММ в большинстве случаев затруднений не представляет [7].



Рис. 2. Рентгенограмма в прямой проекции. Больной с диагнозом: Множественная миелома, синтезирующая IgG, диффузно-очаговая форма, IIIB стадия. «Опухоль» исходящая из 6 ребра справа.

фузно-очаговой (диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличие костных деструкций на рентгенограммах и/или определяемых пальпаторно) (60%) и диффузной (без костных деструкций и экстрамедуллярных поражений) (24%) формы ММ в большинстве случаев затруднений не представляет [7].

Китайские гематологи обследовали 834 больных ММ (1993-2013 гг.) с плазмоцитомой, возникшей при гематогенной диссеминации опухолевых клеток (больные с костной и солитарной плазмоцитомой были исключены из исследования). У 40 из 834 пациентов (4,8%) экстрамедуллярное поражение было отмечено уже в дебюте заболевания, у 28 пациентов (3,4%) – в рецидиве ММ при медиане наблюдения 21 мес. Медиана общей выживаемости в группе без экстрамедуллярных поражений составила 40 мес., в группе больных с плазмоцитомой – только 16,5 мес. [19].

Итальянские гематологи провели исследование, в которое включили 456 пациентов с ММ, диагностированной в период с 2000 по 2010 годы. Медиана общей выживаемости составила 6,4 года при медиане наблюдения 40 мес. Экстрамедуллярный рецидив был зарегистрирован у 93 из 329 больных (28,9%). Экстрамедуллярные поражения были разделены на 2 группы: 1 – с костной плазмоцитомой, 2 – с экстрамедуллярной плазмоцитомой и плазмноклеточным лейкозом. У 34 пациентов (36%) было отмечено развитие костной плазмоцитомы, у 48 больных (52%) – экстрамедуллярной плазмоцитомы и плазмноклеточного лейкоза, у 11 пациентов (12%) диагностировали оба варианта. Частота регистрации плазмоцитомы возрастала в процессе опухолевой прогрессии; после 1 года наблюдения рецидив был зарегистрирован у 5% боль-

ных, после 6 лет наблюдения – у 28,9%. У пациентов без экстрамедуллярного рецидива отмечена более длительная общая выживаемость в сравнении с больными, у которых было зарегистрировано развитие плазмоцитомы (11 и 2 года, соответственно). У пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой и плазмноклеточным лейкозом отмечались более низкие показатели общей выживаемости в сравнении с больными костной плазмоцитомой (1,6 и 2,4 года, соответственно) [20].

Результаты другого итальянского исследования продемонстрировали, что у больных с наличием плазмоцитомы как в дебюте, так и в рецидиве ММ отмечена более низкая выживаемость – общая и без прогрессии. Не обнаружено увеличение частоты экстрамедуллярного рецидива после высокодозной терапии с аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а также после терапии бортезомибом, леналидомидом или талидомидом [21].

В Германии было проведено исследование, посвященное изучению экстрамедуллярных рецидивов ММ. Авторы данной работы учитывали опухоли, не связанные с костной тканью. Из 357 больных ММ у 24 было диагностировано развитие экстрамедуллярного рецидива. У 54% пациентов экстрамедуллярный рецидив был констатирован после 3-х и последующих линий терапии. Частота вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) при развитии экстрамедуллярного рецидива ММ составила 21%. Проведение лечения новыми препаратами, высокодозной терапии и ауто-ТГСК, локальной лучевой терапии и трансплантации аллогенного костного мозга способствовали достижению общего противоопухолевого ответа лишь в 54% случаев. Медиана выживаемости без прогрессии составила 2 мес., а общей выживаемости – 7 мес. Авторы сделали вывод о том, что неблагоприятный прогноз экстрамедуллярных рецидивов не удастся преодолеть даже при проведении интенсивной терапии [22].

Изучение поражения ЦНС у больных ММ показало, что часто внутричерепные новообразования в большинстве случаев распространяются из остеодеструкций костей черепа. Только в 1% случаев у больных ММ диагностировали экстрамедуллярную плазмоцитому с поражением ткани головного мозга и его оболочек. Первичное поражение паренхимы головного мозга без вовлечения костей черепа и оболочек мозга встречалось редко. Общая выживаемость пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой головного мозга (6 мес.) была хуже, чем у больных с костной плазмоцитомой (25 мес.). У пациентов, получивших терапию современными препаратами, отмечены лучшие показатели общей выживаемости в сравнении с больными, которым проводилась стандартная химиотерапия (25 и 8 мес., соответственно). Улучшение выживаемости (общей и без прогрессии) было отмечено в группе пациентов с глубоким противоопухолевым ответом и ауто-ТМГК, в сравнении с больными, которым проводилось только химиотерапевтическое лечение [23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), КТ и ПЭТ, совмещенная с мультисрезовой спиральной КТ позволяют лучше идентифицировать плазмоцитому [21].

**Солитарная плазмоцитома** – плазмноклеточная опухоль, характеризующаяся локальной пролиферацией клональных плазматических клеток без других очагов поражения в костях и мягких тканях, при этом отсутствуют признаки поражения органов и систем, связанные с плазмноклеточной пролиферацией [13]. В настоящее время солитарная плазмоцитома рассматривается как начальная (ранняя) стадия ММ [24, 25]. В соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IMWG) (2014 г.) выделено 2 варианта солитарной плазмоцитомы – без присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге и солитарная плазмоцитома с низким уровнем вовлечения костного мозга (до 10% клональных плазматических клеток) [26]. При постановке диагноза солитарной плазмоцитомы необходимо исключить генерализацию процесса. С этой целью должны быть выполнены следующие диагностические методики: исследование скелета с использованием традиционной рентгенографии, МРТ или КТ; морфологическое исследование пунктата грудины и трепанобиоптата подвздошной кости; исследование сывороточных иммуноглобулинов методом иммунофиксации; определение общего белка, мочевины, креатинина, кальция в сыворотке крови; клинический анализ мочи. Диагноз солитарной плазмоцитомы правомочен только при наличии единичного миеломного очага без признаков генерализации, моноклональной секреции и почечной недостаточности [27]. Солитарная плазмоцитома – довольно редкая патология. Если среднегодовая заболеваемость ММ в странах Европы и в России составляет 1,2-3,2 на 100 тыс. населения, то солитарная плазмоцитома составляет не более 7% от общего количества случаев миеломы [28]. Солитарная плазмоцитома может исходить либо из кости (костная форма), либо из мягких тканей (экстрамедуллярная). При лечении солитарной плазмоцитомы химиотерапия, как правило, не назначается, проводится радикальное хирургическое или/и лучевое лечение. В дальнейшем за больными ведется динамическое наблюдение для исключения генерализации процесса.

