

Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор)

О.А. Рукавицын¹, Е.В. Крюков¹, В.Н. Троян¹, С.В. Козырев¹, В.П. Поп¹, В.В. Правосудов¹, П.И. Симашова¹, М.В. Дрозд¹, Ю.Е. Попков¹, С.А. Алексеев¹, Э.Р. Сапельникова²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, ул. Госпитальная площадь, 3;

²ФГКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России; Россия, 107014 Москва, ул. Большая Оленья, 8А

Контакты: Сергей Владимирович Козырев serzh.kozyrev.1975@mail.ru

Приводится описание случая множественной миеломы. У пациента развилось экстрамедуллярное поражение с преимущественной локализацией в двенадцатиперстной кишке в виде массивной плазмцитомы, склонной к кровоточивости, с поражением поджелудочной железы и лимфатических узлов. Пациент получил несколько линий терапии, включая ингибиторы протеасом и противоопухолевые иммуномодуляторы до появления экстрамедуллярных поражений. Экстрамедуллярный рецидив был выявлен при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), задолго до появления явных клинических признаков, что подчеркивает целесообразность включения ПЭТ/КТ в диагностический алгоритм для данной категории пациентов. Повторная терапия с применением ранее используемых бортезомиба или леналидомида была малоэффективной, отмечались дальнейший рост плазмцитомы в двенадцатиперстной кишке и появление внутрикишечного кровотечения, что привело к анемии тяжелой степени. Назначение карфилзомиба с помалидомидом и дексаметазоном позволило после 3 циклов лечения достигнуть полной ремиссии. В данном клиническом случае мы дополнительно применяли кларитромицин и метформин для улучшения противомиеломной активности леналидомида, помалидомида и карфилзомиба в рамках перепрофилирования назначений неопухолевых препаратов.

В кратком обзоре литературы анализируются частота внекостных поражений, причины их появления, подходы к диагностике и терапии. Экстрамедуллярные поражения при множественной миеломе — опасное проявление клональной эволюции заболевания, при которых возможности терапии все еще ограничены. Представлена демонстрация успешного лечения с карфилзомибом, показывающая ценность новых методов терапии, а также потенциальные возможности воздействия на опухолевую клетку при перепрофилировании назначений препаратов.

Ключевые слова: множественная миелома, рентгеноскопия желудка, двенадцатиперстная кишка, компьютерная томография, ПЭТ/КТ, карфилзомиб, леналидомид, помалидомид, кларитромицин, метформин, перепрофилирование назначения препарата

Для цитирования: Рукавицын О.А., Крюков Е.В., Троян В.Н. и др. Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор). Онкогематология 2019;14(4):27–39.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-27-39

The late extramedullary relapse of the multiple myeloma with a predominant lesion of the duodenum and pancreas (clinical observation and mini-review)

O.A. Rukavitsyn¹, E.V. Kryukov¹, V.N. Troyan¹, S.V. Kozyrev¹, V.P. Pop¹, V.V. Pravosudov¹, P.I. Simashova¹, M.V. Drozd¹, Yu.E. Popkov¹, S.A. Alekseev¹, E.R. Sapelnikova²

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105229, Russia;

²P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 8A Bol'shaya Olen'ya St., Moscow 107014, Russia

A rare case of the multiple myeloma is written. The patient developed the extramedullary lesions with a primary lesion of the duodenum as a massive plasmacytoma with the bleeding, as well as damage to the pancreas and lymph nodes. The patient received several lines of therapy, including proteasome inhibitors and antitumor immunomodulators before the onset of extramedullary lesions. Extramedullary relapse was detected by positron emission tomography combined with CT (PET/CT) before the appearance of obvious clinical signs, which emphasizes the advisability of including PET/CT in the diagnostic algorithm for such patients. Repeated therapy with the previously used bortezomib or lenalidomide was ineffective, there was a further increase in plasmacytoma in duodenum and its bleeding, which

led to severe anemia. The combination of carfilzomib with pomalidomide and dexamethasone allowed to achieve complete remission after three cycles of treatment. In this clinical case, we additionally used clarithromycin and metformin to improve the anti-myeloma activity of combination of main treatment. In a brief review of the literature, the frequency of extramedullary lesions, the causes of the appearance of extramedullary lesions, and approaches to diagnosis and therapy are analyzed. Extramedullary lesions with multiple myeloma are a dangerous manifestation of the clonal evolution of the disease, in which the treatment options are still limited, therefore, the demonstration of successful treatment with carfilzomib shows the value of new methods of treatment, as well as the potential effects on the tumor cell when redesigning drug prescriptions.

Key words: multiple myeloma, stomach fluoroscopy, duodenum, computed tomography, PET/CT, carfilzomib, lenalidomide, pomalidomide, clarithromycin, metformin, re-designation of the drug

For citation: Rukavitsyn O.A., Kryukov E.V., Troyan V.N. et al. The late extramedullary relapse of the multiple myeloma with a predominant lesion of the duodenum and pancreas (clinical observation and mini-review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019; 14(4):27–39. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное заболевание системы крови, характеризующееся клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток в костном мозге, реже — в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (k, l). ММ занимает 2-е место по частоте встречаемости среди онкогематологических неоплазий. Анемия, остеодеструкции, гиперкальциемия, рецидивирующие инфекции, а также почечная недостаточность являются наиболее распространенными клиническими проявлениями ММ [1, 2]. Согласно диагностическим критериям ММ подтверждается наличием не менее 10 % плазматических клеток при исследовании костного мозга, моноклонального белка в сыворотке крови или моче, а также клиническими проявлениями со стороны пораженных органов. Появление локальных очагов остеодеструкции при ММ и осложнений в виде остеопении или внекостномозговых (экстрамедуллярных) участков поражения выявляются с использованием рентгенографии, рентгеновской денситометрии, методов компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) [3–5].

Частота выявления экстрамедуллярных поражений (ЭП) у пациентов с ММ варьирует в зависимости от применяемого метода диагностики и нарастает в процессе наблюдения — от 6–20 % в дебюте заболевания до 28 % при прогрессировании и/или рецидивах. После аллогенной трансплантации частота вторичных ЭП в некоторых случаях достигала 37 % [6–8]. Чаще всего поражаются плевра, лимфатические узлы, мягкие ткани, печень, кожа, легкие, центральная нервная система, мочеполовая система и поджелудочная железа [6]. Явные клинические признаки ЭП встречались у незначительного числа пациентов. Вовлечение органов желудочно-кишечного тракта в патологический процесс при ММ встречается очень редко как на стадии прогрессирования, так и при возникновении рецидива заболевания. Оно характеризуется агрессивным течением, склонностью

к внутрикишечному кровотечению и, как следствие, снижением показателей выживаемости [9]. В литературе описаны единичные случаи поражения двенадцатиперстной кишки при ММ, в основном после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

В данном наблюдении мы сообщаем об успешной терапии ММ с поражением подковы двенадцатиперстной кишки у больного с рецидивирующим течением после ауто-ТГСК.

Клинический случай

Пациент Б., 56 лет, страдает ММ с августа 2011 г., когда при первичном обследовании были обнаружены плазмоцитома крыла правой подвздошной кости размером 5,2 × 4,0 см с компрессией правой подвздошной мышцы, секреция парапротеина IgA1 (37,7 г/л) и белка Бенс-Джонса I (0,57 г/сут). Согласно системе стадирования ISS установлена II стадия заболевания. В результате проведенной терапии (5 циклов индукционной химиотерапии с бортезомибом) достигнута полная иммунохимическая ремиссия, выполнена стандартная химиомобилизация периферических гемопоэтических стволовых клеток (с циклофосфамидом). Через год после кондиционирования высокодозным мелфаланом (400 мг) проведена ауто-ТГСК.

