

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мельникова Мария Владимировна

**Экспрессия транскрипционных факторов Twist1, MEF2B, c-Myc, p53
при плазмноклеточных новообразованиях и плазмобластной лимфоме**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

3.3.2. – Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук Соловьева Майя Валерьевна
доктор биологических наук Ковригина Алла Михайловна

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Плазмоклеточные новообразования	12
1.2 Плазмобластная лимфома.....	26
1.3 Транскрипционные факторы Twist1, MEF2B, p53, c-Myc.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Формирование групп больных и дизайн исследования	33
2.2 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга и биопсийного материала опухолевой ткани	35
2.2.1 Гистологическое исследование	35
2.2.2 Иммуногистохимическое исследование	40
2.3 Другие методы обследования.....	43
2.4 Статистическая обработка данных	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	46
3.1 Характеристика больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения.....	46
3.2 Характеристика больных тлеющей миеломой	47
3.3 Характеристика больных симптоматической множественной миеломой	48
3.4 Характеристика больных плазмоклеточным лейкозом	52
3.5 Характеристика больных плазмобластной лимфомой.....	56
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	58
4.1 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения	58
4.1.1 Клинические параметры больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения	58
4.1.2 Патоморфологическая характеристика субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения.....	58
4.1.3 Определение доли монотипичных плазматических клеток при моноклональной гаммапатии неопределенного значения.....	59
4.1.4 Экспрессия белка Twist1 при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и в контрольной группе	59

4.1.5 Клиническое наблюдение моноклональной гаммапатии неопределенного значения..	62
4.2 Тлеющая миелома.....	65
4.2.1 Клинические параметры больных тлеющей миеломой	65
4.2.2 Патоморфологическая характеристика тлеющей миеломы	65
4.2.3 Определение монотипичных плазматических клеток при тлеющей миеломе	66
4.2.4 Экспрессия белка Twist1 в субстрате тлеющей миеломы	67
4.3 Симптоматическая множественная миелома.....	68
4.3.1 Клинические параметры больных симптоматической множественной миеломой	68
4.3.2 Патоморфологическая характеристика симптоматической множественной миеломы	69
4.3.3 Экспрессия белка Twist1 в субстрате симптоматической множественной миеломы... ..	70
4.3.4 Экспрессия белка p53 в субстрате симптоматической множественной миеломы	72
4.3.5 Экспрессия белка c-Мус в субстрате симптоматической множественной миеломы....	79
4.3.6 Клиническое наблюдение симптоматической множественной миеломы.....	84
4.4 Плазмноклеточный лейкоз.....	87
4.4.1 Клинические параметры больных плазмноклеточным лейкозом	87
4.4.2 Патоморфологическая характеристика плазмноклеточного лейкоза	87
4.4.3 Экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмноклеточного лейкоза	88
4.5 Сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 в субстрате плазмноклеточных новообразований.....	88
4.6 Плазмобластная лимфома.....	91
4.6.1 Клинические параметры больных плазмобластной лимфомой	91
4.6.2 Патоморфологическая характеристика плазмобластной лимфомы	91
4.6.3 Сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом	92
4.6.4 Сопоставление параметров экспрессии транскрипционного фактора MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом	94
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ	110

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ А	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная В-клеточная опухоль, субстратом которой являются плазматические клетки. При ММ существуют различные факторы неблагоприятного прогноза, список которых пополняется по мере накопления знаний и усовершенствования методов детекции болезни. В настоящее время активно используется понятие «миелома высокого риска». Медиана общей выживаемости пациентов из группы высокого риска значительно ниже, по сравнению с таковой у пациентов из группы стандартного риска, и составляет менее 2 лет для пациента-не кандидата на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), и менее 3 лет для кандидата на высокодозное лечение. Неблагоприятными прогностическими факторами являются мутации в определенных генах, некоторые цитогенетические aberrации, продвинутые стадии в соответствии с актуальными системами стадирования (ISS, R-ISS, R2-ISS), фенотипические признаки высокого риска – наличие плазмоцитом, рефрактерное течение болезни. Согласно системе стадирования R-ISS к цитогенетическим aberrациям высокого риска относят делецию 17p13/*TP53*, t(4;14), t(14;16) [1].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – один из фундаментальных механизмов эмбриогенеза, играющий важную роль в онкогенезе. В процессе ЭМП происходят утрата межклеточной адгезии и приобретение клетками миграционных и инвазивных свойств. Twist1 – один из ключевых транскрипционных факторов, индуцирующих ЭМП. Гиперэкспрессия одноименного гена, расположенного в локусе 7p21.1, описана при множестве злокачественных опухолей человека. Высокая активность белка Twist1 способствует диссеминации опухолевых клеток, уклонению их от апоптоза, формированию резистентности к проводимой терапии и опухолевой прогрессии [2-9].

При неходжкинских В-клеточных лимфомах описана ассоциация экспрессии белка Twist1 со стадией заболевания [10]. При грибовидном микозе отмечена связь высокой экспрессии Twist1 с худшими показателями беспрогрессивной выживаемости (БПВ) [11]. В другой работе экспрессия Twist1 при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании предложена в качестве возможного диагностического признака ранней стадии грибовидного микоза при дифференциальной диагностике с неопухолевыми дерматозами [12]. В костном мозге при миелодиспластическом синдроме (МДС) и остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) высокая активность Twist1 в клональных клетках помогает сформировать микроокружение, способствующее выживанию и прогрессированию опухоли [13].

Вместе с тем, только единичные публикации описывают экспрессию белка Twist1 в субстрате плазмноклеточных новообразований, при этом описана более высокая частота встречаемости высокой экспрессии Twist1 в субстрате плазмоцитом при ММ, нежели в субстрате ММ в трепанобиоптатах костного мозга. По мнению авторов, это указывало на активную функцию транскрипционного фактора в плазматических клетках и его влияние на их диссеминацию [14]. В другой работе было продемонстрировано, что драйвером активации белка Twist1 с последующей индукцией ЭМП является белковый продукт онкогена *NSD2*, расположенного в локусе 4p16 и вовлеченного при цитогенетической аберрации высокого риска – t(4;14) [15]. Частота встречаемости этой транслокации в общей популяции больных ММ примерно 15%, однако эта аберрация в два раза чаще наблюдается при ММ, осложненной плазмоцитомой [16, 17].