Учитывая редкость заболевания, приводим два случая данной патологии из личной практики авторов.

**Пациент III.** 1942 года рождения. В 1995 г. в области верхней трети грудины появилось «опухолевидное» образование, постепенно увеличивающееся в размерах. В марте 1996 г. обратился в областной онкологический диспансер, где была выполнена пункция «опухоли» грудины, которая к тому времени достигла размеров 5×5 см. В пунктате обнаружено большое количество плазматических клеток. На рентгенограмме грудины в области верхней трети выявлена деструк-

ция костной ткани размерами 5×5 см. С подозрением на множественную миелому был переведен в гематологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ). В клиническом анализе крови изменений выявлено не было. Показатели общего белка, кальция, фосфора, креатинина, мочевины в крови также в пределах нормы. Клинический анализ мочи без патологии. Ниже «опухолевого» образования была выполнена стерильная пункция. В миелограмме 1% плазматических клеток. Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости так же не выявило признаков генерализации миеломного процесса. При выполнении рентгенологического исследования и КТ деструкций других плоских костей не обнаружено. Содержание сывороточных иммуноглобулинов не изменено. Таким образом, у больного был один единственный миеломный очаг, без моноклональной секреции – солитарная плазмоцитома верхней трети грудины. Больному был проведен курс лучевой терапии на область верхней трети грудины, после чего плазмоцитома регрессировала. С 1996 г. за больным велось динамическое наблюдение. Ежегодно выполнялись клинические анализы крови и мочи, стерильная пункция, исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов, рентгеновские снимки черепа, ребер, тазовых костей, определялось содержание общего белка, мочевины, креатинина в крови. Данных за генерализацию миеломы не было до 2013 г.

В 2013 г. отметил выраженный болевой синдром в позвоночнике и ребрах. При рентгенологическом исследовании были диагностированы множественные деструкции, характерные для множественной миеломы, в клиническом анализе крови – анемия. При выполнении миелограммы – 35% плазматических клеток. При выполнении иммунологического исследования методом иммунофиксации диагностирована миелома G, в моче свободные легкие цепи иммуноглобулинов. Выставлен диагноз: множественная миелома секретирующая PIGG, IIIA стадия. Проводилось лечение по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), в 2014 г. достигнута частичная ремиссия, которая сохранялась до 2017 г. Так как в то время пациенту было уже более 70 лет, на ауто-ТГСК не направлялся. В 2017 г. рецидив заболевания, лечение получал по протоколам, содержащим ревлимид. Была достигнута вторая частичная ремиссия, сохранявшаяся до 2019 г. Получал лечение по различным протоколам, ремиссии достичь не удалось. В 2020 г. констатирован летальный исход при присоединении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Пациент К.** 1932 года рождения. В 1998 г. в области правой половины шеи появилось опухолевое образование размерами 6×5 см, плотной консистенции. Обратился к терапевту по участку, «опухоль» была расценена как увеличение шейных лимфатических узлов и с подозрением на лимфогранулематоз больной направлен на консультацию к гематологу в областную

консультативную поликлинику. Гематолог, осмотрев пациента, высказал сомнение в том, что «опухоль» представляет собой конгломерат увеличенных шейных лимфоузлов. Было высказано предположение, что имеет место киста шеи или какая-либо опухоль, не связанная с лимфатическими узлами. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование «опухоли» показало, что она не связана с костями и находится в мягких тканях. В отделении челюстно-лицевой хирургии выполнена операция по удалению данного образования. Гистологическое исследование позволило выставить диагноз плазмоцитомы. Больной полностью обследован в плане возможной генерализации процесса. Проведены стерильная пункция и трепанобиопсия подвздошной кости – данных за генерализованное поражение костного мозга нет. В клиническом анализе крови изменений выявлено не было. Содержание сывороточных иммуноглобулинов не изменено. При выполнении рентгенологического исследования и КТ деструкций плоских костей не обнаружено. Клинический анализ мочи без патологии. Показатели общего белка, кальция, фосфора, креатинина, мочевины в крови так же в пределах нормы. Поскольку плазмоцитома при оперативном вмешательстве была полностью удалена, в дальнейшем цитостатическое и лучевое лечение не проводили. За больным велось динамическое наблюдение. Ежегодно выполнялись клинический анализ крови и мочи, стерильная пункция, исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов, рентгеновские снимки черепа, ребер, тазовых костей, определялось содержание общего белка, мочевины, креатинина в крови. С 2001 г. больной перестал появляться на приеме у гематолога, и информации о нем не было до 2005 г.

В июле 2005 г. больной поступил в стационар в тяжелом состоянии. В правой шейной и надключичной области определялось «опухолевидное» образование значительных размеров (рис. 3), визуально определялась опухоль теменной кости справа размерами 8×8 см (рис. 4). Из беседы с пациентом выяснили, что «опухоли» в области шеи и теменной кости появились в 2004 г., но пока они не достигли столь значительных размеров, больной не придавал этому значения. Клинический анализ крови: гемоглобин 67 г/л, эритроциты  $2,5 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $90 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $3,0 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 2%, сегментоядерные 75%, эозинофилы 2%, лимфоциты 18%, моноциты 3%, СОЭ 75 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л, креатинин – 350 мкмоль/л, кальций – 3,2 ммоль/л. В анализе мочи – белок 6 г, при проведении стандартной пробы выпал белок Бенс-Джонса. Повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов не выявлено. На рентгенограммах черепа, ребер – множественные костные деструкции. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование «опухоли» в шейной области справа показало, что она не связана с костями и находится в мягких тканях. Проведена опе-



рациональная биопсия части данного образования. Его гистологическая структура оказалась аналогичной той, что была обнаружена 7 лет назад (плазмоцитомы). Но в стерильном пункциате и трепанобиоптате подвздошной кости повышенного процента плазматических клеток выявлено не было. В данном случае имела место генерализация плазмоцитомы. Больному был выставлен диагноз: Множественная миелома, множественно-очаговая форма, иммунохимический вариант



Рис. 3. Больной К. Плазмоцитома мягких тканей в области шеи и надключичной области справа (пояснения в тексте).

