

Комбинация препарат-обусловленного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти

Е.М. Басин¹, Е.Н. Цмокалюк²

¹Кафедра онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, Москва, Россия

²Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Басин Евгений Михайлович – e-mail: Dr.Basin@mail.ru

Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw

E.M. Basin¹, E.N. Tsmokalyuk²

¹Department of Oncology and Plastic Surgery, FSBEI of Additional Professional Education «Institute for Advanced Education of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russia

²Department of Pathological Anatomy, FSBEI of Higher Education Moscow State University of Medicine and Stomatology n.a. Evdokimov A.I., Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence: Evgeny M. Basin – e-mail: Dr.Basin@mail.ru

药物性骨坏死与上颌多发性骨髓瘤的结合

E.M. Basin¹, E.N. Tsmokalyuk²

¹Department of Oncology and Plastic Surgery, FSBEI of Additional Professional Education «Institute for Advanced Education of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russia

²Department of Pathological Anatomy, FSBEI of Higher Education Moscow State University of Medicine and Stomatology n.a. Evdokimov A.I., Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

通讯作者 Evgeny M. Basin – e-mail: Dr.Basin@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2019.7.4.61–65

Многие лекарственные препараты имеют ряд побочных эффектов, однако с начала XXI века отмечается небывалый рост случаев остеонекрозов лицевого черепа, возникающих вследствие приема различных препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани. В статье представлен клинический случай комбинированного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти на фоне системной терапии деносумабом. Проведено хирургическое лечение в объеме блоковой резекции верхней челюсти слева. Заживление прошло первичным натяжением без особенностей. На контрольных осмотрах через 3, 6, 9, 12 месяцев после операции новые зоны обнажения костной ткани отсутствовали.

Ключевые слова: остеонекроз челюсти, деносумаб, препарат-обусловленный остеонекроз

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Не указан.

Для цитирования: Басин Е.М., Цмокалюк Е.Н. Комбинация препарат-обусловленного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти. Голова и шея. Российский журнал = Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. Head and neck. Russian Journal. 2019;7(4):61–65.

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Many of the medical drugs have a number of side effects, but since the beginning of the XXI century there has been an unprecedented increase in cases of the facial bones osteonecrosis resulting from treatment with various drugs that affect bone remodeling. The article presents a clinical case of combined osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw in patient receiving systemic denosumab therapy. Surgical treatment was performed in the volume of block resection of the left upper jaw. Primary healing occurred after surgery without any complications. During follow-up at 3, 6, 9, 12 months after surgery, new areas of exposure of bone tissue were absent.

Key words: jaw osteonecrosis, denosumab, drug-induced osteonecrosis

The authors declare no conflict of interest.

Source of financing: not specified.

For citation: Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. Golova i sheya. Rossijskij zhurnal = Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. Head and neck. Russian Journal. 2019;7(4):61–65 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

摘 要

许多医用药物都有许多副作用，但是自二十一世纪初以来，由于使用各种影响骨骼重塑的药物治疗而导致的面部骨骼坏死病例的空前增加。本文介绍了接受全身性地诺单抗治疗的合并上颌骨坏死和多发性骨髓瘤的临床病例。在左上颌的阻滞切除术中进行手术治疗。术后基本治愈，无任何并发症。在术后3、6、9、12个月的随访期间，没有新的骨组织暴露区域。

关键词：颌骨坏死，地诺单抗，药物性骨坏死

作者宣称没有利益冲突。

资金来源：未指定。

引用 Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal* = Basin E.M., Tsmokalyuk E.N. Combination of drug-induced osteonecrosis and multiple myeloma of the upper jaw. *Head and neck. Russian Journal*. 2019;7(4):61–65 (in Russian).

作者对所提供数据的独创性以及发布说明性材料（表格，图表，患者照片）负责。

Введение

Множественная миелома – это злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ , λ). [1] Встречаются внекостные осложнения множественной миеломы с поражением крыло-небной ямки [2].