Транскрипционный фактор *MEF2B* является одним из значимых регуляторов лимфомагенеза. Мутации в гене *MEF2B* способствуют повышению экспрессии онкогенов *BCL6* и *MYC* и подавлению экспрессии онкосупрессора *TGFBI* [18]. В субстрате плазмноклеточных новообразований (ПН) и плазмобластной лимфомы (ПБЛ) экспрессия транскрипционного фактора *MEF2B* при ИГХ-исследовании мало изучена и ограничена единичной публикацией [19].

Делеция 17p13/*TP53* – фактор неблагоприятного прогноза, один из критериев ММ высокого риска [20, 21]. По данным ряда публикаций, экспрессия p53 при ИГХ-исследовании значимо ассоциирована с наличием делеции 17p13/*TP53* и неблагоприятным прогнозом. Тем не менее, экспрессия p53 описана в случаях без подтвержденной цитогенетической аномалии высокого риска или мутации в гене *TP53* [22, 23].

Данные о прогностической значимости цитогенетических нарушений в хромосоме 8, особенно тех из них, что вовлекают ген *MYC*, противоречивы. В ряде исследований описана связь между наличием реаранжировки *MYC* и более короткой общей и бессобытийной выживаемостью, особенно при ММ высокого риска, а также при развитии экстрамедуллярного поражения при ММ и его рецидива [24, 25, 26, 27]. В то же время описано, что высокая экспрессия белка c-Myc ассоциирована с более низкими показателями общей выживаемости, коррелирует с R-ISS, плазмобластной морфологией и высокой концентрацией кальция в крови [28].

Степень разработанности темы исследования

Экспрессия транскрипционного фактора Twist1 в спектре ПН описана только при ММ и в субстрате плазмоцитомы [14, 15]. Транслокация t(4;14) относится к критериям высокого риска

ММ. При данной транслокации задействован ген *NSD2*, белковый продукт которого является драйвером активации белка *Twist1* [15]. В этой связи большой интерес представляет изучение экспрессии белка *Twist1* на различных этапах эволюции заболевания от моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) до развернутых форм ММ, а также её взаимосвязь с *t(4;14)*. Кроме того, важно проанализировать клинические проявления ММ в зависимости от параметров экспрессии белка *Twist1*.

Плазмобластная миелома – один из редких агрессивных вариантов ММ. Несмотря на существующие диагностические алгоритмы, по-прежнему актуальны проблемы дифференциальной диагностики плазмобластной миеломы, особенно с ПБЛ, и установления достоверного диагноза [29, 30, 31]. В научной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению экспрессии *Twist1* в субстрате ПБЛ, равно как и сопоставлению параметров экспрессии регулятора лимфомагенеза *MEF2B* при иммуногистохимическом исследовании в субстрате плазмноклеточных новообразований с плазмобластной морфологией и ПБЛ. Исследование на большей когорте пациентов позволит уточнить особенности экспрессии транскрипционных факторов *Twist1* и *MEF2B* при ИГХ-исследовании в субстрате плазмоцитом и ПБЛ, а также определить их дифференциально-диагностическую значимость.

Существующие исследования представляют противоречивые данные об ассоциации экспрессии белка *p53* и наличия цитогенетического нарушения ММ высокого риска – делеции *17p13* [22, 23]. Перспективным представляется также изучение экспрессии транскрипционного фактора *p53* в субстрате плазмноклеточной миеломы и уточнение её прогностической значимости.

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению роли цитогенетических нарушений с вовлечением гена *MYC* в патогенезе и прогрессировании ММ, гораздо меньше публикаций посвящено теме определения экспрессии белка *c-Myc* в субстрате плазмноклеточной миеломы при ИГХ-исследовании, её прогностической значимости и ассоциации с клиническими параметрами [29–39]. Изучение экспрессии белка *c-Myc* в субстрате плазмноклеточной миеломы представляет интерес ввиду возможности определения дополнительного прогностического параметра.

Цель исследования

Изучить патобиологические и клинические особенности плазмноклеточных новообразований и плазмобластной лимфомы с экспрессией транскрипционных факторов *Twist1*, *MEF2B*, *c-Myc*, *p53* и оценить их диагностическое и прогностическое значение.

Задачи исследования

1. Изучить экспрессию белка Twist1 в субстрате моноклональной гаммапатии неопределенного значения, тлеющей миеломы, симптоматической множественной миеломы, плазмноклеточного лейкоза, плазмобластной лимфомы.

2. Сопоставить параметры экспрессии белка Twist1 в субстрате множественной миеломы с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата, клинико-лабораторной характеристикой, противоопухолевым ответом на первую линию терапии и показателями выживаемости больных множественной миеломой.

3. Оценить дифференциально-диагностическое значение экспрессии транскрипционного фактора MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмцитом.

4. Оценить экспрессию транскрипционных факторов p53, c-Myc в субстрате множественной миеломы и определить её прогностическое значение.

Научная новизна

Впервые описана экспрессия транскрипционного фактора Twist1 на разных этапах трансформации плазматической клетки при плазмноклеточных новообразованиях. Определен дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения, учитывающий долю Twist1-позитивных плазматических клеток.

Впервые проведено сопоставление параметров экспрессии транскрипционных факторов Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмцитом и определена их диагностическая значимость. Полученные результаты позволили разработать дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий параметры экспрессии белка Twist1.

Обнаружена ассоциация параметров экспрессии p53 в субстрате множественной миеломы при иммуногистохимическом исследовании с делецией 17p13/TP53.

Определена прогностическая значимость экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы.

Теоретическая и практическая значимость

Сопоставление параметров экспрессии Twist1 при ИГХ-исследовании в субстрате ПН и плазматических клетках трепанобиоптатов костного мозга контрольной группы позволило определить дополнительный диагностический признак МГНЗ (значение доли Twist1-позитивных клеток $\geq 2,0\%$), который рекомендуется к применению при диагностике МГНЗ.