В дальнейшем выполнялась поддерживающая терапия бортезомибом каждые 2 нед. Признаки минимальной остаточной болезни (МОБ) по данным иммунофенотипирования плазмоцитов костного мозга в динамике не определялись. Спустя 2 года после ауто-ТГСК у больного была отмечена следовая секреция моноклонального IgA1. Через 8 мес диагностирован первый рецидив с болевым синдромом в области правой подвздошной кости, увеличением участка остеодеструкции (размером около 8,0 × 5,0 см) с перестройкой костной структуры в области латерального края тела и крыла правой подвздошной кости до крыши вертлужной впадины (рис. 1), увеличением секреции парапротеина IgA1 до 11,4 г/л, положительным статусом МОБ.

Лечение рецидива проведено в течение 2 мес 3 циклами химиотерапии в режиме VRD (бортезомиб, лена-



Рис. 1. Рентгенография таза. В области латерального края тела и крыла правой подвздошной кости до вертлужной впадины определяется массивный участок костной деструкции с неровными, нечеткими контурами (стрелка)

Fig. 1. X-ray of the pelvis. In the area of the lateral edge of the body and wing of the right ilium to the acetabulum, a massive area of bone destruction with uneven, fuzzy contours is determined (arrow)

лидомид, дексаметазон) одновременно с курсом лучевой терапии (1 цикл VRD) на зону тела и крыла правой подвздошной кости (суммарная очаговая доза 40 Гр). Была достигнута вторая полная МОБ-отрицательная ремиссия. В дальнейшем на протяжении 2 лет пациенту проводилась поддерживающая терапия леналидомидом в сочетании с курсом лучевой терапии на появившуюся зону метаболически активной деструкции ветви нижней челюсти справа (выявлена при плановой ПЭТ/КТ в мае 2016 г., без системного рецидива).

Через год при плановом обследовании по данным ПЭТ/КТ определялась активная специфическая ткань в виде повышенного накопления радиофармацевтического препарата: в правом надключичном лимфатическом узле размером 16 мм (стандартизированный показатель накопления радиофармацевтического препарата (SUV) 15,5); в медиальных отделах нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки; в зоне Фатерова соска на протяжении 13 мм (рис. 2). Отмечался МОБ-положительный статус в костном мозге (0,033 %), при этом моноклональной секреции не выявлено.

Выполнена биопсия лимфатического узла в правой надключичной области, при которой выявлены признаки плазмобластной опухоли: CD45+, CD38+, CD138+, CD56+, MUM1+, CD20-, CD79a-, CD30-, Ki-67+ (в 60 % опухолевых клеток). Для уточнения изменений в двенадцатиперстной кишке 01.06.2017 проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой в периампулярной зоне обнаружено подслизистое

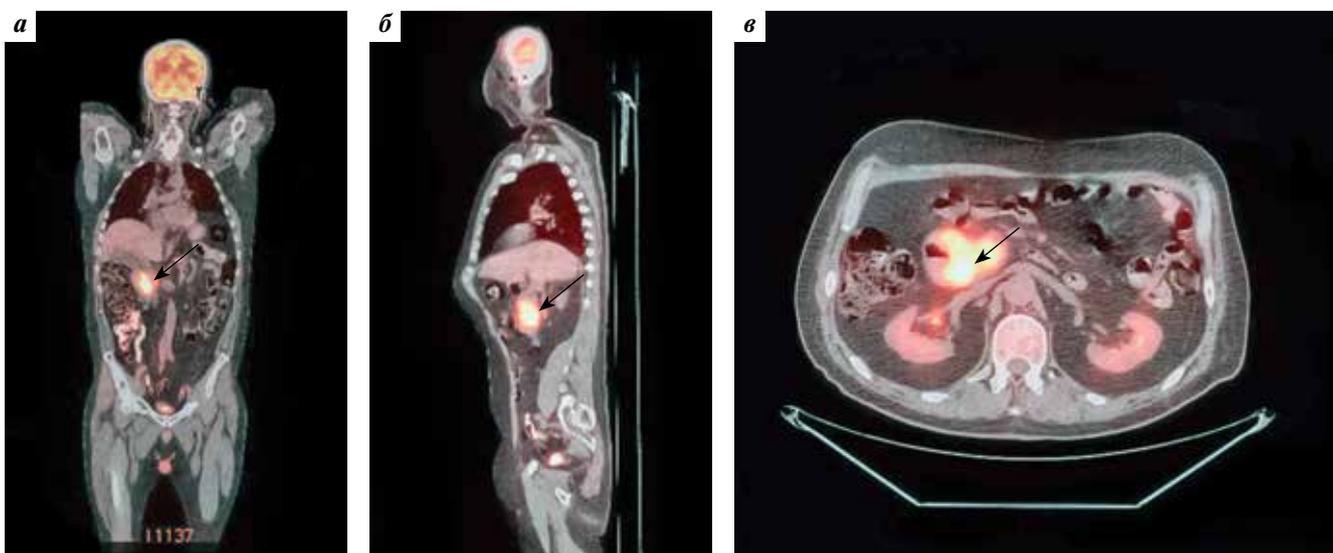


Рис. 2. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. На полученных изображениях в коронарной (а), сагиттальной (б) и аксиальных (в) плоскостях визуализируется накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в области Фатерова соска на протяжении 13 мм (стрелка). Субтотальная мягкотканная трансформация стенки нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки размером $37 \times 21 \times 39$ мм (стандартизированный показатель накопления радиофармацевтического препарата (SUV) 11,2) с сужением просвета до 11 мм. Интимное взаимодействие опухоли кишки с головкой поджелудочной железы. В головке поджелудочной железы участок накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы размером 15 мм (SUV 6); парапанкреатические лимфатические узлы размером 13 мм (SUV 2,9)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography. On the images obtained, in the coronary (a), sagittal (б) and axial (в) planes, the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the region of Vater's nipple over 13 mm is visualized (arrow). Subtotal soft tissue transformation of the wall of the descending branch of the duodenum with dimensions of $37 \times 21 \times 39$ mm, (standardized radiopharmaceutical accumulation rate (SUV) 11.2) with narrowing of the lumen to 11 mm. Intimate interaction of a colon tumor with the head of the pancreas. In the head of the pancreas, the accumulation site of ^{18}F -fluorodeoxyglucose size of 15 mm (SUV 6); para pancreatic lymph nodes 13 mm in size (SUV 2.9)

образование размером до 15 мм, покрытое неизменной слизистой оболочкой. При эндосонографии образование визуализировалось как округлое, интимно прилегающее к головке поджелудочной железы, выступающее в просвет двенадцатиперстной кишки, размером 18 × 20 мм, с четкими неровными контурами, пониженной эхогенностью, гиперэхогенными включениями и гиперэхогенной капсулой (рис. 3).

При КТ-сканировании с контрастированием также подтверждалось образование, расположенное по медиальной стенке двенадцатиперстной кишки в области большого дуоденального сосочка размером до 25 × 23 × 20 мм. Просвет кишки на всем протяжении нисходящего отдела составлял 11–12 мм за счет утолщенных стенок. Внутрибрюшные лимфатические узлы увеличены в размерах до 14–20 мм, также выросло их количество (рис. 4).

Результаты биопсии образования двенадцатиперстной кишки с иммуногистохимическим исследованием подтвердили ЭП ММ (рис. 5). Пациенту было проведено 3 цикла химиотерапии в режиме *BiRd* (леналидомид, дексаметазон и кларитромицин). Однако через 5 мес в октябре 2017 г. констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде продолжающегося роста плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке.

