

Захарова М.Н.<sup>1</sup>, Коробкин А.В.<sup>1</sup>, Киселева М.О.<sup>1</sup>, Маркова Ю.А.<sup>1</sup>, Любченко М.А.<sup>1</sup>, Коробицына О.В.<sup>1,2</sup>, Ударцева А.А.<sup>1</sup>, Фаризова К.О.<sup>1</sup>, Фоминых Т.Л.<sup>1</sup>, Симонова Н.А.<sup>1</sup>, Гончарова С.Н.<sup>1</sup>, Султанова И.И.<sup>2</sup>, Коробкин Е.А.<sup>2</sup> DOI 10.25694/URMJ.2019.13.33

## Особенности течения и эффективность терапии множественной миеломы у пациентов моложе 40 лет, проходящих лечение в Челябинской областной клинической больнице

1 — ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, 2 — ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск

Zakharova M.N., Korobkin A.V., Kiseleva M.O., Markova J.A., Lubchenko M.A., Korobitsyna O.V., Ydartseva A.A., Farizova K.O., Fominykh T.L., Simonova N.A., Goncharova S.N., Sultanova I.I., Korobkin E.A.

## Features of multiple myeloma and the efficiency of treatment in patients under 40 years old who received treatment at Chelyabinsk Regional Clinical Hospital

### Резюме

Множественная миелома является гемобластозом, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки. Медиана возраста пациентов составляет 70 лет, пациенты моложе 40 лет составляют 2%. На основании изучения 16 историй болезни пациентов с множественной миеломой в возрасте моложе 40 лет, получивших лечение в Челябинской областной клинической больнице за последние 5 лет, авторы показали, что клинические проявления у молодых пациентов не отличаются от таковых у пожилых, однако особенностью клинической картины этих пациентов является высокая частота (68%) экстрамедуллярных плазмоцитом. Эффективность первой линии терапии по данным исследования составляет 69% (общий ответ), второй - менее 50%. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в течение года составляет 38%, общая 5 летняя выживаемость (ОВ) - 40%, медиана ОВ - 62 месяца.

**Ключевые слова:** множественная миелома; пациенты моложе 40 лет; экстрамедуллярные плазмоцитомы; эффективность лечения

### Summary

Multiple myeloma is a blood cancer characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells. The median age at diagnosis is 70 years, cases among patients under 40 years old are 2%. Based on experience gained in 16 patients under 40 years old with multiple myeloma, who received treatment at Chelyabinsk Regional Clinical Hospital during last 5 years the authors came to the conclusion that there is no difference between young and elderly patients on the presentation of the disease although young patients have the extramedullary component very often (68%). The efficiency of initial therapy is 69% (overall response), of second one - less than 50%. Relapse-free 1 year survival (RFS) is 38%, overall 5 year survival (OS) - 40%. Median overall survival - 62 months.

**Key words:** multiple myeloma; patients under 40 years old; extramedullary component; the efficiency of treatment

### Введение

Множественная миелома (ММ) - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопозитических опухолей [1]. Медиана возраста

пациентов с множественной миеломой составляет 70 лет. Пациенты в возрасте моложе 40 лет составляют 2% от всех больных, а в возрасте моложе 30 лет - менее 0,3% [2].

Клинические и биологические признаки ММ молодых чаще всего идентичны таковым у пожилых пациентов. Хотя в некоторых исследованиях сообщается о

клинических особенностях течения ММ у молодых. Так, Usha и соавт., проводя клиническое наблюдение 178 пациентов с ММ, у 14 молодых (< 40 лет) выявили некоторые особенности течения болезни. У всех пациентов была анемия, у 60% из них наблюдались боли в спине, костях таза, слабость. У 10 из 14 был выявлен парапротеин G, протеинурия Бенс-Джонса выявляется у молодых пациентов крайне редко [3]. По данным Blade и соавт. хроническая болезнь почек (ХБП) и гиперкальциемия выявлена у 20-30% молодых пациентов, а деструкции костей у 60% [4]. Во многих исследованиях отмечается наличие экстрамедуллярных плазмочитом у молодых.

Стандартом лечения молодых является аутотрансплантация костного мозга (аутоТКМ) после проведения 3-4 курсов индукции ремиссии, включающих бортезомиб, леналидомид. Эффективность терапии ММ у молодых разными исследователями оценивается по-разному. Так, Blade с соавт. описывает медиану общей выживаемости у молодых равную 54 месяцам [4]. А анализ, проведенный Международной группой по изучению миеломы (IMWG), показал медиану выживаемости пациентов с ММ моложе 50 лет на 18 месяцев больше, чем пациентов старше 50 лет (5,2 года против 3,7 лет) [5].