Одним из препаратов, способствующих снижению резорбции костной ткани является деносумаб. Человеческие моноклональные антитела (IgG2 – деносумаб) обладают высоким аффинитетом и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), связываются и нейтрализуют его активность подобно действию остеопротегерина, который является рецептором-ловушкой растворимого гомолога RANK. Деносумаб подавляет образование и функциональную активность остеокластов, тем самым ингибируя процесс резорбции [3]. В национальном руководстве по диагностике и лечению множественной миеломы в связи с риском возникновения остеонекрозов челюстей рекомендуют использовать препараты золендроновой кислоты не более двух лет [4].

Многие лекарственные препараты имеют ряд побочных эффектов, однако с начала XXI века отмечается небывалый рост случаев остеонекрозов лицевого черепа, возникающих вследствие приема различных препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани. Моноклональные антитела, антиангиогенные препараты, а также бисфосфонатные препараты, как и наркотические препараты – дезоморфин и первитин, приводят к появлению данных атипичных воспалительных заболеваний лицевого черепа [5–9].

Необходимо помнить о возможности метастазирования в кости лицевого черепа при злокачественных солидных образованиях, а также множественной миеломе.

Клинический случай

В Клинический медицинский центр МГМСУ им. И.А. Евдокимова обратилась пациентка Б. 72 лет с жалобами на обнажение костной ткани верхней челюсти, периодически с отделяемым в данной области. С 2013 г. на основании данных исследования костного мозга выявлен M-градиент и установлен следующий диагноз: множественная миелома G каппа, распро-

страненный остеодеструктивный процесс, III A стадия. Состояние после полихимиотерапии по схеме VCP, прогрессирование. Состояние на фоне специфической терапии ревлимидом 15 мг внутрь 1–21 дни, дексаметазоном 20 мг 1 раз в неделю (1, 8, 15, 22 дни). Частичная ремиссия.

Получала деносумаб 120 мг каждые 28 дней в течение 4 лет. На фоне терапии деносумабом проведено удаление зуба 2.4 в декабре 2017 г., после чего появился участок обнаженной костной ткани. Последняя инъекция деносумаба 120 мг 15 марта 2018 г.

При клиническом осмотре выявлен участок обнажения костной ткани в области зубов 2.3–2.5 грязно-серого цвета, без видимого отделяемого. Окружающая слизистая оболочка цианотична, пальпация слабо болезненна, отмечается подвижность I степени зуба 2.3 (рис. 1–3).

На основании данных клинико-рентгенологического обследования поставлен диагноз: препарат-обусловленный остеонекроз верхней челюсти на фоне лечения множественной миеломы. Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации хирургов стоматологов и челюстно-лицевых хирургов пациента соответствует стадии заболевания II. На данной стадии заболевания возможно проведение как консервативной тактики лечения, так и некрэктомии с ушиванием раны для ликвидации зоны остеонекроза челюстей.

В июле 2018 г. проведено хирургическое лечение в объеме блоковой резекции верхней челюсти слева. Интраоперационно определялись изменения костной ткани в области зуба 2.2 до зуба 2.5. Нехарактерной особенностью костной ткани явился ее серый вид, наличие грануляций с низкой васкуляризацией (рис. 4). Лоскуты были мобилизованы и ушиты узловыми швами без натяжения.

По данным патолого-анатомического исследования: фрагменты компактной и губчатой костной ткани с прилежащими фокусами слизистой оболочки, покрытой многослойным плоским эпителием, с выраженными деструктивными изменениями костных балок, с определяющейся стенкой кистозной полости, внутренняя поверхность которой выполнена уплощенным многослойным плоским эпителием с участками акантоза и грануляционной тканью. В просвете полости – некротизированная костная ткань со скоплением гнойного экссудата. Перифокально в межбалочных пространствах выявляется выраженный диффузный смешанный воспалительный инфильтрат, отек и полнокровие сосудов, разрастание грануляционной ткани с комплексами мицелия гриба и наложением кокковой флоры, с участками



Рис. 1. Обнажение костной ткани в области 2.3–2.5 зубов
Fig. 1. Exposure of bone tissue in the region of 2.3–2.5 teeth