При ПЭТ/КТ отмечалось циркулярное мягкотканное утолщение дуоденальных стенок нисходящего отдела до 13–25 мм на протяжении до 67 мм. В головке поджелудочной железы очаги гиперметаболической активности (*SUV* 11,2) размерами 10 и 12 мм (*SUV* 6,1), а также повышенная метаболическая активность в увеличенных лимфатических узлах, как парапанкреатических, так и медиастинальных (*SUV* 3,9 и 4,6 соответственно). Положительный МОВ-статус в костном мозге (0,042 %). По данным ЭГДС (26.10.2017) в двенадцатиперстной кишке на протяжении 10 см определялось экзофитное крупнобугристое образование, занимавшее 2/3 просвета кишки. Лечение по программе *BiRd* было

усилено дополнительным назначением бендамустина и бортезомиба. Однако после 2 циклов терапии продолжался рост плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке с одновременным увеличением метаболической активности (размер до 37 × 21 × 39 мм, *SUV* 11,2). В связи с этим предпринята попытка преодолеть химиорезистентность круглосуточной инфузией химиопрепаратов по программе *DCEP* (дексаметазон, цисплатин, этопозид, циклофосфамид). После 2 циклов *DCEP* наблюдалось увеличение размеров плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке (50 × 28 × 56 мм, *SUV* 12,6), а также образования в головке поджелудочной железы (до 30 мм в диаметре, *SUV* 10,5) и ранее вовлеченных в процесс лимфатических узлов. Эндоскопически выявлено образование двенадцатиперстной кишки с изъязвлением на протяжении 12 см, стенозирующее просвет кишки до 7 мм. Кроме этого,



Рис. 3. Эндосонография. В проекции головки поджелудочной железы определяется округлое гипохойкое образование с плотной капсулой, прилежащее к двенадцатиперстной кишке (стрелка)

Fig. 3. Endosonography. In the projection of the head of the pancreas, a rounded hypochoic formation with a dense capsule adjacent to the duodenum (arrow) is determined

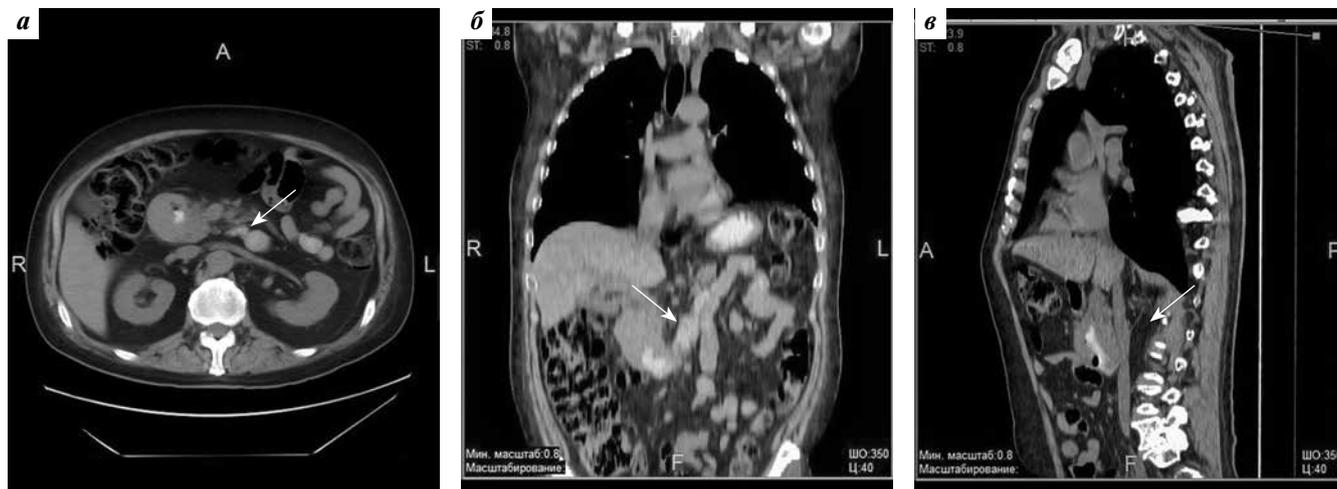


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости. В аксиальном срезе (а), коронарной (б) и сагиттальной (в) реконструкциях визуализируется сужение просвета и утолщение стенок двенадцатиперстной кишки на всем протяжении нисходящего отдела (стрелка)

Fig. 4. Computed tomography scan of the abdominal cavity. In the axial section (a), coronary (b) and sagittal (v) reconstructions, the narrowing of the lumen and thickening of the walls of the duodenum are visualized throughout the descending section (arrow)

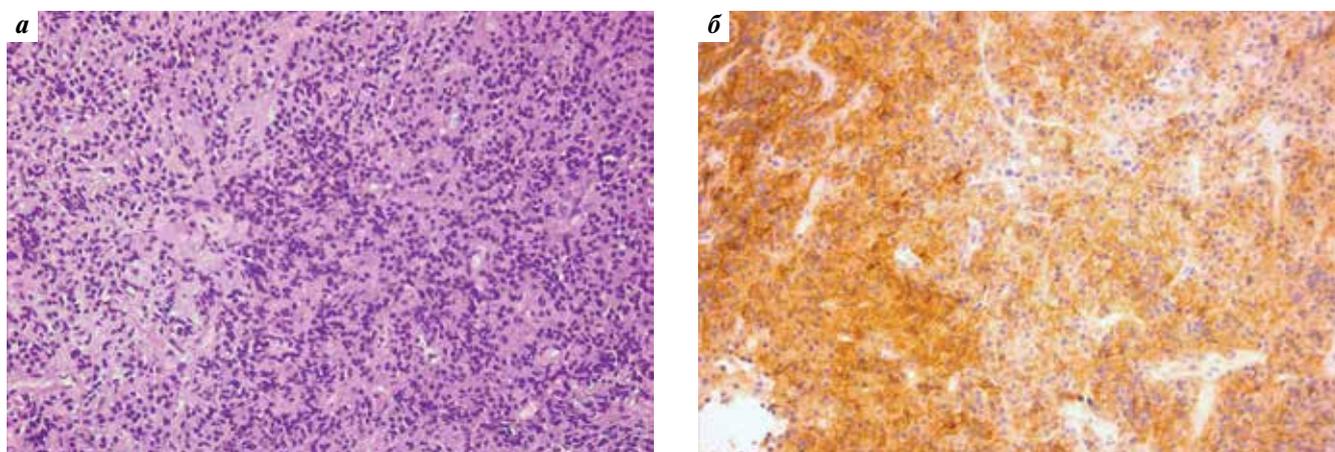


Рис. 5. В биоптате стенки двенадцатиперстной кишки при окраске гематоксилином и эозином (а) определяются мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании (б) реакция в опухолевых клетках с антителами к CD38+, CD138+, CD45+

Fig. 5. In a biopsy of the wall of the duodenum, when stained with hematoxylin and eosin (a), monomorphic cells with an eosinophilic cytoplasm and eccentrically located nuclei are determined. An immunohistochemical study (b) shows a reaction in tumor cells with antibodies to CD38+, CD138+, CD45+

клинически отмечались признаки кишечного кровотечения с нарастанием общей слабости, головокружения, появления примесей крови в стуле, умеренное снижение уровня гемоглобина до 80 г/л в крови.