**Плазмоцитома как проявление множественной миеломы.** Наличие экстрамедуллярного поражения осложняет течение ММ, приводя к значимому снижению выживаемости – общей и без прогрессии [21]. Низкие цифры выживаемости на фоне современных терапевтических схем лечения диктуют необходимость разработки более адекватной терапии пациентов с ММ, протекающей с плазмоцитомой [29, 30].

У 45% больных ММ с наличием плазмоцитомы в дебюте заболевания, в рецидиве отмечено дальнейшее развитие экстрамедуллярного поражения [9]. В 72% случаев диагностируется костная плазмоцитома с поражением костей скелета, в 28% наблюдений – экстрамедуллярная плазмоцитома (с поражением дыхательных путей, кожи, ЦНС, печени, лимфоузлов, молочной железы, яичек, желудочно-кишечного тракта) [9]. У больных ММ, протекающей с плазмоцитомой, по сравнению с пациентами без плазмоцитомы чаще диагностируют несекретирующий вариант заболевания, анемию, тромбоцитопению, чаще отмечаются цитогенетические аномалии высокого риска и более высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [9]. Вероятность 5-летней общей выживаемости у больных с наличием плазмоцитомы достоверно ниже, 31% про-

Бенс-Джонса, IIIВ стадия. Осложнение: миеломная нефропатия, хроническая почечная недостаточность. Поражение почек является крайне неблагоприятным прогностическим фактором у больных миеломой. Лечебная тактика, в данной ситуации была значительно ограничена. Стойкого лечебного эффекта не отмечалось. В 2006 г. констатирован летальный исход. Непосредственной причиной смерти явилось прогрессирование почечной недостаточности.



Рис. 4. Больной К. Плазмоцитома, исходящая из теменной кости (пояснения в тексте).

тив 59% у больных без плазмоцитомы в дебюте ММ. Цифры выживаемости без прогрессии в течение 5 лет значительно ниже в группе больных с плазмоцитомой по сравнению с пациентами без плазмоцитомы (21 и 50%, соответственно) [31].

В качестве примера приводим наблюдения из клинической практики авторов.

**Пациент Я.** 1968 года рождения. В декабре 2021 г. оперирован в нейрохирургическом отделении АОКБ по поводу образования теменно-затылочной области размерами 8×6 см. Выполнено гистологическое исследование опухоли с иммуногистохимией №40/22 – плазмоцитома (CD56+, CD138+, CD38+, Ki-67 – 70%) с поражением кости. В миелограмме 26,6% плазматических клеток. Выполнена иммунофиксация белков сыворотки крови от 06.01.2022 г. – М-протеин не выявлен.

Объективный статус при первичном поступлении в гематологическое отделение АОКБ. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Положение активное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски, чистые, геморрагический синдром отсутствует. В области теменно-затылочной области



послеоперационный рубец, состоятельный, отделяемой жидкости нет. Мышечная система развита удовлетворительно. Костно-суставная система: резекционная трепанация черепа в правой теменно-затылочной области в декабре 2021 г. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 77 в минуту. АД 115 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный. Отеков нет. Диурез сохранен.

Клинический анализ крови: гемоглобин 110 г/л, эритроциты  $3,98 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $189 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 77%, моноциты 1%, лимфоциты 14%, эозинофилы 8%, СОЭ 38 мм/ч.

Миелограмма №273: инфильтрация зрелыми формами плазматических клеток 26,6%.

Биохимический анализ крови: АСАТ 19,8 Е/л, АЛАТ 18,4 Е/л, общий белок 62,8 г/л, креатинин 102 мкмоль/л, мочевины 7,5 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, билирубин 8,4-1,9-6,5 мкмоль/л, натрий 141 ммоль/л, калий 4,59 ммоль/л, хлор 103,9 ммоль/л.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1020, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Иммуноглобулины: IgA 0,46 мг/мл, IgG 1,43 мг/мл/мл, IgM 0,28 мг/мл. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке и моче методом иммунофиксации не обнаружены.

МРТ головного мозга. Протокол исследования: участки кистозно-атрофических изменений в правой гемисфере мозжечка. Единичный очаг сосудистого генеза в лобной доле левого полушария головного мозга. Срединные структуры головного мозга расположены обычно. Желудочки мозга не расширены, боковые желудочки симметричны. Признаков нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления не выявлено. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка без особенностей. Параселлярные структуры без особенностей. Дополнительных образований в области мосто-мозжечковых углов не выявлено. Краниовертебральный переход без особенностей.

Околоносовые пазухи не изменены. Пневматизация ячеек сосцевидных отростков височных костей не нарушена. Орбиты не изменены. Послеоперационный костный дефект правой теменной кости; Заключение: Участок кистозно-атрофических изменений в правой гемисфере мозжечка. Единичный очаг сосудистого генеза в лобной доле левого полушария головного мозга. Послеоперационный костный дефект правой теменной кости.

По результатам КТ позвоночника, ребер, тазовых костей остеодеструктивных изменений нет.

Выставлен диагноз: Множественная миелома, IIa стадия, с наличием экстрамедуллярных очагов, плазмоцитомы теменно-затылочной области слева. Состояние после оперативного лечения от 15.12.2022 (резекционная трепанация черепа в правой теменно-

затылочной области с удалением объемного образования оболочек правой теменно-затылочной области головного мозга с экстракраниальным ростом). Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ИБС. Стенокардия напряжения, ФК II.