Рис. 2. Ортопантомограмма на момент обращения — отсутствие ремоделирования костной ткани в области лунки удаленного зуба 2.4., склероз компактных пластинок альвеол 2.1–2.3 зубов
Fig. 2. Orthopantomogram at the time of diagnosis - absence of bone tissue remodeling in the area of the hole of the extracted tooth 2.4., sclerosis of compact alveoli plates of 2.1–2.3 teeth

выраженной резорбции костных балок и очагами фиброза в межбалочных пространствах. В некоторых полях зрения в межбалочных пространствах и субэпителиально отмечается плотный сплошной инфильтрат из округлых крупных клеток, тесно примыкающих друг к другу, с обильной цитоплазмой и округлым ядром, имеющих сходство с плазматическими клетками, встречаются многоядерные формы. В опухолевом инфильтрате отмечаются микрофокусы некроза (рис. 5–7).

Отмечено заживление первичным натяжением без особенностей, снятие швов проведено через 21 день после оперативного вмешательства. На контрольных осмотрах через 3, 6, 9, 12 месяцев после операции новые зоны обнажения костной ткани отсутствовали, изготовлен частичный съемный протез на верхнюю челюсть (рис. 8).

Обсуждение

Разработанные классификации и способы лечения больных остеонекрозами лицевого черепа постоянно дополняются и требуют более дифференцированного подхода. При хороших мануальных навыках пациента и адекватной гигиене полости рта возможно длительное консервативное лечение на стадиях 0, I, II при динамическом наблюдении челюстно-лицевым хирургом [5, 7, 8]. При наличии зоны остеонекроза челюсти, которая может быть удалена внутриротовым доступом с использованием приемов адекватного ушивания раны и первичного заживления, стоит отдавать приоритет данной методике операции.

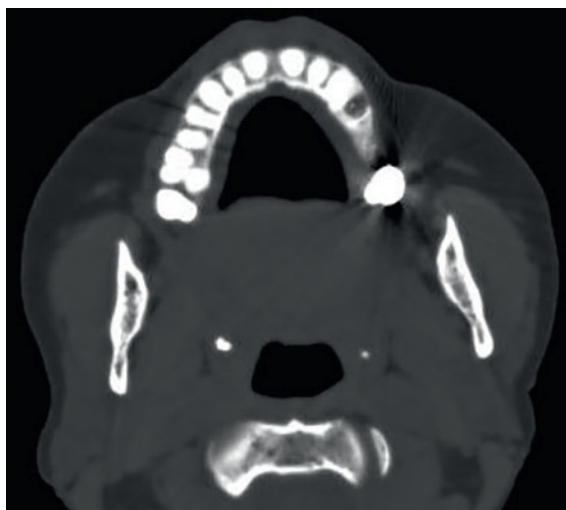
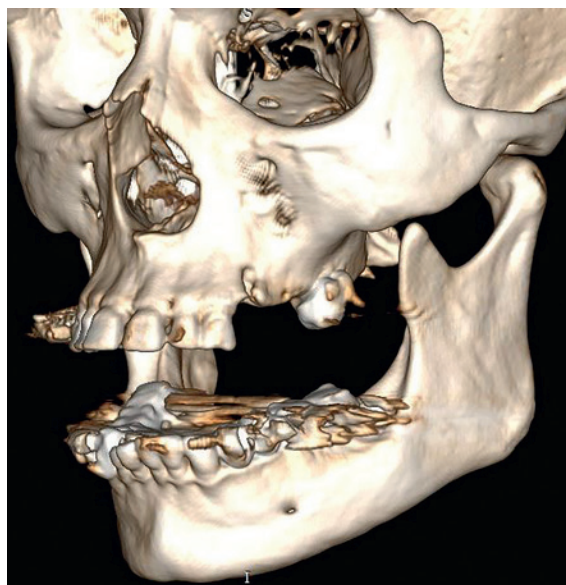


Рис. 3. Компьютерная томография
а) 3D-реконструкция б) горизонтальная проекция.
Fig. 3. Computed tomography
a) 3D reconstruction b) horizontal projection.