Пациенту проведен цикл терапии в режиме VDD (бортезомиб, доксорубин и дексаметазон), после которого в июне 2018 г. развился развернутый эпизод кишечного кровотечения с падением показателей гемоглобина крови до 47 г/л; на фоне консервативной гемостатической терапии с трансфузиями эритроцитов кровотечение прекратилось, анемия компенсирована. В течение 3 мес с 22.07.2018 по 28.10.2018 пациенту было выполнено 3 цикла PCD (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), после которых выявлена положительная динамика в виде уменьшения протяженности опухолевых изменений в двенадцатиперстной кишке с 10–12 до 3–4 см. Дополнительно проведено еще 2 цикла PCD. На фоне терапии произошёл очередной эпизод внутрикишечного кровотечения с повторным развитием анемии тяжелой степени (уровень гемоглобина 49 г/л) и в постцитостатическом агранулоцитозе — пневмонии. Через 3 мес в феврале 2019 г. наблюдалось возобновление опухолевого роста в постбульбарном отделе на протяжении 12 см в виде полуциркулярной опухолевой инфильтрации с сужением просвета кишки, признаками распада и контактной кровоточивостью.

Под ЭГДС-контролем взят материал из стенки двенадцатиперстной кишки. В исследованном биоптате при окраске гематоксилином и эозином обнаружены плазмочитарные мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании выявлена реакция в опухолевых клетках с антителами к CD38+, CD138+, CD45+ (см. рис. 5).

Пациенту была выполнена рентгеноскопия желудка, результат которой показал наличие неравномерного стойкого циркулярного сужения просвета нисходящей части двенадцатиперстной кишки в виде трубки

до 0,5–0,9 см на протяжении около 10 см от верхушки луковицы до ее горизонтальной части. На этом участке стенки кишки ригидные, перистальтика не прослеживается, деформирован рельеф складок слизистой оболочки, контуры неровные, четкие. Горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки не изменена. Эвакуация контрастного вещества из желудка и двенадцатиперстной кишки сохранена (рис. 6).

Данные КТ (27.02.2019) также подтверждали наличие образования двенадцатиперстной кишки прежних размеров с признаками инвазии в головку поджелудочной железы, холедох, а также ранее выявляемую лимфаденопатию. На боковой поверхности шеи справа пальпировался плотный лимфатический узел диаметром до 4 см. С учетом ранее достигнутого положительного ответа на помалидомид и длительный перерыв в лечении (2 мес) из-за развившихся осложнений 01.03.2019 начат цикл химиотерапии KPd (карфилзомиб, помалидомид и дексаметазон). После 3 циклов терапии KPd в июне 2019 г. были отмечены купирование анемического синдрома, нормализация размера лимфатического узла шеи справа. При контрольном обследовании констатирована полная ремиссия (МОБ-положительная, 0,044 %) с регрессом опухолевых образований в ранее выявляемых областях и лимфатических узлах. Субкомпенсированный стеноз двенадцатиперстной кишки полностью разрешился, что было подтверждено при рентгеноскопии желудка (рис. 7).

Результаты выполненного контрольного исследования КТ органов брюшной полости (20.06.2019) также подтверждают положительную динамику процесса в виде восстановления просвета двенадцатиперстной кишки, уменьшения размеров забрюшинных лимфатических узлов (рис. 8).

Обсуждение

До недавнего времени ММ оставалась малокуратбельным заболеванием с низкой выживаемостью.



Рис. 6. Рентгеноскопия желудка. При тугом наполнении (а) и двойном контрастировании (б) визуализируется сужение нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на всем протяжении (стрелка)

Fig. 6. X-ray of the stomach. With tight filling (а) and double contrasting (б), the narrowing of the descending section of the duodenum is visualized along the entire length (arrow)

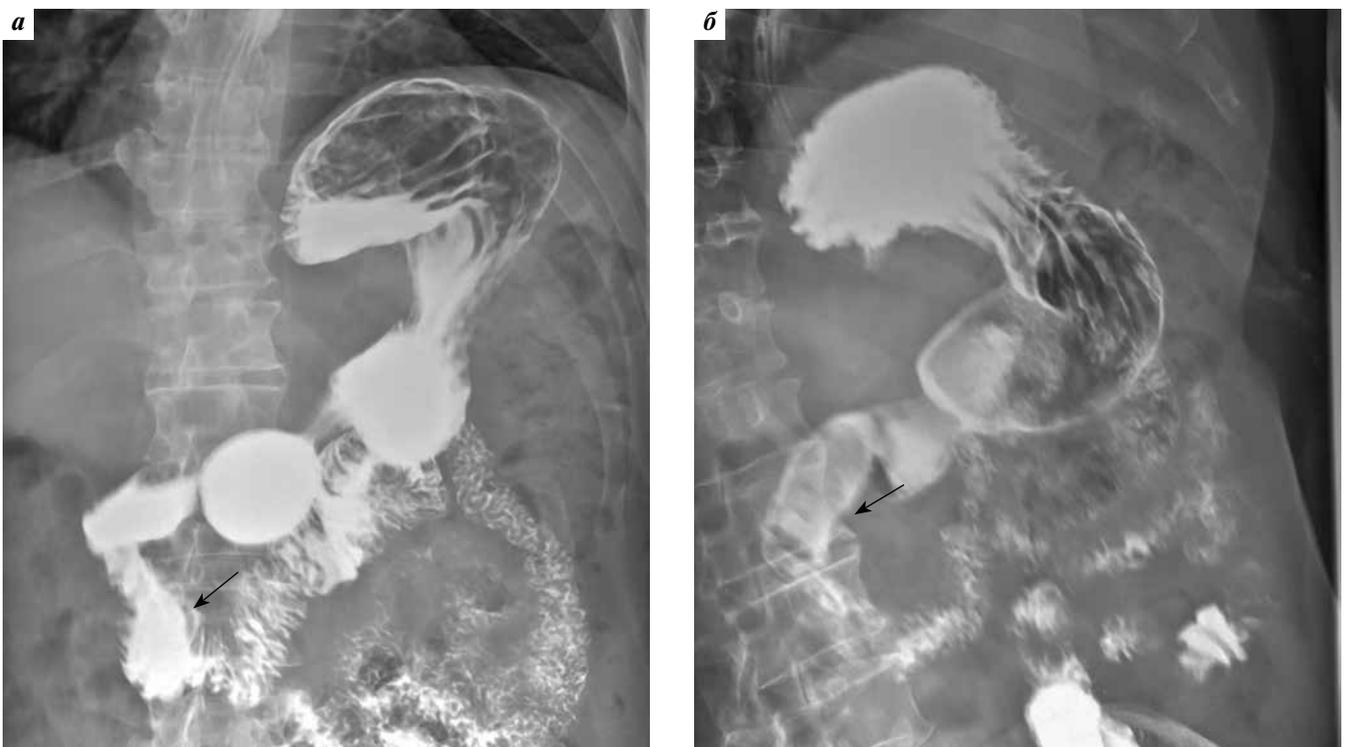


Рис. 7. Рентгеноскопия желудка. При тугом наполнении (а) и двойном контрастировании (б) визуализируется нормальная ширина просвета нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на всем протяжении (стрелка)

Fig. 7. X-ray of the stomach. With a tight filling (а) and double contrasting (б), the normal lumen width of the descending part of the duodenum is visualized along the entire length (arrow)