Пациенту проведено 4 курса химиотерапии по протоколу VRD (бортезомиб/велкейд, ревлид/леналидомид, дексаметазон).

Клинический анализ крови по окончании четырех курсов VRD: гемоглобин 143 г/л, эритроциты  $4,44 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $4,08 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $212 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 36%, моноциты 9%, лимфоциты 51%, эозинофилы 4%, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСТ 14,6 Е/л, АЛТ 18,5 Е/л, общий белок 62,6 г/л, креатинин 98 мкмоль/л, мочевины 7,0 ммоль/л, глюкоза 5,13 ммоль/л, билирубин 19,6-6,5-13,1 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,48 ммоль/л, хлор 107,6 ммоль/л, мочевины 6,9 мг/дл, ЛДГ 155 Е/л, кальций 2,43 ммоль/л, фосфор 1,08 ммоль/л, СКФ 105 мл/мин.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1010, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Миелограмма: плазматических клеток 1,8%.

Таким образом, после четырех курсов терапии по протоколу VRD была достигнута очень хорошая частичная ремиссия заболевания. Пациент проконсультирован в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, планируется выполнение ауто-ТСКГ в этом центре.

**Пациент Р.**, 1957 года рождения. Болевой синдром в позвоночнике беспокоил около 6 мес. Наблюдался и лечился у невролога, терапевта по месту жительства, курсами получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами с кратковременным эффектом. В конце января 2022 г. самостоятельно выполнил МРТ позвоночника – выраженные деструктивные изменения, стенозирующая опухоль на уровне грудного отдела позвоночника. К неврологу, гематологу, онкологу не обращался. 06.02.2022 подскользнулся в бане, упал, подняться не смог, перестал передвигаться. Был доставлен родственниками в ПДО АОКБ. Госпитализирован в гематологическое отделение с целью обследования и лечения. При первичной госпитализации состояние тяжелое, обусловлено выраженным болевым синдромом, неврологическими нарушениями, острой задержкой мочи. Пациент лежал в постели, не двигался, отмечалось нарушение чувствительности ниже пояса, отсутствие движений в правой нижней конечности, снижение чувствительности в обеих нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов (острая задержка мочи, явления пареза кишечника). Был установлен катетер Фолея.

При первичной госпитализации в феврале 2022 г.

Клинический анализ крови: гемоглобин 138 г/л,

эритроциты  $4,73 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $7,45 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $190 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 1%, сегментоядерные 58%, моноциты 7%, лимфоциты 32%, эозинофилы 2%, СОЭ 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ 25,5 Е/л, АЛАТ 23,9 Е/л, общий белок 67,4 г/л, креатинин 77 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л, глюкоза 10,48 ммоль/л, билирубин 14,4-3,5-10,9 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,64 ммоль/л, хлор 103,5 ммоль/л, мочевая кислота 3,7 мг/дл, ЛДГ 180 Е/л. Коагулограмма: фибриноген 4,63 г/л.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1020, белок 0,1 г/л, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Иммуноглобулины: IgA 0,55 мг/мл, IgG 3,15 мг/мл, IgM 0,20 мг/мл.

Общий анализ мочи: белок Бенс-Джонса не выявлен.

Миелограмма №35 от 08.02.2022 г.: плазматические клетки – 17,4%.

Иммунофиксация белковой сыворотки крови: М-градиент 20,4 г/л, легкие цепи каппа.

КТ позвоночника: многочисленные разнокалиберные очаги остеодеструкции в телах шейных, грудных, поясничных позвонков, ребрах, костях таза, с внекостными мягкоткаными компонентами на уровне Th4, Th10-11 с опухолевым стенозом позвоночного канала на уровне Th10-11 (рис. 5).



Рис. 5. Больной Р. КТ. Деструктивные изменения грудных и поясничных позвонков, костей таза (пояснения в тексте).

Выставлен диагноз множественной миеломы. Пациенту проведено 4 курса химиотерапии по протоколу VRD, вводились препараты золедроновой кислоты. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде купирования болевого синдрома, пациент стал вставать с постели, садиться, функция тазовых органов восстановилась, катетер Фолея удален.

Пациент стал передвигаться самостоятельно. Отмечается ограничение движений в грудном, поясничном отделах позвоночника.

Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты  $5,30 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $4,57 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $199 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 1%, сегментоядерные 37%, моноциты 5%, лимфоциты 50%, эозинофилы 5%, базофилы 2%, СОЭ 19 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ 15,1 Е/л, АЛАТ 14,9 Е/л, общий белок 53,4 г/л, креатинин 35 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, глюкоза 11,53 ммоль/л, билирубин 10,3-3,8-6,5 мкмоль/л, натрий 139 ммоль/л, калий 4,29 ммоль/л, хлор 99,9 ммоль/л, мочевая кислота 2,7 мг/дл, ЛДГ 135 Е/л.

Иммунофиксация белковой сыворотки крови, мочи от 03.05.2022: М-градиент сыворотки 2,0 г/л, общий белок мочи 0,294 г/сут.

Миелограмма: в полученном костномозговом пунктате плазматические клетки 0,6%.

Таким образом, после четырех курсов терапии по протоколу VRD была достигнута частичная ремиссия заболевания. Пациент проконсультирован в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, планируется выполнение ауто-ТСКГ в этом центре.

**Пациентка С.** 1949 года рождения. С декабря 2022 г. стали беспокоить боли в грудной клетке, правом плече, правой руке. Обследовалась у невролога в платном центре, получала лечение нестероидными противовоспалительными препаратами – без эффекта. При выполнении традиционной рентгенографии были выявлены очаги деструкции костной ткани (правая плечевая кость, патологический перелом шейки правого плеча, правая лопатка, левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости, грудные позвонки с патологическим компрессионным переломом Th12, ребер), высказано предположение о метастатическом процессе. Была направлена в Амурский областной онкологический диспансер на обследование. При обследовании на КТ были диагностированы множественные деструкции костей (правая плечевая кость, патологическим переломом шейки правого плеча, правая лопатка, левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости, грудные позвонки с патологическим компрессионным переломом Th12, ребер), выполнена трепанационная биопсия деструкции в области правой плечевой кости. При цитологическом исследовании получено заключение – клетки недифференцированной злокачественной опухоли.



