

## Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмоцитомой

М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, А.М. Ковригина, Н.Л. Дейнеко, М.В. Соловьев,  
Э.Г. Гемджян, В.Г. Савченко

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

Контакты: Майя Валерьевна Фирсова [firs-maia@yandex.ru](mailto:firs-maia@yandex.ru)

**Цель исследования.** Изучение гистологического строения опухолевого субстрата костного мозга (КМ) и плазмоцитомы у больных множественной миеломой (ММ).

**Материалы и методы.** В исследование включено 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. В дебюте заболевания плазмоцитомы была диагностирована у 21 больного: костная, ассоциированная с костями скелета — у 14 больных, экстрамедуллярная, формирующаяся в различных органах, не связанных с костной тканью, — у 7 пациентов. Всем больным была выполнена трепанобиопсия КМ и биопсия плазмоцитомы с последующим гистологическим исследованием. Просмотр гистологических препаратов КМ и плазмоцитомы осуществлен с использованием микроскопа LEICA DM4000B. При статистическом анализе данных использован частотный анализ (таблицы сопряженности, критерий Фишера — Фримана).

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что у больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой морфологический вариант КМ статистически значимо отличался от такового у больных ММ с костной плазмоцитомой и без плазмоцитомы. В результате проведенного анализа стала очевидной взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедуллярной плазмоцитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедуллярной плазмоцитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмоцитомы.

**Заключение.** Доказанные различия в гистологическом строении КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой свидетельствуют о том, что данная форма болезни стоит обособленно и требует дальнейшего детального изучения с позиций патоморфологии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, плазмоцитомы, костный мозг, трепанобиопсия

**Для цитирования:** Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М. и др. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмоцитомой. Онкогематология 2018; 13(2): 73–81.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81

### Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma

M. V. Firsova, L. P. Mendeleeva, A. M. Kovrigina, N. L. Deyneko, M. V. Soloviev, E. G. Gemdzhyan, V. G. Savchenko  
National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiyy Proezd,  
125167 Moscow, Russia

**Objective.** To study the histological structure of bone marrow (BM) and plasmacytoma tumor substrate in patients with multiple myeloma (MM).

**Materials and methods.** The study included 35 patients (19 men and 16 women) aged 23 to 73 years with newly diagnosed MM. At the first onset of the disease plasmacytoma was diagnosed in 21 patients: bone plasmacytoma, associated with skeletal bones — in 14 patients; extramedullary plasmacytoma, emerging in various organs not connected with bone tissue — in 7 patients. All patients underwent BM trephine biopsy and plasmacytoma biopsy with subsequent histological examination. BM and plasmacytoma histological specimens were studied using LEICA DM4000B microscope. Frequency domain analysis (cross tables, Fisher—Freeman test) was used for data statistical analysis.

**Results.** The analysis showed that the histological features of BM in MM patients with extramedullary plasmacytoma statistically significantly differed from that in MM patients with bone plasmacytoma and without plasmacytoma. As a result of the analysis, the relationship between BM morphological variant and tumor advancement became apparent. When comparing the morphological pattern of the bone and extramedullary plasmacytomas, no significant differences were found, however, the substrate of the extramedullary plasmacytoma was more often represented by tumor cells with immature morphology as compared to the substrate of the bone plasmacytoma.

**Conclusion.** The established differences in the histological structure of the BM in MM patients with extramedullary plasmacytoma suggest that this type of the disease stands apart and requires further detailed pathomorphological study.

**Keywords:** *multiple myeloma, plasmacytoma, bone marrow, trephine biopsy*

**For citation:** *Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):73–81.*

### Введение

Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации способствует более частому обнаружению костной и экстрамедуллярной плазмцитомы у больных множественной миеломой (ММ). По данным разных авторов частота встречаемости плазмцитомы у больных с впервые диагностированной ММ варьирует от 3,5 до 18 %, в рецидиве болезни – от 6 до 30 % [1–5]. В случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости, и плазмцитомы выходят за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [2]. При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируется изолированная экстрамедуллярная плазмцитомы в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью. Проведение инвазивных хирургических процедур может приводить к локальному формированию плазмцитомы – в зоне манипуляции [2, 6, 7]. Несмотря на активную дискуссию, в настоящее время нет четко сформулированного определения, обозначающего наличие патологического очага. В клинической практике употребляются термины «костная плазмцитомы», «внекостная плазмцитомы», «экстрамедуллярная плазмцитомы», «мягкотканый компонент», «мягкотканная плазмцитомы». J. Blade, S.Z. Usmani, P. Wu рассматривают в рамках термина «экстрамедуллярное поражение» как костную, так и экстрамедуллярную плазмцитомы; M. Weinstock, L. Rasche, T.V. Bartel исключают костную плазмцитомы из спектра изучения экстрамедуллярной миеломы [1–2, 8–11]. Эксперты сходятся во мнении о необходимости разработки унифицированного протокола диагностики, классификации, подходов к терапии ММ, протекающей с плазмцитомой.