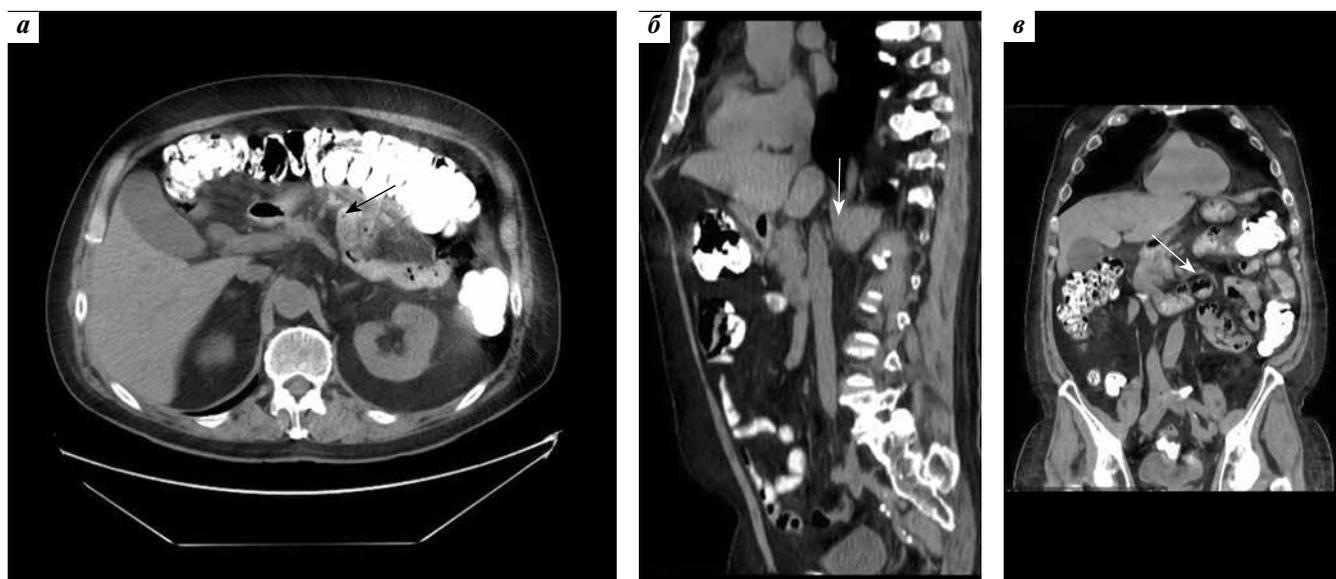


Рис. 8. Компьютерная томография органов брюшной полости. На изображениях в аксиальном срезе (а), коронарной (б) и сагиттальной (в) реконструкциях определяются отсутствие сужения просвета и утолщение стенок двенадцатиперстной кишки на всем протяжении нисходящего отдела (стрелка)

Fig. 8. Computed tomography scan of the abdominal cavity. On the image in the axial section (a), coronary (б) and sagittal (в) reconstructions, the absence of narrowing of the lumen and thickening of the walls of the duodenum along the entire descending section (arrow) are determined

Однако внедрение в практику новых препаратов (ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител) позволило улучшить результаты лечения и увеличить продолжительность жизни больных ММ. В то же время с учетом неоднородности плазмноклеточных неоплазий все еще остается немало пациентов с неблагоприятным прогнозом, особенно с ЭП при ММ, большинство из которых являются химиорезистентными. Современные, более совершенные методы визуализации (особенно ПЭТ/КТ) позволяют намного чаще выявлять больных с подобными патологическими поражениями, что в перспективе может значительно улучшить результаты терапии.

В представленном наблюдении у пациента с длительным рецидивирующим течением ММ через 6 лет от дебюта заболевания и через 5 лет после ауто-ТГСК развился экстрамедуллярный рецидив в виде поражения двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и лимфатических узлов, изначально выявленный при ПЭТ/КТ задолго до появления явных клинических признаков. В дальнейшем на фоне изъязвления и частичного распада плазмоцитарного поражения двенадцатиперстной кишки вследствие проводимой химиотерапии неоднократно развивалось внутрикишечное кровотечение с последующей глубокой постгеморрагической анемией. В исследовании G. Talamo и соавт. из 24 пациентов с ММ и вовлечением желудочно-кишечного тракта поражение двенадцатиперстной кишки отмечалось у 2 больных, поджелудочной железы – у 8, печени – у 11 [9].

M. Varettoni и соавт. (2010) показали, что среди 1003 пациентов с ММ частота плазмцитомы составила

7 % в дебюте ($n = 76$) и 6 % ($n = 56$) при рецидиве ММ, при этом в разгаре заболевания ЭП плазмцитомы встречались в 15 % случаев, а при рецидиве – в 28 % [6]. Интересно, что в этом исследовании у 34 из 76 больных в дебюте и при рецидиве заболевания диагностированы внекостные поражения (дыхательные пути, кожа, центральная нервная система, печень, лимфатические узлы, молочная железа, яичко, желудочно-кишечный тракт). При этом у 39 % больных с ЭП прогрессирование процесса в костном мозге не отмечалось.

В нашем наблюдении у пациента еще в дебюте заболевания отмечалось костное плазмоцитарное поражение в правой подвздошной кости. Несмотря на достижение полной МОБ-отрицательной ремиссии, через 3 года костная плазмцитома была вновь вовлечена в рецидив заболевания с появлением секреции парапротеина, но без явного поражения костного мозга. Через 1 год при отсутствии системного рецидива и до момента проявления ЭП диагностировалась плазмцитома нижней челюсти. Следует отметить, что по данным исследования M. Varettoni и соавт., частота экстрамедуллярных рецидивов постепенно возрастает – с 6,5 на 1 тыс. населения в год в период 1971–1993 гг. до 15,4 на 1 тыс. населения в год в 1994–1999 гг. ($p = 0,055$) и вплоть до 48,4 на 1 тыс. населения в год в 2000–2007 гг. ($p = 0,03$) [6]. Это может быть обусловлено как улучшением диагностики, включая современные методы визуализации (КТ, ПЭТ/КТ, МРТ), так и клональной эволюцией на фоне терапии новыми лекарственными препаратами и активным внедрением в практику ТГСК. По результатам некоторых ретроспективных исследований, не отмечается

увеличения частоты ЭП у больных ММ, пролеченных бортезомибом и иммуномодулирующими препаратами (леналидомидом и помалидомидом) [10, 11]. В то же время S. Mangiacavalli и соавт. при исследовании 329 пациентов с ММ, у 93 из которых в процессе наблюдения развились ЭП, показали, что риск экстрамедуллярного рецидива повышается у предлеченных пациентов с увеличением как времени терапии (>6 мес), так и количества линий терапии (>2) [7]. При этом относительный риск ЭП был сравнимым как для бортезомиба (2,9), так и для леналидомида (2,7).

В описываемом наблюдении у пациента после лечения леналидомидом (как в режиме поддерживающей терапии, так и в сочетании с бортезомибом), несмотря на его хорошую эффективность, отмечалось возобновление активности в первичной плазмоцитоме подвздошной кости справа, а также появление новой костной плазмоцитомы в нижней челюсти. По-видимому, имела место клональная эволюция ММ с «ускользанием» миеломных клеток из-под контроля химиотерапевтических препаратов. В то же время нельзя исключить, что в случае применения лучевой терапии на костный очаг ММ в правой подвздошной кости сразу после ауто-ТГСК у этого больного возможно было бы предотвратить развитие как первого, так и последующих рецидивов, проявлявшихся преимущественно плазмоцитомами.

Известно, что индекс пролиферативной активности Ki-67 является прогностическим маркером при злокачественных заболеваниях системы крови, однако при ММ пролиферативная активность обычно низкая. В то же время у пациентов с ЭП индекс Ki-67 достоверно повышен. Так, в исследовании L. Rasche и соавт. выявлено значительное повышение индекса Ki-67 от 30 до 90 % (медиана – 67 %) в биоптатах плазмоцитом у больных с ЭП [12]. При этом поражения костного мозга не было у 46 %, а низкий уровень его вовлечения отмечен у 21 % пациентов. В представленном клиническом случае у пациента в биоптате увеличенного лимфатического узла шеи определялись признаки плазмобластной опухоли с высоким индексом Ki-67+ (в 60 % опухолевых клеток). Значительного поражения костного мозга при появлении множественных ЭП не отмечалось и у нашего пациента.