При гистологическом исследовании биоптата опухоли проксимального отдела плечевой кости отмечается диффузная пролиферация крупных клеток с морфологией плазмоцитов и признаками клеточной атипии (рис. 6, 7). При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия

CD56, CD38, CD138; негативная реакция с CD20 и высокая пролиферативная активность по Ki-67=95% (рис. 8–12). Заключение: морфологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют плазмоцитоме.

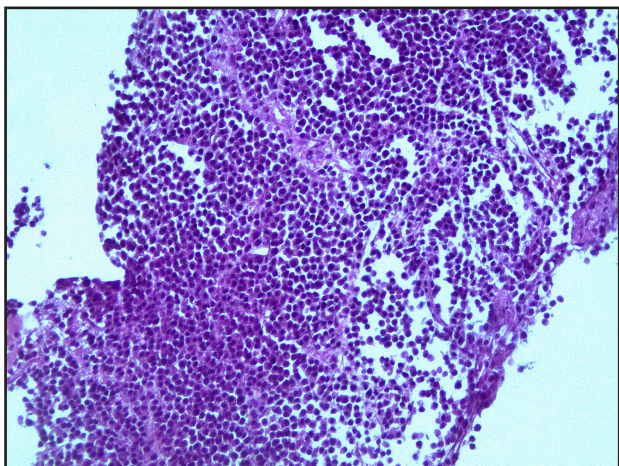


Рис. 6. В биоптате образования проксимального отдела плечевой кости диффузная пролиферация опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 100$ .

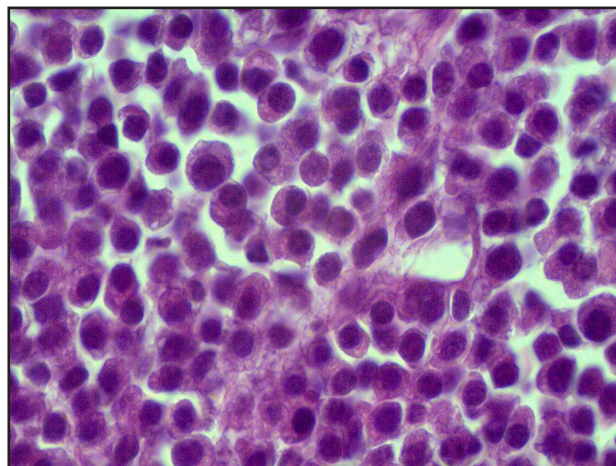


Рис. 7. Опухолевые клетки имеют морфологию плазмоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 1000$ .

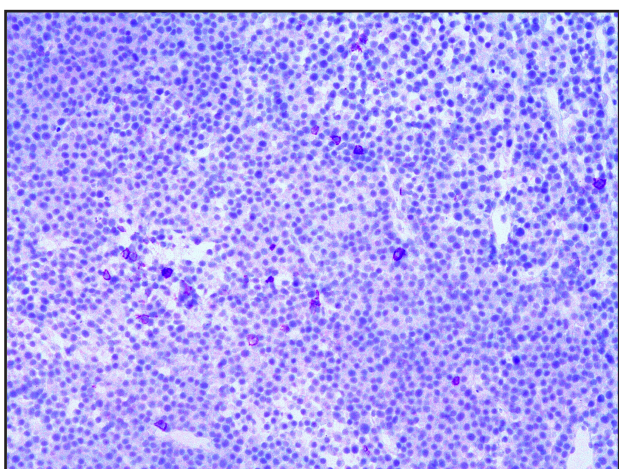


Рис. 8. Плазмоцитома: CD20 – негативная реакция на большинстве опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.  $\times 100$ .

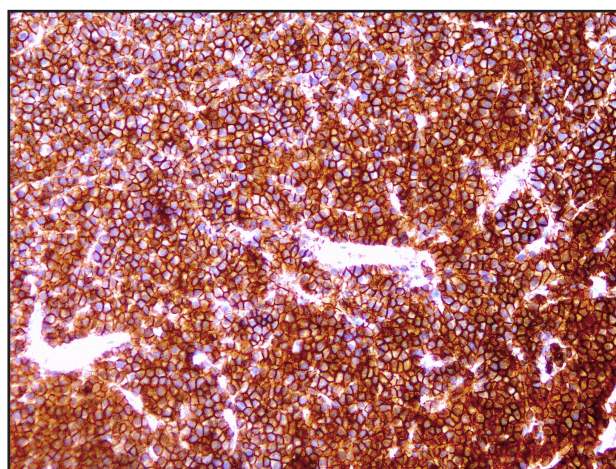


Рис. 9. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD56 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.  $\times 100$ .

Была переведена в гематологическое отделение АОКБ. Состояние средней степени. Тяжесть состояния обусловлена выраженным болевым синдромом в костях. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Походка «цапающая»; ходит, опираясь на трости. Правая рука в вынужденном положении

(прижата к туловищу, на мягкой фиксирующей повязке), функции правой конечности (отведение, приведение) нарушены. Выраженная болезненность при пальпации позвоночника, лопаток, пояснично-крестцовой области.



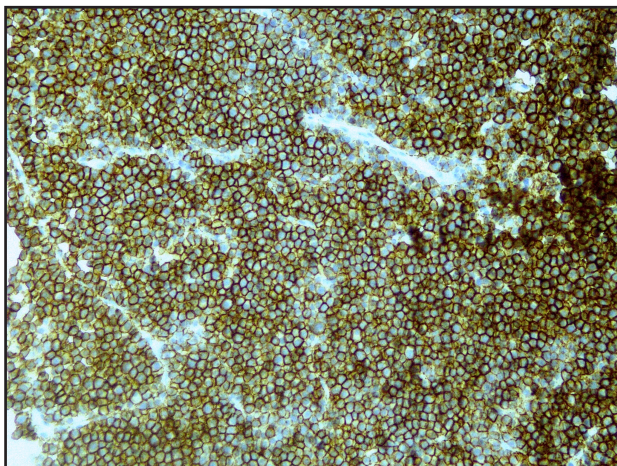


Рис. 10. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD138 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.  $\times 100$ .