Рис. 4. Макропрепарат верхней челюсти с зубами 2.2, 2.3
Fig. 4. Macropreparation of the upper jaw with teeth 2.2, 2.3

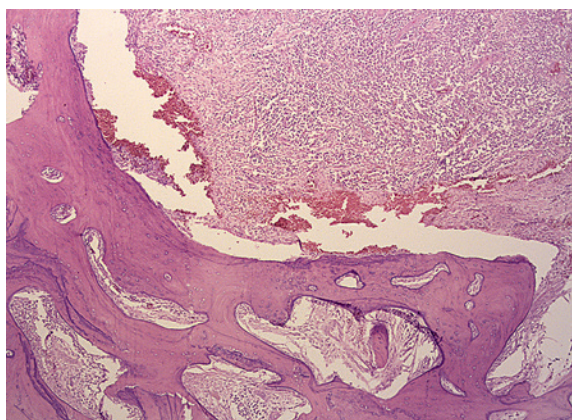


Рис. 5. Костная ткань с очагами деструкции
Гематоксилин-эозин, $\times 5-50$.
*Fig. 5. Bone tissue with foci of destruction
Hematoxylin-eosin, $\times 5-50$.*

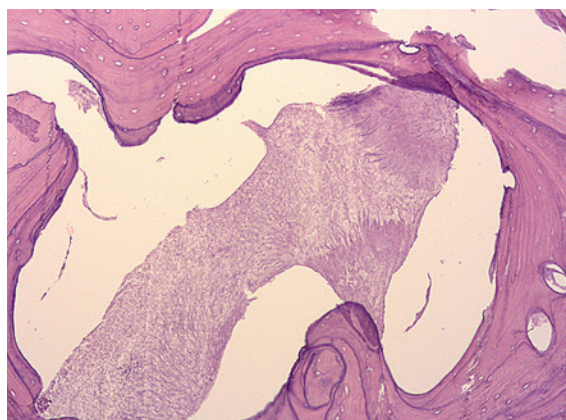


Рис. 6. Друзы грибов
Гематоксилин-эозин, $\times 5-50$.
*Fig. 6. Fungal mycelium
Hematoxylin-eosin, $\times 5-50$.*

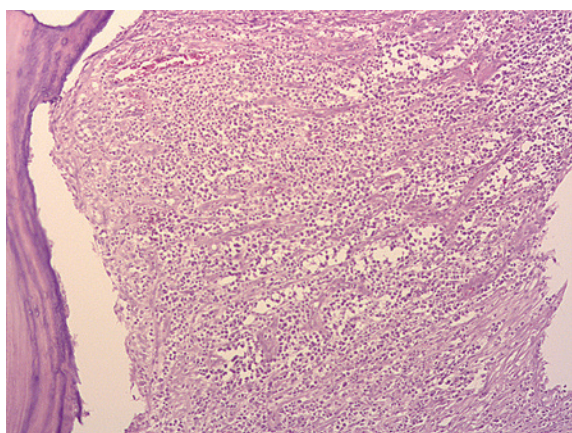


Рис. 7. Опухолевая ткань с инфильтрацией
а) гематоксилин-эозин, $\times 10-100$, б) гематоксилин-эозин, $\times 40-400$.
*Fig. 7. Tumor tissue with infiltration
a) hematoxylin-eosin, $\times 10-100$, b) hematoxylin-eosin, $\times 40-400$*

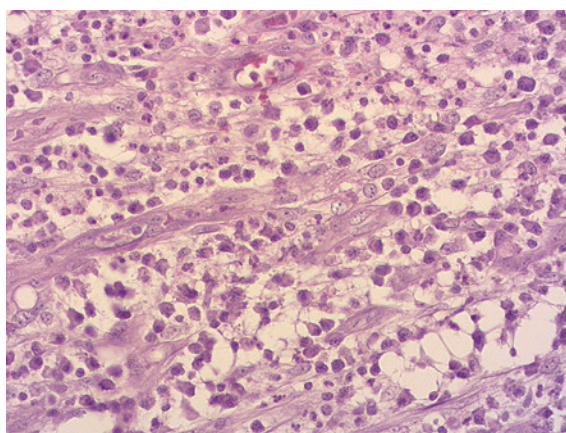


Рис. 8. Состояние полости рта через 9 месяцев после операции
Fig. 8. The oral cavity condition 9 months after surgery