Для улучшения диагностики ЭП может быть использован метод ПЭТ/КТ, который включен в алгоритм визуализации при солитарной плазмоцитоме согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG) для выявления моноклональных плазмоклеточных заболеваний [13]. Кроме этого, высокая чувствительность метода позволяет выявить локальную плазмоклеточную инфильтрацию в костном мозге. IMWG также предлагает более активно использовать МРТ всего тела для обнаружения солитарной костной плазмоцитомы, риск прогрессирования которой в ММ в течение 2 лет выше (35 %) по сравнению с ЭП (7 %). При этом

не отмечено лучшей выживаемости больных с ЭП [14]. При выявлении диффузной плазмоклеточной инфильтрации МРТ обладает лучшей чувствительностью по сравнению с ПЭТ/КТ [15]. Гиперплазия костного мозга (восстановление после химиотерапии или применения факторов роста) может приводить к ложноположительным результатам с использованием обоих методов, однако этот эффект более отчетлив при ПЭТ/КТ, чем при МРТ. ЭП мягких тканей могут быть выявлены и при УЗИ, а расположение миеломы в полых органах желудочно-кишечного тракта – при эндоскопическом исследовании. Мы выявили и наблюдали динамические изменения множественных ЭП ММ с вовлечением двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и лимфатических узлов в процессе лечения, используя КТ, рентгеноскопию, ПЭТ/КТ и ЭГДС с ультразвукографией.

Лечение ЭП у пациентов с ММ окончательно не разработано и может представлять сложности, особенно при локализациях, где затруднено использование лучевой терапии. Поэтому такой категории больных рекомендуются подходы, как у пациентов с ММ группы высокого риска [16]. Несмотря на терапию бортезомибом, бендамустином, леналидомидом, а также комбинациями с круглосуточной инфузией химиопрепаратов (ДСЕР), у пациента Б. отмечался рост плазмоцитомы в двенадцатиперстной кишке и ее изъязвление. Это приводило к частым внутрикишечным кровотечениям с развитием анемии тяжелой степени. Кроме этого, наблюдались миелосупрессия и углубление иммунной недостаточности, что возможно привело к развитию пневмонии. Предполагается, что при рецидивирующей ММ с ЭП могут быть эффективны лимфомоподобные циклы терапии, такие как PACE, Dexa-VEAM и HyperCVAD с последующей ауто-ТГСК или аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) [17, 18]. Объективный ответ на терапию Dexa-VEAM был получен более чем у половины больных с ЭП (6/11), а выполнение ауто-ТГСК или алло-ТГСК позволило улучшить ответ [18]. Следует отметить, что, по данным H. Shin и соавт., пациенты с ММ и мягкотканными плазмоцитомами ($n = 28$), по сравнению с больными со скелетными плазмоцитомами ($n = 63$), имели намного худшие показатели как безрецидивной (12 мес против 28 мес; $p = 0,001$), так и общей (37 мес против 67 мес; $p = 0,037$) выживаемости после ауто-ТГСК [19]. Лечение ЭП бортезомибом может быть эффективным, преимущественно у пациентов, ранее не получавших препарат: в наблюдении L. Rosiñol и соавт. у 3 из 4 пациентов с мягкотканными плазмоцитомами достигнут ответ на бортезомиб [20], а E. Raubelle и соавт. сообщили об успешной монотерапии бортезомибом больного в рецидиве ММ с множественными плазмоцитомами, появившимися после 2 курсов ауто-ТГСК и алло-ТГСК с инфузией донорских лимфоцитов [21]. В исследовании X. Qu и соавт. в группе из 14 пациентов с ЭП при рецидиве ММ

только у 2 больных отмечен ответ на леналидомид с дексаметазоном, однако он был кратковременным [22]. Ответ на терапию с леналидомидом также, по-видимому, наиболее отчетлив у больных, ранее не получавших препарат. Так, M. Gavriatoroulou и соавт. показали эффективность терапии леналидомидом с дексаметазоном при втором рецидиве у пациента с несекретируемой ММ с множественными плазмочитомами в печени, которые были резистентны к предшествующей терапии бортезомибом (VCD) [23]. Следует отметить, что этот пациент изначально получил бортезомибсодержащий курс индукции ремиссии (PAD), химиомобилизацию с циклофосфамидом и высокодозный мелфалан с ауто-ТГСК.

В нашем наблюдении в связи с дальнейшим прогрессированием и химиорезистентностью ЭП к ранее принимаемым бортезомибу и леналидомиду пациенту назначена терапия помалидомидом (иммуномодулятор 2-го поколения). Это способствовало непродолжительному частичному ответу, однако распад плазмочитомы в двенадцатиперстной кишке на фоне лечения сопровождался тяжелым кишечным кровотечением. В результате постцитостатической цитопении развилась тяжелая пневмония. По данным K. Short и соавт., применение помалидомида с дексаметазоном у 13 пациентов с ММ с вторичными ЭП привело к полному положительному ответу на лечение у 2 пациентов, к частичному ответу – у 2 (общий ответ – 31 %) [10].

Пациенту Б. после терапии РСД и возобновления роста плазмочитомы назначен карфилзомиб в сочетании с помалидомидом и дексаметазоном (KPD).

Карфилзомиб является ингибитором протеасомы 2-го поколения и продемонстрировал хорошую эффективность, безопасность и переносимость у пациентов с резистентной или рефрактерной ММ [24]. В то же время существуют единичные сообщения об эффективности карфилзомиба у пациентов с ММ и ЭП. В наблюдении I. España и соавт. терапия карфилзомибом с дексаметазоном была высокоэффективной у пациентки с рецидивирующей ММ с плевроперикардиальной миеломатозной инфильтрацией после полного курса терапии с ауто-ТГСК и алло-ТГСК [25]. G. Mele и D. Pastore описали полный ответ на лечение карфилзомибом с леналидомидом и дексаметазоном у пациента с рецидивом ММ и ЭП в правой интраорбитальной области без вовлечения центральной нервной системы или лептоменингеального поражения [26]. У пациента в нашем клиническом наблюдении на фоне терапии карфилзомибом после 3 циклов терапии достигнута хорошая частичная ремиссия (МОБ-положительная), подтвержденная данными ПЭТ/КТ (рис. 9), отсутствуют эпизоды кишечного кровотечения, нет значимой анемии. Признаков побочного действия карфилзомиба на сердечно-сосудистую систему не определялось.

Следует отметить, что терапия леналидомидом и помалидомидом, а также карфилзомибом у пациента Б. проводилась с дополнительным назначением кларитромицина и метформина в рамках репрофилирования назначений неопухолевых препаратов, что продемонстрировало дополнительную противомиеломную активность, особенно при резистентной или рефрактерной ММ.