На основании результатов сопоставления параметров экспрессии Twist1 при ИГХ-исследовании в субстрате ПБЛ и плазмоцитом разработан дополнительный диагностический критерий ПБЛ, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии. Рекомендуется его использование при проведении дифференциального диагноза ПБЛ и солитарной плазмоцитомы.

Сопоставление экспрессии Twist1 при ИГХ-исследовании с клинико-лабораторными и морфологическими данными позволило определить ассоциацию высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с ММ стандартного риска по IMS/IMWG 2024 и I-II гистологической стадией.

Обнаружение высокой экспрессии белков p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы при ИГХ-исследовании позволяет своевременно оценить прогноз больных, что способствует оптимизации тактики ведения пациентов.

Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2018 года по апрель 2025 года. В исследование включено 245 пациентов: 28 больных МГНЗ, 31 больной тлеющей миеломой (ТМ), 102 больных ММ, 19 больных плазмноклеточным лейкозом (ПКЛ), 35 больных ПБЛ, 20 пациентов с плазмоцитомами, 10 человек из контрольной группы.

С целью изучения экспрессии Twist1 в субстрате ПН проведено ИГХ-исследование с использованием антител к Twist1 на срезах, изготовленных из парафиновых блоков 190 трепанобиоптатов костного мозга, с последующим сопоставлением параметров экспрессии транскрипционного фактора в исследованных группах. Полученные данные позволили определить дополнительный диагностический признак МГНЗ.

С целью изучения экспрессии Twist1 и MEF2B в субстрате ПБЛ и плазмоцитом проведено ИГХ-исследование с использованием антител к Twist1 на срезах, изготовленных из парафиновых блоков 55 биоптатов опухоли, с последующим сопоставлением полученных результатов в исследованных группах. На основании параметров экспрессии Twist1 разработан дополнительный диагностический критерий ПБЛ, позволяющий оптимизировать проведение дифференциальной диагностики ПБЛ и солитарной плазмоцитомы.

В группе ММ проведено сопоставление параметров экспрессии Twist1 с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата, клинико-лабораторной характеристикой, показателями общей и бессобытийной выживаемости больных ММ и достигнутого противоопухолевого ответа.

На срезах, изготовленных из 56 парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга больных ММ, проведено ИГХ-исследование с использованием антител к p53, c-Myc с последующим сопоставлением с клинико-лабораторными данными, показателями общей и бессобытийной выживаемости и достигнутого противоопухолевого ответа.

Положения, выносимые на защиту

1. Экспрессия Twist1 различается на разных этапах трансформации плазматической клетки при плазмноклеточных новообразованиях. Дополнительным диагностическим признаком моноклональной гаммапатии неопределенного значения является значение доли Twist1-позитивных плазматических клеток $\geq 2,0\%$. При проведении дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и солитарной плазмоцитомы рекомендуется использовать дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы на основе параметров экспрессии Twist1.

2. Высокие значения доли Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате множественной миеломы ассоциированы со стандартным риском по IMS/IMWG 2024, I-II стадией по R-ISS, I-II гистологической стадией.

3. Параметры экспрессии белков p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы являются независимыми дополнительными прогностическими факторами: у больных множественной миеломой с высокой экспрессией p53 достоверно ниже показатели общей выживаемости, с высокой экспрессией c-Myc – бессобытийной выживаемости.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема отечественной и зарубежной литературы, а также применении методологии исследования, многоступенчатого статистического анализа данных.

Основные положения диссертации представлены в устных докладах «Патогенетические аспекты дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и плазмобластной миеломы» на II Научно-практической конференции имени академика В.Г. Савченко (21.09.2023, г. Москва), «Экспрессия MEF2B при В-клеточных опухолях с плазмобластной морфологией» на VII Конгрессе гематологов России и IV Конгрессе трансфузиологов России (12.04.2024, г. Москва), «Дифференциальный диагноз плазмноклеточных новообразований с плазмобластной морфологией. Патогенез и трудности дифференциальной диагностики» на 44 EAFO курсе по онкопатологии «Гематолимфоидные опухоли» (28.07.2024, г. Владивосток), «Изучение экспрессии белков Twist1, p53 и c-Myc при множественной миеломе» на сателлитной секции

молодых ученых и специалистов «От теории к практике» в рамках III Ежегодной научно-практической конференции в гибридном формате «Лечение, диагностика и правовые аспекты в ведении пациентов с Гематологическими заболеваниями» (20.09.2024, г. Москва), «Дифференциальный диагноз CD20-негативных В-клеточных новообразований с плазмобластной морфологией» на IX Ежегодном Конгрессе Российского общества онкопатологов (18.04.2025, г. Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 26.01.2026 года.

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 2 тезисных сообщения.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Клинико-лабораторная характеристика больных», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы», «Приложение А», «Приложение Б». Работа иллюстрирована 41 рисунком, содержит 21 таблицу. Список литературы включает 157 литературных источников (18 русскоязычных, 139 англоязычных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Плазмоклеточные новообразования

Плазмоклеточные новообразования (ПН) – группа родственных заболеваний, характеризующихся наличием клональных плазматических клеток, как правило, секретирующих парапротеин (или М-протеин). Их объединяет происхождение из В-клеток терминальной постфолликулярной дифференцировки, что объясняет сходство морфологических черт и иммунофенотипа. В то же время клиническая картина значительно различается. Установление достоверного диагноза требует комплексного мультидисциплинарного подхода и основывается на клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных [40, 41, 42, 43].

Первое описание случая ММ S. Solly опубликовал в 1844 году. В 1845–1848 гг. последовала серия клинических и патологоанатомических наблюдений (W. Macintyre, T. Watson, H. Vence-Jonce, J. Dalrymple) [44, 45, 46]. В 1873 году О. А. Рустичким дано подробное патологоанатомическое описание заболевания, для обозначения которого им впервые предложен термин «множественная миелома». В 1889 году О. Kahler связал множественную миелому с протеинурией Бенс-Джонса [47]. Термин «плазматические клетки» впервые использовал в 1875 году анатом W. von Waldeyer, при этом определение конкретного типа клеток сформулировано в 1890 году S. Ramón y Cajal [48].