В некоторых исследованиях установлено, что молодые пациенты имеют часто агрессивное течение болезни, сопровождающееся редкими клиническими проявлениями, что вызывает позднюю диагностику заболевания и, в связи с этим, тяжелые осложнения [6]. Caitlin L. Costello с соавт. в своем исследовании 236 пациентов в возрасте моложе 40 лет показали, что молодые пациенты, как правило, имели факторы плохого прогноза и продвинутые стадии заболевания. Несмотря на применение новых препаратов, медиана ОВ молодых пациентов оказалась на 18 месяцев меньше таковой у пожилых пациентов.

Таким образом, данные разных исследований о наличии особенностей течения и эффективности лечения ММ молодых отличаются друг от друга. Задачами нашего исследования стало уточнить, есть ли какие либо особенности течения миеломы у наших молодых пациентов, какова эффективность их лечения, какова БРВ и ОВ.

## Материалы и методы

Для изучения особенностей течения ММ у молодых нами были проанализированы истории болезни пациентов в возрасте моложе 40 лет, которые проходили лечение по поводу этого заболевания в гематологическом отделении Челябинской областной клинической больницы в течение последних 5 лет. Для определения БРВ и ОВ применялось построение кривых дожития по методу Каплана Мейера.

## Результаты и обсуждение

Всего были проанализированы истории болезни 16 пациентов с ММ в возрасте моложе 40 лет, один пациент был моложе 30 лет (29 лет на момент диагностики). Из 16 пациентов – 10 женщины, 6 мужчины. Средний возраст составил 36 лет.

У 9 пациентов была диагностирована миелома с се-

крецией парапротеина G, у 4- парапротеина Бенс-Джонса, у 2 – парапротеина А, у одной пациентки миелома с секрцией парапротеина D лямбда. У 12 пациентов при ИФ белков сыворотки выявлен моноклональный парапротеин в количестве от 10 до 89 г\л (в среднем 40 г\л), у 4х секрции парапротеина в сыворотке не выявлено, выявлен белок Бенс-Джонса в моче.

По международной системе стадирования (ISS), основанной на важном прогностическом значении сочетания бета 2 микроглобулина и альбумина сыворотки крови, у 1 пациента на момент диагностики выявлена первая стадия, у 8 - II, у 2 - III. У 5 пациентов стадирование по шкале ISS не было проведено.

Клиническая картина. 14 (87%) пациентов в дебюте заболевания имели деструкции костей с болевым синдромом, у 11 (68%!) выявлены экстрамедуллярные плазмочитомы различной локализации (головной мозг, мягкие ткани лица, средостение, брюшная полость, паравертебральные ткани) с различной симптоматикой. По данным лабораторных исследований анемия выявлена у 10 (62%) пациентов, при этом у 6 пациентов анемия была легкой степени тяжести, у 4 тяжелая, требующая заместительной терапии. Нарушения функции почек выявлены у 5 (31%) больных: у 3 выявлена ХБП С3А-Б, у одного – С4, у одной пациентки С5 (без необходимости гемодиализа). Протеинурия выявлена у 10 (62%) пациентов, причем значимая (более 1г\24 часа) – у 7.

У 10 пациентов диагноз установлен на основании получения более 10% плазматических клеток в пунктате костного мозга – от 15 до 69%, в среднем 38%. У остальных пациентов диагноз установлен по данным гистологического исследования биопсии мягкотканых образований или пораженных костей.

Лечение. В период индукции ремиссии у 14 пациентов использованы бортезомиб содержащие курсы (VCD, PAD), у 2 схемы VAD. Для оценки эффективности терапии использовались единые критерии ответа на терапию ММ, разработанные IMWG в 2016г [7]. Полная ремиссия (CR) достигнута у 5 пациентов, что составило 31,5%, у 5 (31,5%) – была достигнута частичная ремиссия (PR), у одной пациентки (6%) - стабилизация заболевания (SD). Таким образом, общий ответ составил 69%. Трех пациентам после достижения ремиссии выполнена аутоТКМ. Ответа не получено, то есть, констатирована первичная резистентность у 5 пациентов (31%).

Длительность ремиссии составила в среднем 20 месяцев. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов в течение года составила 38%, данные представлены на графике 1.

Интересно было бы сравнить эти данные с аналогичными у группы пожилых пациентов, но в нашем исследовании таких данных нет.