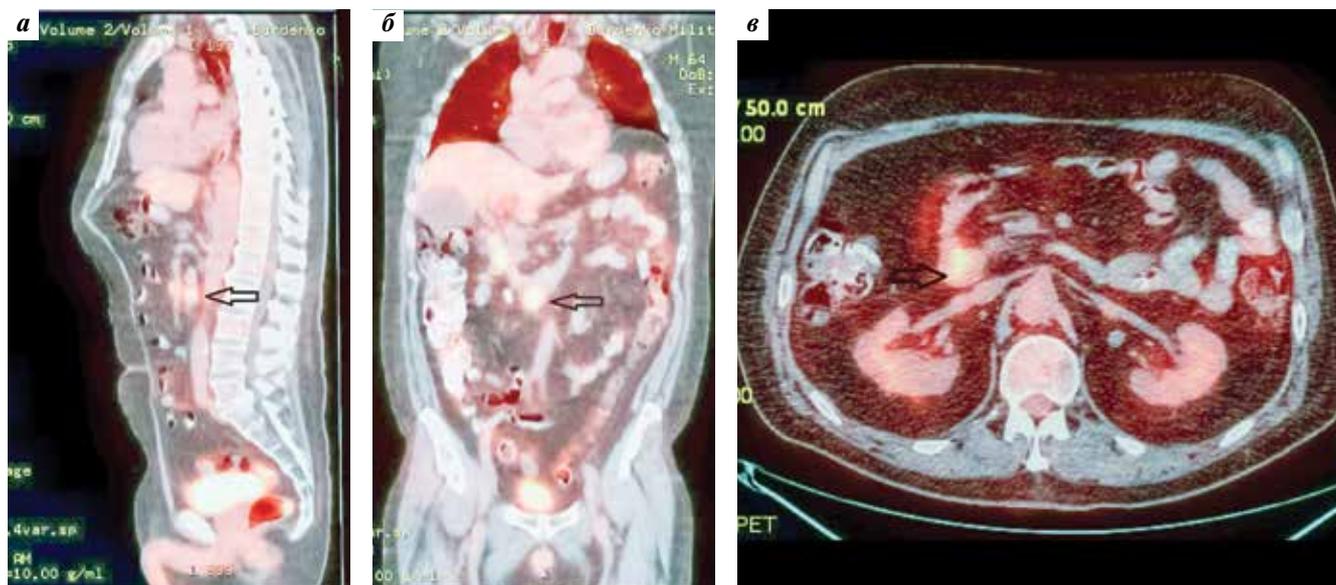


Рис. 9. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. При контрольном исследовании на изображениях в коронарной (а), сагитальной (б) и аксиальных плоскостях (в) визуализируется накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в узловом образовании двенадцатиперстной кишки/головке поджелудочной железы (стрелка). Размеры и интенсивность узлов по сравнению с предыдущим исследованием уменьшились. Сужение просвета кишки не наблюдается

Fig. 9. Positron emission tomography combined with computed tomography. In a control study, images in the coronary (a), sagittal (b) and axial planes (c) visualize the accumulation of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the nodular formation of the duodenum/head of the pancreas (arrow). The size and intensity of the nodes in comparison with the previous study decreased. Narrowing the lumen of the intestine is not observed

По данным литературы, для улучшения ответа на леналидомид (и преодоление рефрактерности к нему) R. Niesvizky и соавт. назначали кларитромицин в индукционном цикле BiRd (кларитромицин (биаксин), леналидомид и дексаметазон) с общим ответом у 90 % больных за 2 года наблюдения [27]. При сравнении терапии BiRd с Rd общий ответ, а также время до прогрессирования и выживаемость без прогрессирования были значительно лучше с кларитромицином [28]. N. Ghosh и соавт. продемонстрировали эффективность назначения кларитромицина при рецидиве ММ даже после прогрессирования на фоне терапии Rd – общий ответ в комбинации BiRd достигнут у 45,8 % больных [29]. В 2012 г. было проведено исследование, в котором 97 предлеченных (3–15 линий терапии) больных резистентной или рефрактерной ММ (к леналидомиду – 73 %, к бортезомибу – 70 %, с двойной рефрактерностью к леналидомиду и бортезомибу – 64 %) помимо помалидомида и дексаметазона получали кларитромицин (ClaPD) [30]. В результате терапии ClaPD общий ответ составил 53,6 %. Карфилзомиб в комбинации с BiRd (Car-BiRd) также показал увеличение эффективности терапии, однако сравнительных исследований не проводилось [31, 32].

При ММ, как и при многих злокачественных новообразованиях, выявляются метаболические нарушения, особенно усиление гликолиза и глютаминолиза [33]. Частое наличие у пациентов с ММ сахарного диабета 2-го типа, а также прием в комбинированной терапии стероидов, ассоциированный с развитием стероидиндуцированного сахарного диабета, способствуют ухудшению результатов лечения ММ: в ретроспективном исследовании ($n = 1240$) W. Wu и соавт. показали, что медиана общей выживаемости была значительно более короткой (65,4 мес) у пациентов с ММ и диабетом по сравнению с теми, кто не имел нарушений обмена глюкозы (98,7 мес) [34]. Из сопутствующих заболеваний у нашего пациента отмечались сахарный диабет 2-го типа и алиментарно-конституциональное ожирение III степени, в связи с чем к лечению добавлялся метформин. Метформин приводит к снижению продукции инсулина, повышает чувствительность к инсулину и индуцирует снижение массы тела. Назначение метформина при сахарном диабете, по данным исследования W. Wu и соавт., привело к значительному увеличению медианы общей выживаемости: 74,3 мес против 60,1 мес ($p = 0,034$); применение инсулина и его аналогов приводило к снижению общей выживаемости (медиана 57 мес против 101 мес у тех, кому не назначались эти препараты) [34]. Оказалось также, что метформин у больных с моноклональной гаммапатией неопределенного значения значительно снижал риск трансформации этого предмиеломного состояния по сравнению с пациентами, не получавшими данный препарат [35, 36]. По-видимому, метформин может нарушать метаболизм опухолевого плазмочита, что приводит к улучшению результатов лечения

в комбинации с метформином, а также может позволить снижать дозы химиопрепаратов, способствуя уменьшению побочных эффектов от системной химиотерапии. При ММ клинические исследования с метформином еще продолжаются, однако в лабораторных условиях при назначении с бортезомибом показано усиление апоптоза миеломной клетки [37].

Перспективным в лечении ЭП у пациентов с ММ может стать применение даратумумаба, антитела против CD38, эффективность и безопасность которого подтверждены в клинических исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ММ, в том числе с внекостными поражениями [38–41]. Другие антитела, такие как анти-CD38-антитело изатуксимаб и анти-SLAMF7 элутумаб, также продемонстрировали значительную эффективность в терапии резистентной или рефрактерной ММ, в связи с чем можно ожидать их успешного применения и при ЭП [42, 43]. Ожидается также, что Т-клетки с химерным антигенным рецептором (например, специфичные против рецептора BCMA) потенциально улучшат результаты лечения пациентов с резистентной или рефрактерной ММ, особенно с ЭП, что было показано J. Mi и соавт. [44].

Заключение

В нашем клиническом наблюдении продемонстрирован случай появления множественных ЭП у пациента с ММ. Появление ЭП у пациентов с ММ на фоне терапии новыми препаратами, возможно, связано с тем, что высокая активность новых методов лечения может привести к почти полному уничтожению чувствительных клональных клеток, но, как следствие, способствовать появлению устойчивого и более агрессивного по своей природе клона, способного выживать в экстремедулярной нише. В описываемом клиническом наблюдении пациент получил несколько линий терапии, включая ингибиторы протеасомы и противоопухолевые иммуномодуляторы, до появления редких ЭП. ЭП при ММ могут быть опасным проявлением клональной эволюции заболевания, при которой возможности терапии все еще ограничены. В то же время возможности современных методов визуализации, включая ПЭТ/КТ, способствуют улучшению диагностики редких случаев ЭП при ММ, особенно без системного проявления ММ (пример нашего наблюдения). Это подтверждает важность международных рекомендаций по включению в алгоритм обследования при подозрении на ЭП метода ПЭТ/КТ. Метод также может быть полезен для установления глубины ремиссии после проведенного лечения. С учетом хороших эффективности и переносимости карфилзомиба при ЭП у нашего пациента, что соответствует имеющимся отдельным данным литературы, целесообразно как можно раньше назначать терапию на основе карфилзомиба при выявлении ЭП.