Разработанная М. И. Аринкиным в 1928 году методика прижизненного изучения костного мозга при помощи стерильной пункции положила начало клинико-гематологическому этапу изучения ММ. Первое описание прижизненной диагностики ММ на основании данных стерильной пункции в нашей стране дано в 1936 году А. Ф. Коровниковым и Г. А. Алексеевым, а с 1950-х в рутинную практику вошел метод трепанобиопсии подвздошной кости, разработанный М. Г. Абрамовым и соавторами. За это время произошел переход от полифилетического учения о миеломе к представлению об унитарной ретикуло-плазмоклеточной природе миеломных клеток [47].

Благодаря накоплению знаний о патогенезе заболевания, улучшению методов диагностики и совершенствованию терапевтических стратегий, ММ, в начале XX века рассматриваемая как некурабельная болезнь к настоящему времени относится к хроническому заболеванию, поддающемуся длительному контролю и потенциально – с возможностью функционального излечения [46, 49, 50].

На протяжении прошедших десятилетий менялись и взгляды на биологическую сущность заболевания: от представлений о ММ как первично злокачественной опухоли из различных кроветворных клеток (с выделением плазмоцитом, лимфоцитом, эритробластом, миелобластом,

миелоцитом, лейкоцитом и остеобластом) до восприятия субстрата ПН как моноклональной пролиферации В-клеток терминальной постфолликулярной дифференцировки, секретирующих парапротеин [40, 47, 50].

Значимые изменения претерпели классификационные схемы и системы стадирования: от первых, основанных главным образом на клинических симптомах и рентгеноанатомических данных, до современных, учитывающих не только клиничко-лабораторные и инструментальные данные, но и результаты флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Активно исследуется профиль мутаций с использованием секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS), эпигенетическая регуляция [40, 43, 47, 50].

В 2022 году появились первые публикации о создании двух новых классификационных схем – Классификация Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization, WHO, ВОЗ) и Международного консенсуса (The International Consensus Classification, ICC), получивших свое окончательное оформление в 2024 (ВОЗ) и 2025 годах (ICC) [40, 41, 43]. В пятом издании (2024 г.) Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической природы в подраздел ПН включены плазмоцитома (солитарная костная и экстрамедуллярная), плазмоклеточная миелома (с выделением клиническим вариантов: тлеющей миеломы, симптоматической множественной миеломы, несекретирующей миеломы и плазмоклеточного лейкоза) и плазмоклеточных новообразований с ассоциированными паранеопластическими синдромами (POEMS – полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок и изменения кожи; TEMPI – телеангиэктазии, повышенный уровень эритропоэтина и эритроцитоз, моноклональная гаммапатия, скопление перинейфральной жидкости и интрапульмональный шунт; AESOP – сочетание плазмоцитомы, регионарной лимфаденопатии и кожного пятна, покрывающего плазмоцитому). При этом МГНЗ перенесена в отдельный подраздел моноклональных гаммапатий [40]. В Классификации Международного Консенсуса к ПН по-прежнему относят не-IgM-МГНЗ, плазмоклеточную миелому и солитарную плазмоцитому. При этом среди IgM-МГНЗ выделяют IgM-МГНЗ плазмоклеточного типа, предшественника редкого варианта IgM-ММ, характеризующегося цитогенетическими абберациями, характерными для ММ, отсутствием клональных В-клеток и мутации в гене *MYD88*; и IgM-МГНЗ, неспецифицированную [42, 43].

Диагноз моноклональной МГНЗ устанавливается при наличии в костном мозге менее 10% клональных плазматических клеток, концентрации парапротеина < 30 г/л; отсутствии характерных для миеломы поражений органов-мишеней (CRAB), амилоидоза (Приложение А, Таблица А.1) [40, 41, 42]. Не-IgM МГНЗ редко встречается у лиц моложе 40 лет, однако её распространенность растёт с возрастом. Так, у лиц старше 50 лет она отмечается в 3–4% случаев, старше 70 лет – в более 5% случаев. Как правило, протекает бессимптомно и выявляется случайно

при обследовании по поводу других заболеваний [41, 43]. При проведении FISH-исследования в субстрате не-IgM МГНЗ возможно обнаружение первичных цитогенетических нарушений (t(11;14), t(4;14), t(14;16), гипердиплоидии с трисомиями хромосом 7, 9, 11, 15, 19) [40]. Согласно представленной в Классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической природы шкале риска прогрессии МГНЗ в ММ, при наличии всех факторов риска (уровень М-протеина в сыворотке крови > 15 г/л, тип секреции IgA или IgM, превышение соотношения κ/λ-СЛЦ > 1,65) риск развития ММ в течении ближайших 20 лет составляет 58%, при отсутствии всех факторов риска – около 5% [40].

Термин «тлеющая миелома» предложен в 1980 году R. A. Kyle и P. R. Greipp для обозначения промежуточной стадии между МГНЗ и ММ [51]. ТМ протекает бессимптомно, однако характеризуется более высокой опухолевой нагрузкой, нежели МГНЗ (сывороточный М-протеин (IgG или IgA) ≥ 30 г/л; содержание 10–60% клональных плазматических клеток в костном мозге; Приложение А; Таблица А.1) [40]. Вероятность прогрессии ТМ в ММ составляет примерно 10% в год в течение первых 5 лет после установления диагноза, 3% в год в течение следующих 5 лет, в дальнейшем – 1,5% в год. Риск прогрессирования оценивают по клиническим и лабораторным параметрам с учётом цитогенетических и молекулярных особенностей. На скорость прогрессирования влияет цитогенетический тип заболевания: пациенты с t(4;14), делецией 17p13/TP53 и дополнительным сигналом от 1q подвержены более высокому риску прогрессирования. Недавние исследования показали, что ранняя терапия леналидомидом увеличивает промежуток времени до поражения органов-мишеней у пациентов с ТМ высокого риска [52, 53, 54].

Солитарная плазмоцитома – единичное новообразование из плазматических клеток без признаков множественной миеломы. Клинические симптомы вариабельны и зависят от локализации опухоли. При обследовании практически у половины пациентов в сыворотке крови определяется секреция парапротеина. В редких случаях может наблюдаться паранеопластический синдром. Заболеваемость в Соединённых Штатах Америки (США) составляет 0,45 случая на 100 000 человеко-лет для костной плазмоцитомы и 0,09 случая на 100 000 человеко-лет для экстрамедуллярной плазмоцитомы. Как правило, плазмоцитомы EBER-негативны, однако встречаются описания редких случаев EBER-позитивных плазмоцитом у иммунокомпетентных больных [40].