Наличие экстрамедуллярного поражения осложняет течение ММ, приводя к значимому снижению выживаемости – общей и без прогрессии [4]. Низкие показатели выживаемости на фоне современных терапевтических схем лечения диктуют необходимость разработки более адекватной тактики терапии пациентов с ММ, протекающей с плазмцитомой. Эксперты считают, что больных ММ с плазмцитомой в дебюте болезни необходимо относить к группе высокого риска и, следовательно, лечить более агрессивными режимами [12]. Вопрос о том, проводить ли терапию больных ММ с плазмцитомой химиотерапевтическими схемами, применяемыми при лимфомах, или же воздействовать режимами, общепринятыми для терапии ММ, остается открытым [13].

В настоящее время активно изучаются причины «ускользания» миеломной клетки из-под контроля

стромального микроокружения костного мозга (КМ) при формировании костной и экстрамедуллярной плазмцитомы [2]. Патогенез экстрамедуллярного роста опухоли сложен, детально не изучен и, вероятно, обусловлен утратой взаимодействия между плазматическими клетками и микроокружением КМ, которое играет важнейшую роль в процессах пролиферации и миграции клеток. Среди причин экстрамедуллярной локализации плазматической клетки предполагаются подавление экспрессии молекул адгезии (CD56, VLA-4), нарушение регуляции хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CXCR4) и тетраспанинов (CD81, CD82), увеличение активности гепараназы-1, неоангиогенез, активация сигнальных путей в связи с наличием мутаций. Приведенные механизмы в настоящее время являются предположениями, так как научные исследования на большой когорте пациентов отсутствуют, а представленные в литературе результаты исследований на малых выборках больных противоречивы.

В опубликованных работах недостаточно внимания уделено исследованию морфологического строения клеток опухолевого субстрата КМ и плазмцитомы у пациентов с ММ. В небольших сериях наблюдений показано, что клетки костной плазмцитомы характеризуются зрелой морфологией, а субстрат экстрамедуллярной плазмцитомы чаще представлен клетками с незрелой морфологией [2, 14–18].

В связи с этим представляется важным более подробно рассмотреть и сопоставить морфологические особенности опухолевого субстрата в КМ и плазмцитоме у больных ММ.

**Цель исследования** – изучение гистологического строения опухолевого субстрата КМ и плазмцитомы у больных ММ.

### Материалы и методы

В исследование включено 35 пациентов (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. В дебюте заболевания плазмцитомы была диагностирована у 21 больного: костная – у 14, экстрамедуллярная – у 7.

Костная плазмцитомы чаще была выявлена в плоских костях – позвонках, ребрах, костях черепа. Единичные случаи поражения зафиксированы в ключице, плечевой кости. Экстрамедуллярная плазмцитомы выявлена в различных органах и тканях – в печени, желудке, брюшной полости и забрюшинном пространстве, мягких тканях шеи, молочной железе, мышцах плечевого пояса, коже. У 7 из 14 больных ММ с костной плазмцитомой опухолевое новообразование было единичным, у остальных пациентов отмечены

множественные костные плазмоцитомы. У 3 из 7 больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой одновременно определена и костная плазмоцитома.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG, 2014). Диагностические мероприятия включали иммунохимическое исследование крови и мочи, морфологическое исследование трепанобиоптатов КМ и биоптатов плазмоцитомы, рентгенологическое исследование костей скелета, общий и биохимический анализы крови. Срок наблюдения за первичными больными составил от 5 до 62 мес (медиана 24 мес). В табл. 1 представлена характеристика пациентов с учетом иммунохимического варианта миеломы, стадии по Durie – Salmon (D–S) и International Staging System (ISS), значений лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гемоглобина.