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

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3rd edn., revised and augmented. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.)].
2. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2019;12(3):344–9. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia in chronic diseases: key mechanisms of pathogenesis in patients with malignant neoplasms and possible approaches to classification. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2019;12(3):344–9. (In Russ.)].
3. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А. и др. Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой. Медицинская визуализация 2018;22(5):106–3. [Kryukov E.V., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A. et al. Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging* 2018;22(5):106–3. (In Russ.)].
5. Троян В.Н., Рукавицын О.А., Крюков Е.В. и др. Возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрической денситометрии в мониторинге динамики лечения множественной миеломы. Военно-медицинский журнал 2018;339(11):58–9. [Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Kryukov E.V. et al. The possibilities of dual-energy X-ray absorptiometric densitometry in monitoring the dynamics of treatment of multiple myeloma. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal* 2018;339(11):58–9. (In Russ.)].
6. 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.
7. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V. et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann Hematol* 2017;96(1):73–80. DOI: 10.1007/s00277-016-2847-z.
8. Pérez-Simón J.A., Sureda A., Fernández-Aviles F. et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006;20(3):542–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2404085.
9. Talamo G., Cavallo F., Zangari M. et al. Clinical and biological features of multiple myeloma involving the gastrointestinal system. *Haematologica* 2006;91(7):964–7.
10. Short K.D., Rajkumar S., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906–8. DOI: 10.1038/leu.2011.29.
11. 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.
12. 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.
13. Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20(6):e302–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
14. Nahi H., Genell A., Wälinder G. et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. *Eur J Haematol* 2017;99(3):216–22. DOI: 10.1111/ejh.12907.
15. Zamagni E., Nanni C., Patriarca F. et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(1):50–5. DOI: 10.3324/haematol.10554.
16. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016;127(8):971–6. DOI: 10.1182/blood-2015-07-635383.
17. 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.
18. Rasche L., Striffler S., Duell J. et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen “Dexa-BEAM” in advanced and extramedullary multiple myeloma. *Ann Hematol* 2014;93(7):1207–14. DOI: 10.1007/s00277-014-2023-2.
19. Shin H.J., Kim K., Lee J.W. et al. Comparison of outcomes after autologous stem cell transplantation between myeloma patients with skeletal and soft tissue plasmacytoma. *Eur J Haematol* 2014;93(5):414–21. DOI: 10.1111/ejh.12377.
20. Rosiñol L., Cibeira M.T., Uriburu C. et al. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2006;76(5):405–8. DOI: 10.1111/j.0902-4441.2005.t01-1-EJH2462.x.
21. Paubelle E., Coppo P., Garderet L. et al. Complete remission with bortezomib on plasmacytomas in an end-stage patient with refractory multiple myeloma who failed all other therapies including hematopoietic stem cell transplantation: possible enhancement of graft-vs-tumor effect. *Leukemia* 2005;19(9):1702–4. DOI: 10.1038/sj.leu.2403855.
22. Qu X., Chen L., Qiu H. et al. Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance. *Biomed Res Int* 2015;2015:787809. DOI: 10.1155/2015/787809. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/787809/>.
23. Gavriatopoulou M., Evangelos T., Maria R. et al. Successful treatment with lenalidomide dexamethasone for second relapse of a patient with non-secretory multiple myeloma with extramedullary liver plasmacytomas: A case report. *Hematol Med Oncol* 2017. DOI: 10.15761/HMO.1000115.
24. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
25. Español I., Romera M., Gutiérrez-Meca M.D. et al. Carfilzomib and dexamethasone for extramedullary myeloma with pleuropericardial involvement. *Clin Case Rep* 2017;5(8):1258–60. DOI: 10.1002/ccr3.1015.

26. Mele G., Pastore D. Efficacy of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for extramedullary intracranial localization of multiple myeloma. *Case Rep Hematol* 2018;2018:2312430. DOI: 10.1155/2018/2312430.
27. Niesvizky R., Jayabalan D.S., Christos P.J. et al. BiRD (clarithromycin)/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008;111(3):1101–9.
28. Gay F., Rajkumar S.V., Coleman M. et al. Clarithromycin (Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone (BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone (Rd) for newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol* 2010;85(9):664–9. DOI: 10.1002/ajh.21777.
29. Ghosh N., Noah T., Zahurak M. et al. Addition of clarithromycin to lenalidomide and dexamethasone (BiRd) is effective in multiple myeloma after progression on lenalidomide and dexamethasone. Program and abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2013.
30. Mark T.M., Boyer A., Rossi A.C. et al. ClAPD (clarithromycin, pomalidomide, dexamethasone) therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120(21):77.
31. Mark T.M., Allan J.N., Marano G. et al. Car-Bird [carfilzomib, clarithromycin(biaxin(r)), lenalidomide/(revlimid(r)), dexamethasone) for newly-diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2013;122(21):3216.
32. Forsberg P.A., Rossi A.C., Pearse R.N. et al. Carfilzomib induction with lenalidomide and clarithromycin consolidation and lenalidomide maintenance (CarBiRD) for multiple myeloma (MM). *Blood* 2016;128(22):4518.
33. El Arfani C., De Veirman K., Maes K. et al. Metabolic features of multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2018. DOI: 10.3390/ijms19041200.
34. Wu W., Merriman K., Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2014;111(3):628–36. DOI: 10.1038/bjc.2014.307.
35. Chang S.H., Luo S., O'Brian K.K. et al. Association between metformin use and transformation of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma in U.S. veterans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2(1):e30–6.
36. Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X., Weiss B.M. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2017;58(5):1265–7. DOI: 10.1080/10428194.2016.1236375.
37. Jagannathan S., Abdel-Malek M.A., Malek E. et al. Pharmacologic screens reveal metformin that suppresses GRP78-dependent autophagy to enhance the anti-myeloma effect of bortezomib. *Leukemia* 2015;29(11):2184–91. DOI: 10.1038/leu.2015.157.
38. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
39. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375(14):1319–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
40. Jullien M., Trudel S., Tessoulin B. et al. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2019;98(6):1435–40. DOI: 10.1007/s00277-019-03655-5
41. Minarik J., Pour L., Maisnar V. et al. Single agent daratumumab in advanced multiple myeloma possesses significant efficacy even in an unselected “real-world” population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov* 2018. DOI: 10.5507/bp.2018.064.
42. Richardson P.G., Attal M., Campana F. et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future Oncol* 2017;14(11):1035–47. DOI: 10.2217/fo-2017-0616.
43. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(7):621–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.
44. Mi J.Q., Fan X. (Frank), Xu J. et al. Effective Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma including extramedullary involvement by BCMA-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood* 2017;130(Suppl 1):3115.

Благодарность. Авторы выражают благодарность начальнику ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России профессору, доктору медицинских наук, члену-корреспонденту РАН Евгению Владимировичу Крюкову.

Acknowledgment. The authors are grateful to the head of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russia, to Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Evgeniy V. Kryukov.

Вклад авторов

О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков, В.Н. Троян: окончательное одобрение рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
С.В. Козырев: разработка концепции и дизайна исследования, написание рукописи;
В.П. Поп: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, написание рукописи;
В.В. Правосудов, П.И. Симашова, М.В. Дрозд, Ю.Е. Попков, С.А. Алексеев, Э.Р. Сапельникова: сбор и обработка данных.

Authors' contributions

O.A. Rukavitsyn, E.V. Kryukov, V.N. Troyan: final approval of the manuscript, reviewing of publications on the article's topic;
S.V. Kozыrev: study design and concept development, article writing;
V.P. Pop: study design and concept development, data collection and processing, article writing;
V.V. Pravosudov, P.I. Simashova, M.V. Drozd, Yu.E. Popkov, S.A. Alekseev, E.R. Sapelnikova: data collection and processing, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Рукавицын/O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>
Е.В. Крюков/E.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>
В.Н. Троян/V.N. Troyan: <https://orcid.org/0000-0002-8008-9660>
С.В. Козырев/S.V. Kozыrev: <https://orcid.org/0000-0002-1925-062X>
В.П. Поп/V.P. Pop: <https://orcid.org/0000-0002-3050-4643>
С.А. Алексеев/S.A. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>
Э.Р. Сапельникова/E.R. Sapelnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7859>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.