Плазмоклеточная миелома – это мультифокальная пролиферация опухолевых плазматических клеток в костном мозге. Симптоматическая множественная миелома (ММ) характеризуется наличием морфологически подтвержденной плазмоклеточной миеломы и симптомокомплекса CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions: гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей) (Приложение А, Таблица А.1) [40].

Плазмобластная миелома (или анапластическая миелома) – редкий вариант плазмноклеточной миеломы, характеризующийся плазмобластной/анапластической морфологией опухолевого субстрата, агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Впервые описано в 1983 году К. Foucar и соавторами, которые сообщили о двух пациентах с анапластической миеломой с экстрамедуллярным поражением [55, 56, 57]. Особую сложность представляет дифференциальный диагноз плазмобластной миеломы и ПБЛ.

В 2021 году ММ занимала 14-е место по распространенности среди онкологических заболеваний (1,8%) и составляла 18% случаев всех онкогематологических заболеваний в США [40]. В России в 2024 году стандартизованный показатель заболеваемости ММ и иммунопролиферативными новообразованиями составил 1,90 на 100 тыс. населения [58]. Рост заболеваемости ММ отмечается во всем мире с 1950 года. ММ в 2 раза чаще выявляется у афроамериканцев. Больные ММ моложе 30 встречаются редко, средний возраст дебюта заболевания приходится на 69 лет (65–74 года). Частота встречаемости плазмобластной миеломы варьирует от 8 до 35% всех случаев ММ. Примерно в 2,6% случаев отмечается плеоморфная, анапластическая морфология [40, 42, 52, 53, 56, 57, 59].

Для ММ характерен симптомокомплекс CRAB, однако клиническая картина чрезвычайно вариабельна. В связи со снижением выработки нормальных иммуноглобулинов пациенты могут обращаться по поводу рецидивирующих инфекционных заболеваний. В дебюте ММ в более половины случаев обнаруживается костная плазмцитомы. Примерно у 1–2% пациентов на момент установления диагноза имеется экстрамедуллярная плазмцитомы, в то время как у 8% она может появиться впоследствии. Локализация плазмцитомы в любых органах и тканях обуславливает многообразие возможных симптомов болезни. Плазмобластная миелома может возникать *de novo* или в результате трансформации плазмноклеточной миеломы, как правило, на 3–4 год от дебюта заболевания [46, 52, 57, 60].

Плазмноклеточный лейкоз (ПКЛ) – редкая агрессивная форма ММ, характеризующаяся наличием плазматических клеток в периферической крови (5% и более циркулирующих плазматических клеток) и неблагоприятным прогнозом. Возникает у 2,6–4% больных ММ, обычно *de novo* (60–70%), реже вторично (30–40%). Разнообразные клинические проявления (тяжелая анемия, гиперкальциемия, тромбоцитопения, спленомегалия и другие) обусловлены большой опухолевой нагрузкой. Медиана выживаемости больных с первичным ПКЛ составляет около 7 месяцев [40, 61].

Патогенез плазмноклеточных новообразований

Плазматические клетки – это терминально дифференцированные В-клетки, играющие важную роль в гуморальном иммунном ответе благодаря секреции антител. Нарушения

процессов созревания и дифференцировки плазматических клеток могут способствовать их злокачественной трансформации, приводящей к развитию ПН [62].

Нормальное развитие В-клетки

У взрослого человека нормальное развитие В-клетки начинается в костном мозге с гемопоэтической стволовой клетки (ГСК). ГСК представляют собой тканеспецифичные стволовые клетки, способные дифференцироваться во все типы клеток крови и обладающие способностью к самообновлению и мультипотентностью [40, 63].

В последние годы во многом благодаря появлению и применению новых высокотехнологичных методов анализа и диагностики устоявшиеся взгляды на пути дифференцировки и однородность клеток внутри популяций ГСК стали меняться (Рисунок 1). На основе анализа лейкоцитов доноров в третичных реципиентах определено 4 субпопуляции ГСК – α , β , γ и δ , обладающих способностью к длительной репопуляции. α -ГСК во многом пересекаются с гемопоэтическими стволовыми клетками, обладающими потенциалом к миелоидному направлению дифференцировки (МД-ГСК), и CD34⁻ долгоживущими гемопоэтическими стволовыми клетками (Д-ГСК), β -ГСК – с промежуточными ГСК, а γ - и δ -ГСК – с гемопоэтическими стволовыми клетками, обладающими потенциалом к лимфоидному направлению дифференцировки (ЛД-ГСК), и CD34⁺ короткоживущими ГСК (К-ГСК) [63, 64].