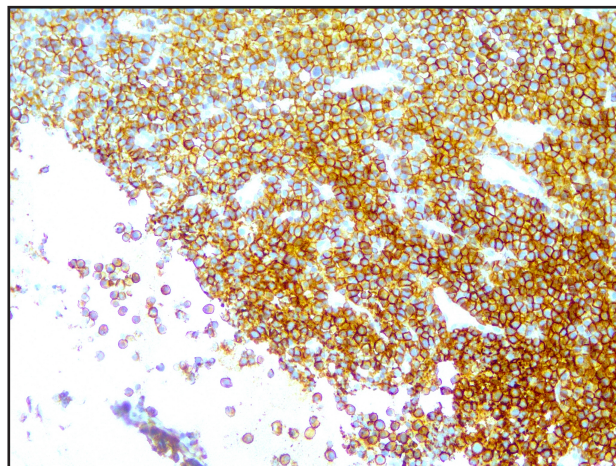


Рис. 11. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD38 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув.  $\times 100$ .

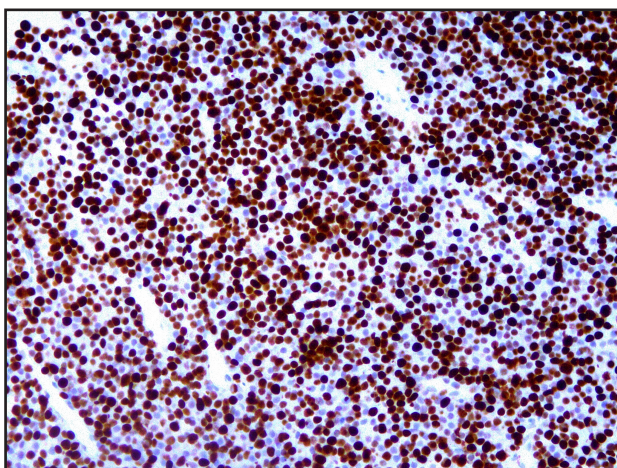


Рис. 12. Плазмоцитома: пролиферативная активность по Ki-67=95%. Иммуногистохимический метод. Ув.  $\times 100$ .

Кожный покров и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, на ощупь сухие, тургор кожи снижен. Геморрагического синдрома нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка цилиндрической формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии звук легочный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в мин. Область сердца визуально не изменена. Видимой пульсации сосудов шеи нет. Границы сердца в пределах нормы. Верхушечный толчок пальпаторно определяется в пятом межреберье. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 84 в мин. Пульс 84 в мин. АД 130 и 80 мм рт. ст.

Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка пальпаторно не определяется. Область почек визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Пастозность голеней, стоп. Дизурических явлений нет. Стул регулярный, без патологических примесей.

Клинический анализ крови: гемоглобин 98 г/л, эритроциты  $3,28 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $180 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 74%, моноциты 6%, лимфоциты 20%, СОЭ 55 мм/ч.

Миелограмма: плазматические клетки 0,6%.

Биохимический анализ крови: АСАТ 12 Е/л, АЛАТ 12 Е/л, общий белок 70 г/л, креатинин 57 мкмоль/л, глюкоза 6,4 ммоль/л, билирубин 11,2-3,5-7,7 мкмоль/л, кальций 1,98 ммоль/л.

Клинический анализ мочи без патологии.

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации не обнаружены.

Выставлен диагноз: Множественная миелома, IIIA стадия, впервые выявленная, множественно-очаговая форма, с остеодеструктивным процессом в костях правой плечевой кости, патологическим переломом шейки правого плеча, правой лопатки, множественным поражением грудных позвонков с патологическим компрессионным переломом Th12, множественным поражением ребер, костей таза (левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости).

Начат курс химиотерапии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон).

### Закключение

Приведенные случаи плазмоцитомы, костной и экстрамедуллярной, солитарной и как проявление множественной миеломы, могут представлять интерес для врачей многих специальностей, поскольку плазмоцитома может локализоваться в любом анатомическом органе, и при отсутствии генерализации процесса и моноклональной секреции создавать значительные трудности в дифференциальной диагностике с другими опухолями. Важная роль в диагностике данной патологии принадлежит опытному морфологу, который



должен дать четкую характеристику опухоли по данным гистологического и иммуногистохимического исследования материала после операционной биопсии.

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### **Funding Sources**

This study was not sponsored

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М., 2018. С.213–241. EDN: YNNVSH. ISBN: 978-5-4465-1990-3.
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №4. С.6–28. EDN: FTMMEF. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
3. Гематология: Национальное руководство / под ред О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. ISBN: 978-5-9704-3327-0.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. К.А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. 250 с. ISBN: 978-5-85502-243-8. URL: [https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika\\_zabol\\_2017.pdf](https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf)
5. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. New York: Springer, 2014. 311 p. ISBN: 978-1-4614-8520-9. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8520-9>
6. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Волошин С.В., Четкин А.В., Мартынкевич И.С., Бубнова Л.Н., Ругаль В.И., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Розанова О.Е., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Шмидт А.В., Семенова Н.Ю., Гарифуллин А.Д. Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению множественной миеломы: методические рекомендации. СПб: ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 2015. 69 с. URL: <http://www.bloodscience.ru/pdf/mieloma.pdf>
7. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. С.151–184. ISBN: 5-88107-046-1.
8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016. Vol.127, Iss.20. P.2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
9. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмочитомой // Онкогематология. 2018. Т.13, №2. С.73–81. EDN: XTESMH. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81>
10. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma // Leuk. Lymphoma. 2013. Vol.54, Iss.6. P.1135–1141. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.740562>
11. Wu P., Davies F.E., Boyd K., Thomas K., Dines S., Saso R.M., Potter M.N., Ethell M.E., Shaw B.E., Morgan G.J. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma // Leuk. Lymphoma. 2009. Vol.50, Iss.2. P.230–235. <https://doi.org/10.1080/10428190802657751>
12. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., Paba-Prada C., Warren D., Maglio M.E., Schlossman R., Munshi N.C., Raje N., Weller E., Anderson K.C., Mitsiades C.S., Richardson P.G. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations // Br. J. Haematol. 2015. Vol.169, Iss.6. P.843–850. <https://doi.org/10.1111/bjh.13382>
13. Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Птушкин В.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Солитарная (экстрamedулярная) плазмочитома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №1. С.7–15. EDN: CNNAGQ. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200048>
14. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск: АГМА, 2012. 139 с. URL: [https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya\\_mieloma,\\_sovremennye\\_printsipy\\_diagnostiki\\_i\\_lecheniya.pdf](https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya_mieloma,_sovremennye_printsipy_diagnostiki_i_lecheniya.pdf)
15. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 165 с. EDN: VVQBFA. ISBN: 978-5-9642-0418-3.
16. Weinstock M., Aljawai Y., Morgan E.A., Laubach J., Gannon M., Roccaro A.M., Varga C., Mitsiades C.S., Paba-