Как видно из табл. 1, медиана возраста больных с плазмоцитомой и без таковой в дебюте ММ была примерно одинаковой: 55,9 и 58,9 года соответственно. У большинства больных (57 %) присутствовала секреция парапротеина G. По классификации D–S отмечено следующее распределение больных: II и III стадии соответственно – у 8 и 13 больных с плазмоцитомой и у 5 и 9 пациентов без плазмоцитомы. Функция почек у всех больных с плазмоцитомой была сохранной (подстадия А), у 4 больных без плазмоцитомы отмечалась миеломная нефропатия в дебюте болезни.

Всем больным была выполнена трепанобиопсия КМ с последующим гистологическим исследованием. Двадцати одному больному с ММ, заболевание у которых протекало с наличием плазмоцитомы, выполнялась биопсия плазмоцитомы. Просмотр гистологических препаратов КМ и плазмоцитомы осуществлен с использованием микроскопа LEICA DM4000B.

При статистическом анализе данных использован частотный анализ (таблицы сопряженности, критерий Фишера–Фримана). Критический уровень значимости  $p$  принят равным 0,05 (корректировался при множественных сравнениях). Расчеты проводились в статистическом пакете SPSS 16.0.2.

## Результаты

**Гистологическое исследование костного мозга больных ММ.** В зависимости от клеточного состава и гистоархитектоники в гистологическом препарате КМ было выделено 3 морфологических варианта:

- вариант I: интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза, без формирования скоплений;
- вариант II: массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками или их многочисленными мелко- и крупноочаговыми скоплениями;
- вариант III: массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией (с различным соотношением проплазмоцитов, плазмобластов).

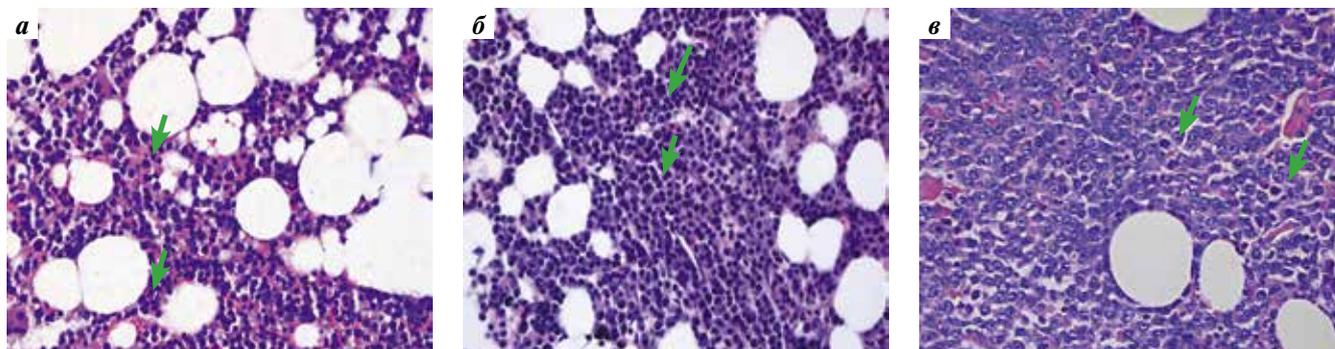
**Таблица 1.** Характеристика больных симптоматической множественной миеломой

Table 1. Characteristics of patients with symptomatic multiple myeloma

Исследуемый параметр Study parameter	Симптоматическая ММ, Symptomatic MM	
	с плазмоцитомой with plasmacytoma (n = 21)	без плазмоцитомы without plasmacytoma (n = 14)
Возраст (лет), медиана (разброс значений) Age (years), median (range of values)	55,9 (23–73)	58,9 (42–72)
Пол (м/ж) Gender (m/f)	10/11	9/5
Плазмоцитома Plasmacytoma		–
Костная bone	14	
Экстрамедуллярная extramedullary	7	
Иммунохимический вариант ММ Immunochemical variant of MM		
G	11	9
A	5	1
B–J	4	4
Биклон (A + G) Biclonal (A + G)	1	–
Стадия по D–S Stage by D–S		
IIA	8	3
IIb	–	2
IIIA	13	7
IIb	–	2
Стадия по ISS Stage by ISS		
I	8	2
II	9	4
III	4	8
$\beta$ 2-микроглобулин >3,5 мг/л $\beta$ 2-microglobulin >3.5 mg/L	9	12
ЛДГ (Е/л), медиана (разброс значений) LDH (U/L), median (range of values)	370,5 (167–766)	317,5 (196–967)
Гемоглобин (г/л), медиана (разброс значений) Hemoglobin (g/L), median (range of values)	121 (86–156)	110 (75–138)

**Примечание.** ММ – множественная миелома; ISS – International Staging System (Международная система стадирования); ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. MM – multiple myeloma; ISS – International Staging System; LDH – lactate dehydrogenase.