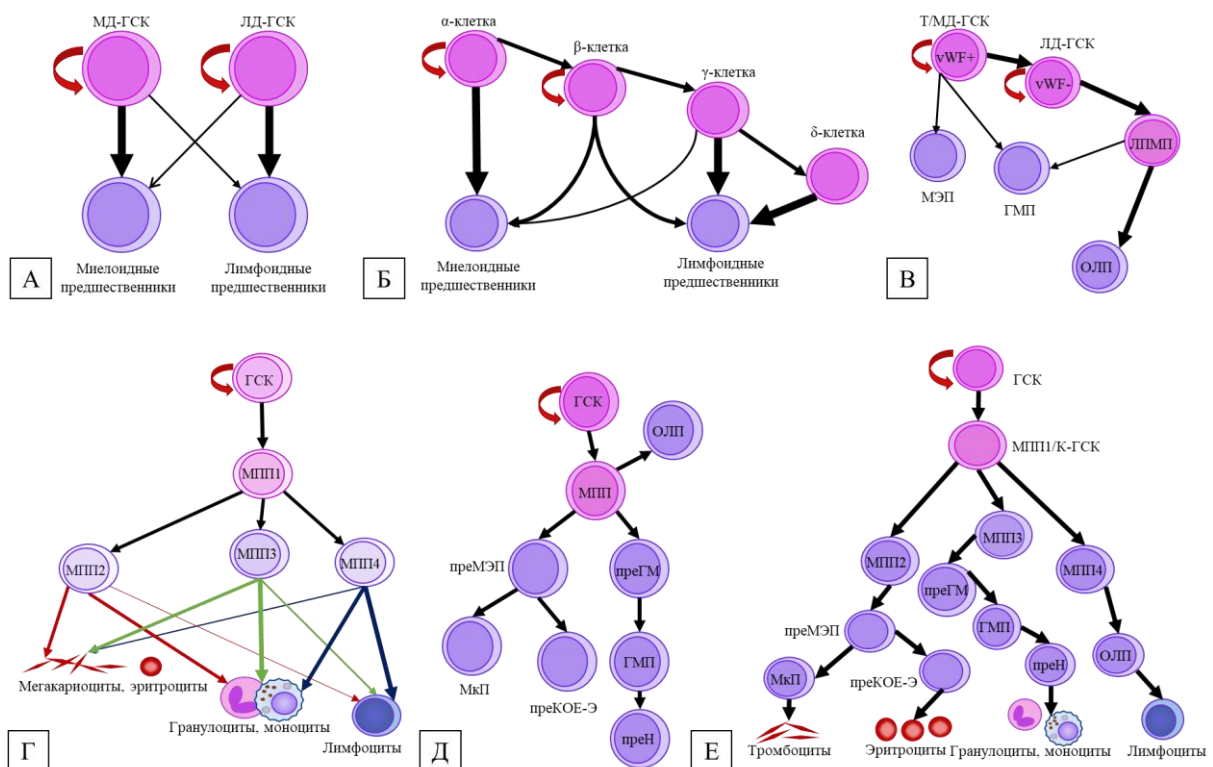


Рисунок 1 – Современные модели дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток [адаптировано на основе 63, 64]. А. Модель МД-ГСК и ЛД-ГСК. ЛД-ГСК восстанавливают

миелоидную линию в меньшей степени, чем лимфоидную, и наоборот. Б. Разделение ГСК на α -, β -, γ - и δ -клетки в зависимости от соотношения миелоидного и лимфоидного химеризма (соотношение М/Л): при значении соотношения М/Л более 2 – α -ГСК (предрасположенные к миелоидной дифференцировке); соотношение М/Л более 0,25, но менее 2 – β -ГСК (сбалансированные); менее 0,25 – γ/δ -ГСК (предрасположенные к лимфоидной дифференцировке). В. vWF (фактор фон Виллебранда)+ ГСК с предрасположенностью к тромбоцитарной дифференцировке (Т-ГСК) находятся на вершине иерархии и могут дифференцироваться во все типы предшественников и зрелых клеток. vWF - ЛД-ГСК располагаются ниже vWF + ГСК. ЛПМП не обладают способностью к дифференцировке в предшественников мегакариоцитов/эритроцитов (МЭП). МЭП происходят непосредственно из ГСК. Г. Выделяют 4 подтипа МПП: дифференцировка МПП1 может идти по любой линии, МПП2/3 дают начало миелоидным клеткам, притом МПП2 преимущественно тромбоцитам, МПП4 – лимфоидным. Д. В этой модели МПП подразделяются на пре-МЭП, в дальнейшем подразделяющегося на предшественников мегакариоцитарного ростка (преМкР) и колониобразующей единицы (унипотентного предшественника) эритроцитов (преКОЕ-Э), пре-ГМ, впоследствии дающего начало ГМП, а затем предшественникам нейтрофилов (преН), и ОЛП. Е. В этой модели ГСК сначала дифференцируются в МПП1/К-ГСК, затем дают начало МПП2, МПП3 и МПП4 (ЛПМП). МПП2 могут дифференцироваться в преМЭП, превращающихся в тромбоциты через МкП или эритроциты через преКОЕ-Э. МПП3 в основном дают начало линиям гранулоцитов и моноцитов, а МПП4 (ЛПМП) способствует образованию лимфоцитов [63, 64]

Под влиянием факторов транскрипции PU.1 (богатый пуринами фактор связывания последовательности (PU)), Ikaros (IKZF1), RAG1 и E2A происходит формирование лимфоид-праймированных мультипотентных предшественников (ЛПМП) из ГСК. При этом RAG1 необходим для рекомбинации V(D)J, а E2A, EBF1 и PAX5 способствуют непосредственно В-линейной дифференцировке клеток. Инициация программы транскрипции В-линейной дифференцировки происходит путем последовательной активации генов *FOXO1*, *EBF1*, *PAX5* при одновременном подавлении генов миелоидной дифференцировки. В поддержании пула ГСК с предрасположенностью к лимфоидной дифференцировке (ЛД ГСК) существенную роль играет белок Twist1, предотвращая гиперактивацию оси *CASNA1B*/ Ca^{2+} /митохондрии как в обычных, так и в стрессовых условиях. Гиперэкспрессия Twist1 способствует самообновлению ГСК и сохранению линейной дифференцировки. На мышинных моделях было показано, что потеря Twist1 значительно сокращает размер пула (притом преимущественно ЛД ГСК), приводит к неспособности ГСК находиться в состоянии покоя, препятствует их самообновлению [40, 65].

ЛПМП обладают предрасположенностью к лимфоидной и миелоидной дифференцировке с практически полной утратой способности к образованию мегакариоцитарных и эритроидных предшественников. Среди мультипотентных предшественников (МПП) выделяют МПП1 (способны к самообновлению и восстановлению кроветворения около 4 месяцев) и МПП3 (склонность к миелоидному направлению), МПП2 (склонность к тромбоцитарному направлению) и МПП4 (предрасположенность к лимфоидному направлению). В рамках «динамической модели кроветворения» предполагается, что МПП образуются из ГСК параллельно, но в зависимости от условий и потребностей кроветворной системы [63].