Prada C., Schlossman R., Munshi N., Anderson K.C., Richardson P.P., Weller E., Ghobrial I.M. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol.169, Iss.6. P.851–858. <https://doi.org/10.1111/bjh.13383>

17. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И., Тупицын Н.Н., Ковригина А.М., Варламова Е.Ю., Кондратьева Т.Т., Смирнова Е.А., Шолохова Е.П., Павловская А.И.. Первичная плазмацитома лимфатических узлов // *Гематология и трансфузиология.* 2006. Т.51, №5. С.3–8. EDN: IAUBTV.

18. Lim Y.H., Park S.K., Oh H.S., Choi J.H., Ahn M.J., Lee Y.Y., Kim I.S. A case of primary plasmacytoma of lymph nodes // *Korean J. Intern. Med.* 2005. Vol.20, Iss.2. P.183–186. <https://doi.org/10.3904/kjim.2005.20.2.183>

19. 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. Vol.15, Iss.5. P.286–291. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.013>

20. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M., Cartia C.S., Cazzola M., Corso A. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread // *Ann. Hematol.* 2017. Vol.96, Iss.1. P.73–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2847-z>

21. Varettoni M., Corso A., Pica G., Mangiacavalli S., Pascutto C., Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients // *Ann. Oncol.* 2010. Vol.21, Iss.2. P.325–330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>

22. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., Haralambieva E., Maeder U., Einsele H., Knop S. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases // *Ann. Hematol.* 2012. Vol.91, Iss.7. P.1031–1037. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1414-5>

23. Gozzetti A., Cerase A., Lotti F., Rossi D., Palumbo A., Petrucci M.T., Patriarca F., Nozzoli C., Cavo M., Offidani M., Floridia M., Berretta S., Vallone R., Musto P., Lauria F.; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Myeloma Working Party; Marchini E., Fabbri A., Oliva S., Zamagni E., Sapienza F.G., Ballanti S., Mele G., Galli M., Pirrotta M.T., Di Raimondo F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients // *Cancer.* 2012. Vol.118, Iss.6. P.1574–1584. <https://doi.org/10.1002/cncr.26447>

24. Kumar S., Fonseca R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Lust J.A., Wellik L., Witzig T.E., Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R., Rajkumar S.V. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma // *Blood.* 2003. Vol.101, Iss.5. P.1715–1717. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2441>

25. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood.* 2008. Vol.111, Iss.5. P.2516–2520. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>

26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* 2014. Vol.15, Iss.12. P.538–548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

27. Pahor A.L. Plasmacytoma of the larynx // *J. Laryngol. Otol.* 1978. Vol.92, Iss.3. P.223–232. <https://doi.org/10.1017/s0022215100085261>

28. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб: Диалект, 2004. 446 с.

29. Семочкин С.В. Множественная миелома // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2020. Т.13, №1. С.1–24. EDN: FRRUZU.

30. Семочкин С.В. Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (интервью) // *Онкогематология.* 2022. Т.17, №1. С.43–52. EDN: TDUJRJ. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52>

31. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A., Szymonifka J., Nair B., Hoering A., Alsayed Y., Waheed S., Haider S., Restrepo A., Van Rhee F., Crowley J., Barlogie B. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents // *Haematologica.* 2012. Vol.97, Iss.11. P.1761–1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>

## REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. [Multiple myeloma. In: Poddubnoy I.V., Savchenko V.G., editors. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases]. Moscow; 2018: 213–241 (in Russian). ISBN: 978-5-4465-1990-3

2. Mendeleeva LP, Votyakova OM, Rekhtina IG, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Grivtsova LI, Falaleeva NA, Baikov VV, Kovrigina AM, Nevolskikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Multiple myeloma]. *Journal of Modern Oncology* 2021; 22(4):6–28 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>

3. Rukavitsin O.A., editor. [Hematology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN:

978-5-9704-3327-0.

4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2018 (in Russian). ISBN: 978-5-85502-243-8. Available at: [https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika\\_zabol\\_2017.pdf](https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf)

5. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. New York: Springer; 2014. ISBN: 978-1-4614-8520-9. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8520-9>

6. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S., Voloshin S.V., Chechetkin A.V., Martynkevich I.S., Bubnova L.N., Rugal' VI., Glazanova T.V., Pavlova I.E., Rozanova O.E., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Schmidt A.V., Semanova N.Yu., Garifullin A.D. [Traditional and New Approaches to Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Multiple Myeloma]. St. Petersburg; 2015 (in Russian). Available at: <http://www.bloodscience.ru/pdf/mieloma.pdf>

7. Andreeva N.E., Balakireva T.V. [Paraproteinemic hemoblastosis. In: Vorobyev A.I., editor. Guide to Hematology (Vol.2)]. Moscow: N'yudiamed; 2003:151–184 (in Russian). ISBN: 5-88107-046-1.