**Рис. 1.** Гистологическая картина костного мозга у больных первичной множественной миеломой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ : а – интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза, плазматические клетки показаны стрелками; б – массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, двухядерные формы показаны стрелками; в – массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией. Присутствуют опухолевые клетки с морфологией проплазмочитов и плазмобластов, фигуры митозов показаны стрелками

**Fig. 1.** Histological picture of bone marrow in primary multiple myeloma patients. Hematoxylin + eosin,  $\times 400$ : а – interstitial infiltration by mature plasma cells scattered among myelopoiesis elements, plasma cells are indicated by arrows; б – massive infiltration by mature plasma cells, the dual-nuclear forms are indicated by arrows; в – massive infiltration of plasma cells with immature morphology. There are tumor cells with the morphology of the proplasmocytoid and plasmablasts, the mitosis figures are indicated by the arrows

**Таблица 2.** Частота различных морфологических вариантов костного мозга у первичных больных множественной миеломой

**Table 2.** Frequency of various bone marrow morphological variants in primary multiple myeloma patients

Наличие плазмоцитомы The presence of plasmacytoma	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками interstitial loose infiltration by mature plasma cells	массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками (скопления) massive infiltration of mature plasma cells (clusters)	массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками massive infiltration by immature plasma cells
Без плазмоцитомы ( $n = 14$ ) without plasmacytoma ( $n = 14$ )	0 % (0/14)	92,9 % (13/14)	7,1 % (1/14)
С плазмоцитомой ( $n = 21$ ) with plasmacytoma ( $n = 21$ )	38,1 % (8/21)	52,4 % (11/21)	9,5 % (2/21)
<i>p</i>	<0,01	<0,01	>0,05

На рис. 1 представлены фотографии гистологических препаратов КМ первичных больных ММ, иллюстрирующие различные варианты инфильтрации плазматическими клетками.

При гистологическом исследовании КМ больных с костной плазмоцитомой опухолевый субстрат представлен чаще (в 71,4 % случаев) массивной инфильтрацией КМ зрелыми плазматическими клетками, их многочисленными мелко- и крупноочаговыми скоплениями. Реже (в 28,6 % случаев) отмечалась рыхлая интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками. Ни в одном случае не наблюдалась массивная инфильтрация КМ плазматическими клетками с незрелой морфологией.

При гистологическом исследовании КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой более чем в половине случаев (57,1 %) определялась интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза. Более чем у 1/4 пациентов (28,6 %) опухолевый суб-

страт КМ был представлен массивной инфильтрацией плазматическими клетками с незрелой морфологией, в 2 раза реже (14,3 %) встречалась массивная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками.

Гистологическое исследование КМ больных ММ без плазмоцитомы в большинстве случаев (92,9 %) выявило массивную инфильтрацию зрелыми плазматическими клетками, их множественные мелкие и крупноочаговые скопления. Лишь в 1 случае отмечалась массивная инфильтрация КМ плазматическими клетками с незрелой морфологией. Ни в одном случае у больных ММ без плазмоцитомы в КМ не встречалась интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками.

С целью выявления возможных различий в морфологическом строении КМ нами проведен сравнительный анализ различных вариантов поражения КМ у больных с плазмоцитомой и без нее (табл. 2).

Проведенный статистический анализ показал, что морфологические варианты КМ при ММ

Таблица 3. Частота различных морфологических вариантов костного мозга у первичных больных множественной миеломой

Table 3. Frequency of various bone marrow morphological variants in primary multiple myeloma patients

Локализация плазмоцитомы Plasmacytoma localization	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками interstitial infiltration by mature plasma cells	массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками (скопления) massive infiltration of mature plasma cells (clusters)	массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками massive infiltration by immature plasma cells
Без плазмоцитомы Without plasmacytoma	0 % (0/14)	92,9 % (13/14)	7,1 % (1/14)
Костная Bone	28,6 % (4/14)	71,4 % (10/14)	0 % (0/14)
Экстрамедуллярная Extramedullary	57,1 % (4/7)	14,3 % (1/7)	28,6 % (2/7)
<i>p</i>	<0,01	<0,01	>0,05