Рецидив развился у 7 пациентов, что составило 70% от всех пациентов, достигших ремиссии. Терапия второй линии, которая проводилась пациентам с рецидивами, а также пациентом с первичной химиорезистентностью, включала бортезомиб, леналидомид, бендамустин, пациентам с мягкоткаными образованиями проводились схе-

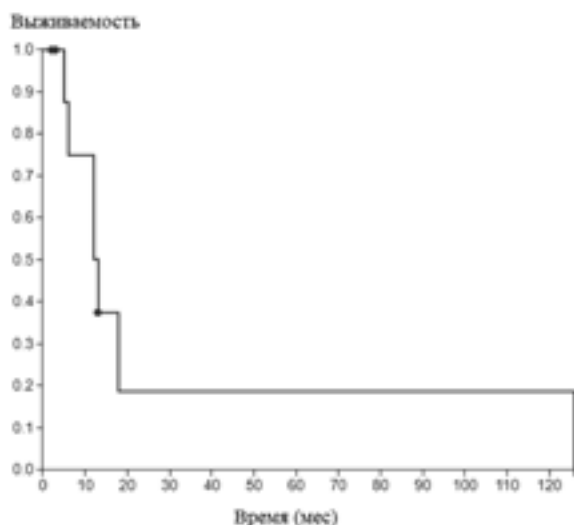


График 1. Безрецидивная выживаемость

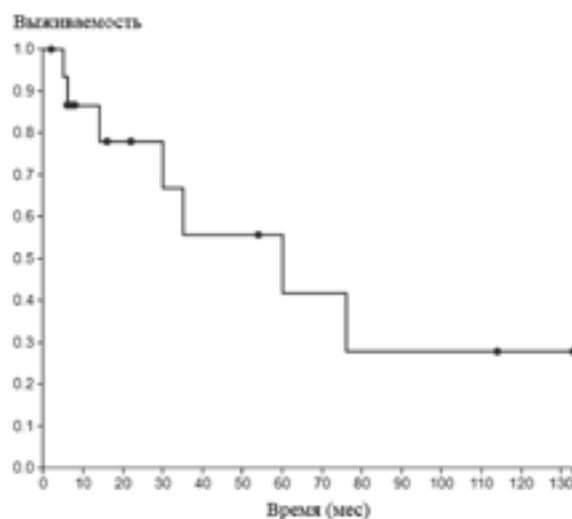


График 2. Общая выживаемость

мы терапии CHOP-CHOD. Одной пациентке с миеломой Д после достижения ремиссии выполнена аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ).

Из 7 пациентов с рецидивами у 2 на фоне терапии была получена вторая ремиссия. Одна пациентка находится в процессе лечения. У 4 пациентов ремиссии не получено. Таким образом, общий ответ на вторую линию терапии составляет менее 50%.

7 пациентов погибли в сроки от 6 до 72 месяцев от момента установления диагноза, в среднем через 32 месяца. 2 пациентов погибли от инфекционных осложнений (сепсис, пневмония), 5 от прогрессии ММ, у одной пациентки из них диагностирована трансформация в острый плазмоклеточный лейкоз.

Общая 5 летняя выживаемость в группе пациентов составила 40%, она представлена на графике 2. Медиана общей выживаемости в группе составила – 62 месяца, что сопоставимо с данными других исследований.

## Выводы

1. ММ является опухолевым заболеванием преимущественно лиц пожилого возраста, однако нередко она диагностируется у пациентов моложе 40, и даже 30 лет.

2. Клинические проявления у молодых пациентов не отличаются от таковых у пожилых, однако обращает внимание большая частота (68%) экстрамедуллярных плазмцитом у молодых.

3. Эффективность первой линии терапии молодых пациентов составила 69% (общий ответ), второй линии менее 50%.

4. БРВ в течение года составила 38%, общая 5 летняя выживаемость - 40%. Медиана ОВ в группе составила 62 месяца.

Для сравнения особенностей течения, эффективности терапии молодых и пожилых пациентов необходимо проведение дополнительного исследования двух групп пациентов разных возрастных категорий. ■

*Захарова М.Н., Коробкин А.В., Киселева М.О., Маркова Ю.А., Любченко М.А., Коробицына О.В., Ударцева А.А., Фаризова К.О., Фоминых Т.Л., Симонова Н.А., Гончарова С.Н., Султанова И.И., Коробкин Е.А., «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Челябинск*

## Литература:

1. Поддубная И.В., Савченко В.Г., ред. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифопролиферативных заболеваний. М.; 2018. 213-241.
2. Blade J., Kyle RA., Greipp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol.* 1996; 93: 345-51.
3. Usha, Agarwal N, Kumar P, Rai M, Singh RG, Seth M, Saraf SK. Myeloma in young age. *Indian J Pathol Microbiol.* 2005; 314-7.
4. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years: report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1463-1468.
5. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2008; 111 (8): 4039-4047.
6. Caitlin L. Costello. Multiple Myeloma In Patients Under 40 Years Old Is Associated With High-Risk Features and Worse Outcomes. *Blood.* 2013; 122: 5359.
7. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии, М.; 2018. 405-496.