8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

9. Firsova M.V., Mendeleva L.P., Kovrigina A.M., Deyneko N.I., Soloviev M.V., Gemdzhyan E.G., Savchenko V.G. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. *Oncohematology* 2018; 13(2):73–81 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81>

10. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(6):1135–1141. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.740562>

11. Wu P., Davies F.E., Boyd K., Thomas K., Dines S., Saso R.M., Potter M.N., Ethell M.E., Shaw B.E., Morgan G.J. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50(2):230–235. <https://doi.org/10.1080/10428190802657751>

12. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., Paba-Prada C., Warren D., Maglio M.E., Schlossman R., Munshi N.C., Raje N., Weller E., Anderson K.C., Mitsiades C.S., Richardson P.G. 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):843–850. <https://doi.org/10.1111/bjh.13382>

13. Falaleeva NA, Terekhova AI, Ptushkin VV, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Solitary (extramedullary) plasmacytoma. Clinical recommendations]. *Journal of Modern Oncology* 2020; 22(1):7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200048>

14. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Gonorov N.D. [Multiple myeloma. Modern principles of diagnosis and treatment]. Blagoveshchensk: AGMA; 2012 (in Russian). Available at: [https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya\\_mieloma,\\_sovremennye\\_printsipy\\_diagnostiki\\_i\\_lecheniya.pdf](https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya_mieloma,_sovremennye_printsipy_diagnostiki_i_lecheniya.pdf)

15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshchensk: DalGAU; 2019. ISBN: 978-5-9642-0418-3.

16. Weinstock M., Aljawai Y., Morgan E.A., Laubach J., Gannon M., Roccaro A.M., Varga C., Mitsiades C.S., Paba-Prada C., Schlossman R., Munshi N., Anderson K.C., Richardson P.P., Weller E., Ghobrial I.M. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(6):851–858. <https://doi.org/10.1111/bjh.13383>

17. Gorodetsky V.R., Probatova N.A., Vasilyev V.I., Tupitsyn N.N., Kovrigina A.M., Varlamova E. Yu., Konratyeva T.T., Smirnova E.A., Sholokhova E.N., Pavlovskaya A.I. [Primary plasmacytoma of the lymph nodes]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2006; 51(5):3–8 (in Russian).

18. Lim Y.H., Park S.K., Oh H.S., Choi J.H., Ahn M.J., Lee Y.Y., Kim I.S. A case of primary plasmacytoma of lymph nodes. *Korean J. Intern. Med.* 2005; 20(2):183–186. <https://doi.org/10.3904/kjim.2005.20.2.183>

19. 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):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.013>

20. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M., Cartia C.S., Cazzola M., Corso A. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann. Hematol.* 2017; 96(1):73–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2847-z>

21. Varettoni M., Corso A., Pica G., Mangiacavalli S., Pascutto C., Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21(2):325–330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>

22. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., Haralambieva E., Maeder U., Einsele H., Knop S. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann. Hematol.* 2012; 91(7):1031–1037.



<https://doi.org/10.1007/s00277-012-1414-5>

23. Gozzetti A., Cerase A., Lotti F., Rossi D., Palumbo A., Petrucci M.T., Patriarca F., Nozzoli C., Cavo M., Offidani M., Floridia M., Berretta S., Vallone R., Musto P., Lauria F.; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Myeloma Working Party; Marchini E., Fabbri A., Oliva S., Zamagni E., Sapienza F.G., Ballanti S., Mele G., Galli M., Pirrotta M.T., Di Raimondo F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer* 2012; 118(6):1574–1584. <https://doi.org/10.1002/cncr.26447>

24. Kumar S., Fonseca R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Lust J.A., Wellik L., Witzig T.E., Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R., Rajkumar S.V. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003; 101(5):1715–1717. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2441>

25. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516–2520. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>

26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S., Sezer O., Kristinsson S.Y., Caers J., Usmani S.Z., Lahuerta J.J., Johnsen H.E., Beksac M., Cavo M., Goldschmidt H., Terpos E., Kyle R.A., Anderson K.C., Durie B.G., Miguel J.F. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12):e538–548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

27. Pahor A.L. Plasmacytoma of the larynx. *J. Laryngol. Otol.* 1978; 92(3):223–232. <https://doi.org/10.1017/s0022215100085261>

28. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. [Multiple myeloma]. St. Petersburg: Dialekt; 2004 (in Russian).

29. Semochkin S.V. [Multiple myeloma]. *Clinical Oncohematology* 2020; 13(1):1–24 (in Russian).

30. Semochkin S.V. [Advances and perspective of the immunotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma (interview)]. *Oncohematology* 2022; 17(1):43–52 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52>

31. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A., Szymonifka J., Nair B., Hoering A., Alsayed Y., Waheed S., Haider S., Restrepo A., Van Rhee F, Crowley J., Barlogie B. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012; 97(11):1761–1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>

---

#### Информация об авторах:

**Валерий Владимирович Войцеховский**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

**Алексей Александрович Григоренко**, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

**Татьяна Владимировна Есенина**, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

**Сергей Николаевич Рошин**, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

**Екатерина Александровна Филатова**, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

---

#### Author information:

**Valeriy V. Voytsekhovskiy**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

**Aleksey A. Grigorenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

**Tatiana V. Esenina**, MD, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: gematology@bk.ru

**Sergey N. Roshchin**, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

**Ekaterina A. Filatova**, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru



**Наталья Анатольевна Федорова**, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Natalia A. Fedorova**, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia\_fedorova04@mail.ru

**Вера Александровна Кривуца**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: VK\_5\_05@mail.ru

**Vera A. Krivutsa**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: VK\_5\_05@mail.ru

**Яна Дмитриевна Зуева**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: belochka24089@gmail.com

**Yana D. Zueva**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: belochka24089@gmail.com

**Мария Владиславовна Саяпина**, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

**Maria V. Sayapina**, 6<sup>th</sup> year student, Amur State Medical Academy; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

*Поступила 21.04.2023  
Принята к печати 12.05.2023*

*Received April 21, 2023  
Accepted May 12, 2023*