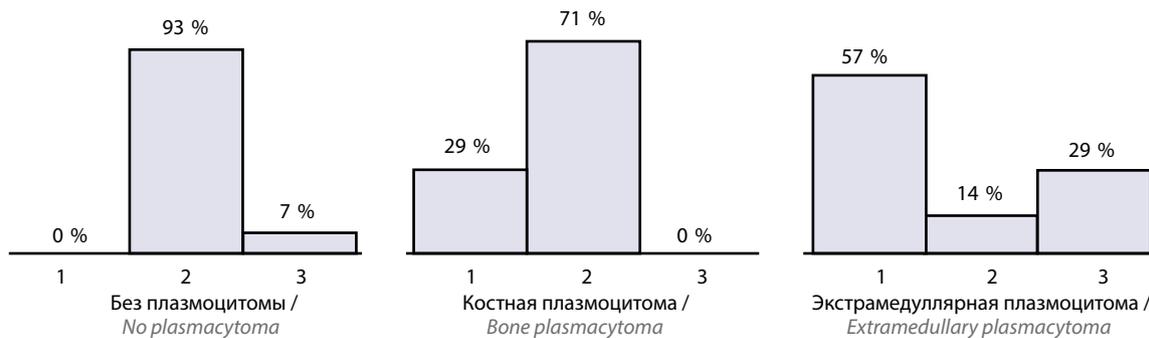


Рис. 2. Различные морфологические варианты костного мозга у больных множественной миеломой: 1 – интерстициальная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками; 2 – массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, формирующими скопления; 3 – массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками

Fig. 2. Different morphological variants of bone marrow in multiple myeloma patients: 1 – interstitial infiltration by mature plasma cells; 2 – massive infiltration by mature plasma cells, forming clusters; 3 – massive infiltration by immature plasma cells

с плазмоцитомой и без нее достоверно различаются. У больных ММ с плазмоцитомой более чем в 1/3 случаев (38,1 %) наблюдалась интерстициальная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками, у пациентов с ММ без плазмоцитомы данный морфологический вариант КМ не встречался. Массивная инфильтрация КМ зрелыми плазматическими клетками или их скоплениями достоверно чаще встречалась у пациентов без плазмоцитомы по сравнению с больными ММ с плазмоцитомой (92,9 % против 52,4 %). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась одинаково редко: 9,5 % у больных с плазмоцитомой и 7,1 % – без плазмоцитомы.

Далее мы проанализировали частоту различных морфологических вариантов КМ у пациентов с костной, экстрамедуллярной плазмоцитомой и без плазмоцитомы (табл. 3).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинически значимым характеристикам.

Приведенные данные наглядно продемонстрированы на рис. 2.

Проведенный анализ показал, что у больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой морфологический вариант КМ статистически значимо отличался от такового у больных ММ с костной плазмоцитомой и без плазмоцитомы. Так, опухолевый субстрат КМ больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) был представлен интерстициальной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками, чем у больных с костной плазмоцитомой (57 % против 29 %) или же чем у больных без плазмоцитомы, у которых данный морфологический вариант не встречался. У больных без плазмоцитомы и пациентов с костной плазмоцитомой опухолевый субстрат КМ в большинстве случаев был представлен массивной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками или их скоплениями (93 и 71 % соответственно). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась примерно у трети больных с экстрамедуллярной плазмоцитомой, только у 7 % больных без плазмоцитомы и не встречалась у пациентов с костной плазмоцитомой.

Таблица 4. Взаимосвязь между морфологическим вариантом костного мозга и распространенностью опухолевого процесса

Table 4. The relationship between bone marrow morphological variant and tumor advancement

Вероятность возникновения Probability of occurrence	Морфологический вариант костного мозга Morphological variant of bone marrow		
	ЕСЛИ интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, ТО IF Interstitial loose infiltration by mature plasma cells THEN	ЕСЛИ массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, ТО IF Massive infiltration of mature plasma cells THEN	ЕСЛИ массивная инфильтрация незрелыми плазматическими клетками, ТО IF Massive infiltration of immature plasma cells THEN
Часто Often	Экстрamedулярная плазмоцитома Extramedullary plasmacytoma	Без плазмоцитомы Without plasmacytoma	Без плазмоцитомы Without plasmacytoma
Достаточно часто Quite often	—	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma	—
Возможно Possibly	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma	—	Костная плазмоцитома Bone plasmacytoma

В результате проведенного анализа стала очевидной взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса. На этом основании нами предложены дополнительные диагностические мероприятия к алгоритму диагностики ММ (табл. 4). Так, если в трепанобиоптате выявлена интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, необходимо тщательное дообследование больных с целью исключения плазмоцитомы — костной или экстрамедулярной.