Клинический успех оперативного лечения стадий I и II стоит воспринимать как временное улучшение заболевания до клинико-рентгенологической картины 0 в связи с риском рецидива заболевания и возможным обнажением костной ткани в других квадрантах в полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко Я.М. Множественная миелома. Вестник молодого ученого. 2016;14(3):25–30.
2. Беляев Г.Ю., Порядина О.В., Олина О.А. Множественная миелома с внечелюстным осложнением: случай из практики. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2016;6(1):115–21.
3. Каракоев К.Г., Мордасов Н.А., Лысова М.М., Иванюта И.В. Ингибитор RANKL деносумаб – новый терапевтический подход к лечению хронического генерализованного пародонтита на фоне системного остеопороза. Научный медицинский вестник. 2016;1(3):8–13.
4. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1 Suppl. 2):1–24.
5. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehroir, B. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J. Oral Maxillofac. Surg. 2014;72:1938–56.

6. Santos-Silva, A.R., Belizario Rosa, G.A., Castro Junior, Gd, Dias, R.B., Prado Ribeiro, A.C., Brandao, T.B. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2013;115:e32–e36.
7. Басин Е., Медведев Ю., Поляков К. Препарат-обусловленные остеонекрозы челюстей. *Врач.* 2014;12:35–7.
8. Басин Е.М., Медведев Ю.А., Поляков К.А. Препарат-обусловленный остеонекроз челюстей. *Врач.* 2015;3:66–8.
9. Kwon Tae-Geon, Lee Chung-O, Park Jin-Woo, Choi, So-Young, Rijal Girdhari, Shin Hong-In. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin. Oral Impl. Res.* 2012. 25. 10.1111/clr.12088.
5. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehroir, B. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;72:1938–56.
6. Santos-Silva A.R., Belizario Rosa G.A., Castro Junior Gd., Dias R.B., Prado Ribeiro A.C., Brandao T.B. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2013;115:e32–e36.
7. Басин Е., Медведев Ю., Поляков К. Drug-induced osteonecrosis of the jaws. *Врач.* 2014;12:35–7 (In Russ.).
8. Басин Е.М., Медведев Ю.А., Поляков К.А. Drug-induced osteonecrosis of the jaws. *Врач.* 2014;12:35–7 (In Russ.).
9. Kwon Tae-Geon, Lee Chung-O, Park Jin-Woo, Choi, So-Young, Rijal Girdhari, Shin Hong-In. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin. Oral Impl. Res.* 2012. 25. 10.1111/clr.12088.

Поступила 04.06.19

Принята в печать 29.11.19

Received 04.06.19

Accepted 29.11.19

REFERENCES

1. Marchenko Y.M. Multiple myeloma. *Vestnik mladogo uchenogo.* 2016;14(3):25–30 (In Russ.).
2. Belyaev G.Y., Poryadina O.V., Olina O.A. Multiple myeloma with extraosseous complication: a case study. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoi diagnostiki.* 2016; 6(1):115–21 (In Russ.).
3. Karakov K.G., Mordasov N.A., Lysova M.M., Ivanyuta I.V. RANKL-inhibitor denosumab is a new therapeutic approach to the treatment of chronic generalized periodontitis in systemic osteoporosis. *Nauchnyy Medicinskiy Vestnik.* 2016;1(3):8–13 (In Russ.).
4. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rekhtina I.G., Darskaya E.I., Galtseva I.V., Kaplanov K.D., Motorin D.V., Samoilova O.S., Semochkin S.V., Skvortsova N.V., Soloviev M.V., Urnova E.S., Savchenko V.G. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematologiya i transfusiologiya.* 2016;61(1 Suppl. 2):1–24 (In Russ.).

Информация об авторах:

Е.М. Басин — д.м.н., профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва; e-mail: Dr.Basin@mail.ru

Е.Н. Цмокалюк — ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Information about the authors:

E.M. Basin — Doctor of Medicine, professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery FSBEI of APE "IAE FMBA", Russia, Moscow; e-mail: Dr.Basin@mail.ru.

E.N. Tsmokalyuk - Assistant of the Department of Pathological Anatomy FSBEI HE MSUMS n.a. A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, Moscow.