Согласно классической модели, в нишах В-клеточного созревания в костном мозге, представленных мезенхимальными стромальными клетками, остеобластами, эндотелиальными клетками и самими ГСК, происходит дальнейшая дифференцировка общего лимфоидного предшественника (ОЛП) с постепенным формированием иммуноглобулинового рецептора для распознавания антигенов – BCR (B-cell receptor) за счет перестройки вариабельных генов (V-генов) иммуноглобулинов. На стадии про-В-клеток (progenitor B cell, pro-B), ранних pro-B-I-клетках начинается внутриклеточная секреция I α (CD79a) – компонента BCR. В поздних pro-B-II-клетках (proB-II) появляется экспрессия CD19. В pro-B-II стадию начинается перестройка V-генов тяжелых (H) цепей иммуноглобулинов, благодаря чему происходит образование pre-B-клеточного рецептора (pre-BCR), содержащего тяжелую μ -цепь и суррогатную легкую (L) цепь (состоящую из продуктов генов VpreB и λ). За счёт встраивания pre-BCR в мембрану В-клетки и соединения с I α и I β происходит усиление экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 и переход В-клетки на стадию pre-B-I. По окончании пролиферации В-лимфоциты переходят на стадию малых pre-B-клеток (pre-B-II), в ходе которой претерпевают перестройку V-генов L-цепей иммуноглобулинов, утрачивают экспрессию pre-BCR. При этом тяжелая μ -цепь соединяется с образованной λ -цепью и на поверхность В-лимфоцита доставляется зрелая молекула иммуноглобулина. После успешного соединения с остальными компонентами BCR (I α и I β) В-клетка начинает экспрессировать поверхностные иммуноглобулины класса M (IgM) и становится незрелым В-лимфоцитом [63].

Покидая костный мозг, незрелые В-клетки подвергаются антиген-независимой положительной селекции, проходят через несколько промежуточных стадий транзиторных В-клеток (T1, T2 и T3), превращаясь через 1-5 дней в зрелые наивные В-лимфоциты, и благодаря экспрессии хемокинового рецептора CXCR5 перемещаются в лимфатические узлы, где формируют В-зону первичного фолликула [40, 64, 65, 66].

В герминативных центрах лимфоидных фолликулов одновременно происходят соматическая гипермутация, рекомбинация тяжёлых цепей и возрастание толерантности TP53 к повреждению ДНК, результатом чего является появление В-клеток памяти. Несколько циклов

пролиферации, соматической гипермутации, воздействия индуцируемой активацией цитидиндезаминазы приводят к клональному разнообразию с мутациями генов *IG* (и некоторых других), создающих потенциально более высокую аффинность BCR к антигену. Из тёмной зоны центробласты перемещаются в область светлой зоны в виде более мелких centroцитов, экспрессирующих поверхностный BCR и находящихся в проапоптотическом BCL-2-негативном состоянии. Эти клетки захватывают антиген, представленный фолликулярными дендритными клетками, и взаимодействуют с Т-фолликулярными клетками-хелперами (Th). Специализированные стромальные ретикулярные клетки, в частности фолликулярные дендритные клетки, обеспечивают структурный каркас, необходимой для оптимальной работы герминативных центров. Подвиды фолликулярных дендритных клеток заполняют тёмную и светлые зоны. В зависимости от аффинности BCR В-клетки либо уничтожаются, либо снова попадают в темную зону и претерпевают следующие циклы мутаций. Количество делений В-клеток регулируется активацией сигнального пути *MYC*. После встречи с антигеном в герминативных центрах появляются промежуточные клетки – плазмобласты. После нескольких циклов селекции в тёмной и светлой зонах В-клетки, экспрессирующие BCR с высоким аффинностью, выходят из герминативных центров в виде плазматических клеток или В-клеток памяти [40, 64, 65, 66].

Молекулярный патогенез и клональная эволюция множественной миеломы

Существующая концепция предполагает, что возникновение и эволюцию ММ определяют генетические события, возникшие в дебюте заболевания или развившиеся в дальнейшем. В настоящее время есть данные о значимом влиянии на патогенез ММ эпигенетических модификаций, в частности нарушение метилирования ДНК, изменение гистонов, аномальная продукция микроРНК [67].

Стойкая антигенная стимуляция способствует увеличению антигенспецифичных клонов В-клеток и плазматических клеток, что в свою очередь ведёт к возникновению случайных первичных генетических событий, инициирующих злокачественную трансформацию плазматических клеток. Двумя основными типами первичных генетических событий являются гипердиплоидия и транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулина (*IGH*). Транслокации *IGH* включают область переключения тяжелых цепей иммуноглобулина на хромосоме 14q32 и один из 5 общих локусов хромосом-партнеров: 11q13 (*CCND1*), 4p16.3 (*FGFR3* и *NSD2*), 6p21 (*CCND3*), 16q23 (*MAF*) и 20q11 (*MAFB*); реже наблюдаются транслокации с неустановленным хромосомным партнером. Ко вторичным генетическим событиям, ассоциированным с опухолевой трансформацией, относят делецию 17p13, амплификацию 1q21, делецию 1p32, делецию 13q/моносомию 13. Возникновение дополнительных молекулярно-

генетических событий и изменения в микроокружении опухоли способствуют дальнейшей опухолевой прогрессии МГНЗ [41, 62].

Патогенез плазмноклеточной миеломы характеризуется клональной эволюцией заболевания от МГНЗ к ТМ, затем к ММ и ПКЛ. Существует два основных механизма прогрессирования миеломы. Согласно модели «статического прогрессирования» злокачественная популяция уже определена на стадии ТМ, а ММ развивается в результате непрерывной пролиферации конкретного клона. В модели «спонтанной эволюции» прогрессирование заболевания происходит путем клональной эволюции посредством приобретения различных генетических нарушений [62].

К возникновению ММ высокого риска приводит сочетание нескольких генетических событий. При этом, как правило, отмечается существенное нарушение регуляции контрольной точки G1/S, стимуляция пролиферации посредством сигнальных путей MYC, RAS-ERK и ядерного фактора каппа-В (NF-κB), aberrантная передача сигналов в костномозговой нише и делеция или мутации генов-онкосупрессоров *RBI* и *TP53*. Биаллельная инактивация *TP53* путем гомозиготной делеции или сопутствующей мутации – маркер заболевания сверхвысокого риска. На поздних стадиях заболевания некоторые клоны ММ теряют зависимость от влияния костномозгового микроокружения [62].