#### Гистологическое исследование плазмоцитомы у больных ММ

В зависимости от клеточного состава в гистологическом препарате биоптата плазмоцитомы было выделено 2 морфологических варианта:

- вариант I: массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками;
- вариант II: массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией (с различным соотношением проплазмоцитов, плазмобластов).

На рис. 3 представлены фотографии гистологических препаратов плазмоцитомы, иллюстрирующие различные морфологические варианты опухолевого субстрата.

При гистологическом исследовании биоптатов костной плазмоцитомы у 10 больных отмечалась массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, в 4 случаях — опухолевыми клетками с незрелой морфологией.

Гистологическое исследование биоптатов экстрамедулярной плазмоцитомы выявило массивную инфильтрацию зрелыми плазматическими клетками у 3 больных. В 4 случаях опухолевый субстрат плазмоцитомы был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией.

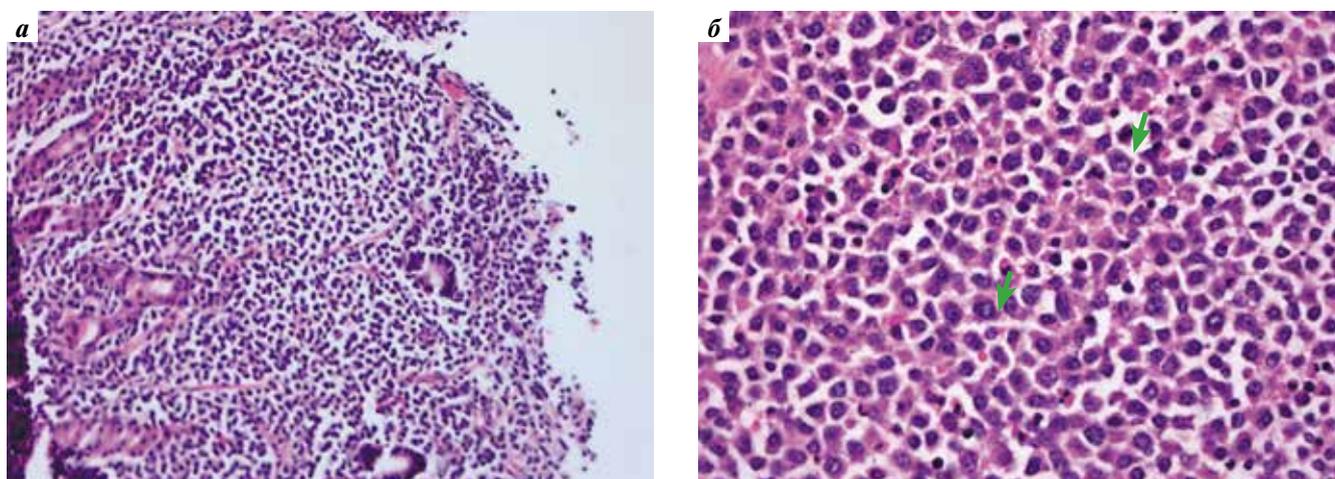
В табл. 5 представлена частота встречаемости различных морфологических вариантов опухолевого суб-

страта, выявленных в биопсийном материале плазмоцитомы у первичных больных ММ. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедулярной плазмоцитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедулярной плазмоцитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмоцитомы (57,1 % против 28,6 %).

#### Обсуждение

Мы не обнаружили в литературе работ, посвященных сравнению гистологической картины опухолевого субстрата КМ у больных ММ с костной, экстрамедулярной плазмоцитомой и без плазмоцитомы. Нами проанализирована частота различных вариантов поражения КМ в этих группах больных. Было показано, что у больных ММ с экстрамедулярной плазмоцитомой гистологическое строение КМ отличается от строения КМ больных с костной плазмоцитомой или без плазмоцитомы. Так, опухолевый субстрат КМ больных с экстрамедулярной плазмоцитомой достоверно чаще был представлен интерстициальной рыхлой инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками, чем у больных с костной плазмоцитомой (57 % против 29 %) или же чем у больных без плазмоцитомы, у которых данный гистологический вариант не встречался. У больных без плазмоцитомы и пациентов с костной плазмоцитомой субстрат опухоли в большинстве случаев был представлен массивной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками или их многочисленными мелко- и крупноочаговыми скоплениями (93 и 71 % соответственно). Массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией встречалась примерно у 1/3 больных с экстрамедулярной плазмоцитомой, у 7 % больных без плазмоцитомы и не встречалась у пациентов с костной плазмоцитомой.

Исследования, посвященные изучению морфологической картины биоптата плазмоцитомы, немногочисленны. В некоторых работах показано, что клетки



**Рис. 3.** Гистологическая картина плазмоцитомы у больных первичной множественной миеломой. Окраска гематоксилином и эозином: а – биоптат экстрамедуллярной плазмоцитомы желудка, массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками,  $\times 200$ ; б – биоптат костной плазмоцитомы черепа, массивная инфильтрация опухолевыми клетками с незрелой морфологией,  $\times 400$ . Стрелками указаны плазмобласты (бластная структура ядра, крупное ядрышко, узкая цитоплазма)

**Fig. 3.** Histological picture of plasmacytoma in primary multiple myeloma patients. Hematoxylin + eosin: a – biopsy specimen of extramedullary plasmacytoma of the stomach, massive infiltration by mature plasma cells,  $\times 200$ ; б – biopsy specimen of skull bone plasmacytoma, massive infiltration by tumor cells with immature morphology,  $\times 400$ . Arrows indicate plasmablasts (blast core structure, large nucleolus, narrow cytoplasm)

**Таблица 5.** Частота различных морфологических вариантов плазмоцитомы у первичных больных множественной миеломой

**Table 5.** The frequency of different morphological variants of the plasmacytoma in primary multiple myeloma patients

Локализация плазмоцитомы Plasmacytoma localization	Морфологический вариант плазмоцитомы – массивная инфильтрация плазматическими клетками Morphological variant of plasmacytoma – massive infiltration by plasma cells		P
	зрелыми mature	незрелыми immature	
Костная Bone	71,4 % (10/14)	28,6 % (4/14)	0,35
Экстрамедуллярная Extramedullary	42,9 % (3/7)	57,1 % (4/7)	

костной плазмоцитомы чаще характеризуются зрелой морфологией, в то время как клетки экстрамедуллярной плазмоцитомы представлены молодыми, незрелыми формами [14–17]. Необходимо отметить, что большинство этих работ посвящено изучению экстрамедуллярных рецидивов ММ, а морфологическая картина клеток опухолевого субстрата в дебюте и рецидиве болезни может различаться. Мы исследовали морфологическую картину субстрата плазмоцитомы у 14 больных с костной

и 7 пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой в дебюте ММ. При сопоставлении морфологической картины костной и экстрамедуллярной плазмоцитомы достоверных различий не получено, тем не менее субстрат экстрамедуллярной плазмоцитомы несколько чаще был представлен опухолевыми клетками с незрелой морфологией по сравнению с субстратом костной плазмоцитомы (57,1 % против 28,6 %).

Доказанные различия в гистологическом строении КМ больных ММ с экстрамедуллярной плазмоцитомой свидетельствуют о том, что данная форма болезни может рассматриваться как обособленная и требует дальнейшего детального изучения с позиций патоморфологии.

Кроме того, выявленная взаимосвязь между морфологическим вариантом КМ и распространенностью опухолевого процесса при ММ позволяет улучшить диагностику заболевания посредством простого рутинного исследования трепанобиоптата КМ. Так, пользуясь приведенным выше диагностическим алгоритмом, на этапе гистологического исследования трепанобиоптата КМ можно выявить категорию больных, у которых вполне вероятно наличие плазмоцитомы. При дополнительном исследовании данной группы пациентов при помощи высокочувствительных методик визуализации увеличится число своевременно диагностируемых плазмоцитом и, соответственно, улучшится качество медицинской помощи пациентам с ММ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Bartel T.B., Haessler J., Brown T.L. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068–76. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280. PMID: 19443657.
- Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3805–12. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290. PMID: 21900099.
- Bladé J., Kyle R.A., Greipp P.R. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996;93(2):345–51. PMID: 8639427.
- Varettoni M., Corso A., Pica G. et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010;21(2):325–30. DOI: 10.1093/annonc/mdp329. PMID: 19633044.
- Varga C., Xie W., Laubach J. et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br J Haematol* 2015;169(6):843–50. DOI: 10.1111/bjh.13382. PMID: 26032514.
- De Larrea C.F., Rosiñol L., Cibeira M.T. et al. Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures. *Eur J Haematol* 2010;85(5):448–51. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01504.x. PMID: 20964719.
- Rosenblum M.D., Bredeson C.N., Chang C. et al. Subcutaneous plasmacytomas with tropism to sites of previous trauma in a multiple myeloma patient treated with an autologous bone marrow transplant. *Am J Hematol* 2003;72(4):274–7. DOI: 10.1002/ajh.10296. PMID: 12666140.
- Rasche L., Bernard C., Topp M.S. et al. 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):1031–7. DOI: 10.1007/s00277-012-1414-5. PMID: 22286070.
- Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(6):1135–41. DOI: 10.3109/10428194.2012.740562. PMID: 23210572.
- Wu P., Davies F.E., Boyd K. et al. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(2):230–5. DOI: 10.1080/10428190802657751. PMID: 19197724.
- Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A. et al. 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):1761–76. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698. PMID: 22689675.
- Lonial S., Boise L.H., Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood* 2015;126(13):1536–43. DOI: 10.1182/blood-2015-06-653261. PMID: 26272217.
- Bladé J., Fernández de Larrea C., Rosiñol L. Extramedullary disease in multiple myeloma in the era of novel agents. *Br J Haematol* 2015;169(6):763–5. DOI:10.1111/bjh.13384. PMID: 25825255.
- Cerny J., Fadare O., Hutchinson L. et al. Clinicopathological features of extramedullary recurrence/relapse of multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81(1):65–9. DOI:10.1111/j.1600-0609.2008.01087.x. PMID: 18462256.
- Katodritou E., Gastari V., Verrou E. et al. Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? *Leuk Res* 2009;33(8):1137–40. DOI:10.1016/j.leukres.2009.01.036. PMID: 19250676.
- Pasmanter M.W., Azar H.A. Extramedullary spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases. *Cancer* 1969;23(1):167–74. PMID: 5763250.
- Dawson M.A., Patil S., Spencer A. Extramedullary relapse of multiple myeloma associated with a shift in secretion from intact immunoglobulin to light chains. *Haematologica* 2007;92(1):143–4. PMID: 17229655.
- Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M. et al. Histopathological Features of Bone Marrow and Extramedullary Sites in Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2017; 130(Suppl. 1):5358.

**Вклад авторов**

М.В. Фирсова: концепция, сбор данных, написание статьи;

Л.П. Менделеева: концепция, дизайн исследования, интерпретация данных, участие в написании статьи;

А.М. Ковригина: выполнение гистологического и ИГХ — исследований костного мозга и плазмцитомы, интерпретация данных, участие в написании статьи;

Н.Л. Дейнеко: обработка данных;

М.В. Соловьев: предоставление материалов исследования, участие в написании статьи;

Э.Г. Гемджян: статистическая обработка данных;

В.Г. Савченко: концепция, окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

M.V. Firsova: concept, data collection, article writing;

L.P. Mendeleeva: concept and design, interpretation of data, article writing;

A.M. Kovrigina: performance of histological and immunohistochemistry study of bone marrow and plasmacytoma specimens, interpretation of data, article writing;

N.L. Deineko: data processing;

M.V. Soloviev: provision of materials, article writing;

E.G. Gemdzian: statistical analysis;

V.G. Savchenko: concept, final approval of the article.

**ORCID авторов**

М.В. Фирсова: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

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

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

Н.Л. Дейнеко: <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>

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

Э.Г. Гемджян: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

В.Г. Савченко: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**ORCID of authors**

M.V. Firsova: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

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

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

N.L. Deineko: <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>

M.V. Soloviev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

E.G. Gemdzhian: <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

V.G. Savchenko: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Исследование проведено без спонсорской поддержки.**

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 30.03.2018. **Article received:** 30.03.2018.

**Принята к публикации:** 24.04.2018. **Accepted for publication:** 4.04.2018.