Генетическая гетерогенность ММ и взаимосвязь с микроокружением в костном мозге способствуют возникновению aberrантных сигнальных систем, управляющих в том числе клеточным ответом и механизмами возникновения лекарственной устойчивости. Реципрокные взаимодействия с костномозговым микроокружением (Приложение А, Рисунок А.1) являются необходимым условием выживания и развития клональных плазматических клеток, поскольку именно элементы костномозгового микроокружения поставляют факторы роста и цитокины, определяющие рост, пролиферацию и распространение опухолевых клеток, их защиту от спонтанного или лекарственно-индуцированного апоптоза. На патогенез ММ оказывают влияние внеклеточный матрикс и молекулы адгезии (очень поздний антиген-4 (VLA-4), синдекан-1 и VCAM-1). Формируемая среда влияет на прогрессирование заболевания от бессимптомной МГНЗ, через ТМ к ММ и в ряде случаев к ПКЛ. Только на поздней стадии опухолевые клетки приобретают относительную независимость от микроокружения КМ. На функциональном уровне прогрессирование ММ обусловлено протеомными изменениями в рамках взаимодействия aberrантных сигнальных путей [67–75].

К наиболее часто вовлеченным в патогенез ММ можно отнести MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы; RAS/RAF/MEK/ERK), PI3-K/AKT (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), JAK/STAT (Янус-киназа/передатчик сигнала и активатор транскрипции 3-го типа), NF-κB (ядерный фактор-κB) и Wnt/Notch [68, 69].

Онкогенный RAS активирует нижестоящие мишени и способствует привлечению и фосфорилированию RAF (МАРК-киназные киназы (МАРККК): BRAF, RAF-1 или ARAF), которые, в свою очередь, фосфорилируют киназы МАРК (МАРККК) MEK1/2, что впоследствии приводит к активации МАРК, ERK1/2. Мутации RAS подавляют эффективность ингибиторов протеасом и способствуют возникновению устойчивости к ним. Мутации *NRAS*, *KRAS* или *BRAF* могут быть связаны со снижением активности негативного сигнального регулятора МАРК – фосфатазы двойной специфичности 6 (DUSP-6). Во всех подгруппах ММ, кроме MAF-ММ, отмечается негативная реципрокная регуляция мутированных RAS–RAF и NF-κB [68–70, 76].

При ММ активация сигнального пути PI3-K происходит посредством aberrантной передачи сигналов фактором роста IGF-1 (фактор роста инсулина-1) и интерлейкином-6 (IL-6). IGF-1 индуцирует фосфорилирование АКТ в клетках ММ, а аутокринная петля IGF-1 в CD45+/- опухолевых клетках поддерживает их рост в отсутствие других факторов роста. Гибридный сигнальный путь INSR/IGF-1R также может активировать PI3-K/АКТ. IL-6 индуцирует активность PI3-K через перекрестную активацию RAS субъединицы p110 и STAT3-зависимого вовлечения субъединицы p85. При наличии мутантных изоформ RAS в опухолевых клетках конститутивная активация PI3-K/АКТ не зависит от IL-6. Подавление сигнального пути PI3K/Akt/mTOR напрямую связано с активацией аутофагии при стрессе, запускающем механизмы запрограммированной гибели клеток и одновременно снижающем их пролиферативную активность. Подавление никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), фермента, участвующего в продукции никотинамидадениновых нуклеотидов, оказывает цитотоксическое воздействие на клетки ММ, устойчивые к обычной терапии *in vitro* и *in vivo*, нивелируя рефрактерные эффекты IGF-1, IL-6 и стромальных клеток КМ. Цитотоксичность ингибитора NAMPT FK866 обусловлена активацией аутофагии посредством ингибирования путей mTORC1/АКТ и ERK1/2. E-cadherin способствует росту и выживанию клональных плазматических клеток посредством фосфорилирования и активации АКТ, p38 и p44/42 (ERK1/2). Транслокация t(4;14), амплификация 1q21, нарушение регуляции микроРНК также оказывают влияние на активность PI3-K при ММ [69, 77, 78].

В процессе нормального созревания В-клеток активация STAT3 приводит к активации BLIMP1 в плазматических клетках и секреции ими иммуноглобулина. Значима роль STAT3 в жизнеобеспечении клональных плазматических клеток, их выживании и формировании лекарственной устойчивости. Выключение STAT3 значительно снижает подавление экспрессии CD38, в то время как конститутивная активация STAT3 напротив приводит к снижению экспрессии CD38 и негативной регуляции STAT1. IL-6 активирует STAT3 и онкосупрессор STAT1, при этом подавляя экспрессию CD38 в клеточных линиях ММ. К транскрипционным мишеням сигнального каскада IL6R/JAK/STAT3 относят проонкоген *MYC* и ген *MCL-1*,

кодирующий важный антиапоптотический белок при ММ, связанный с выживанием и лекарственной устойчивостью опухолевых клеток [69, 79].

Диссеминация опухолевых клеток

Прогрессирование ММ и экстрамедуллярное распространение клональных плазматических клеток связано с процессом, подобным ЭМП, по аналогии с таковым при злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения [80].

В процессе ЭМП происходит морфологический и функциональный переход опухолевых клеток от эпителиального к мезенхимальному фенотипу, благодаря чему они обретают способность к диссеминации, инвазии и уклонению от апоптоза. В управлении ЭМП принимает участие множество сигнальных путей и плеотропно действующих транскрипционных факторов. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) может индуцировать ЭМП посредством SMAD (Similar to Mothers Against Decapentaplegic)-зависимых сигнальных путей, индуцирующих активность транскрипционных факторов ЭМП, в том числе *SNAIL1/2*, *ZEB1/2* и *Twist1*. К их активации могут также приводить гипоксия, оксидативный стресс и воспаление. Транскрипционные факторы в свою очередь подавляют экспрессию эпителиальных маркеров, таких как E-cadherin, что приводит к потере адгезивных связей, изменению формы клеток (из полигональной/эпителиальной она становится веретенообразной/фибробластоподобной) и приобретению ими мезенхимального фенотипа. Помимо этого, они активируют ферменты, разрушающие матрикс, благодаря чему повышается подвижность опухолевых клеток. Экспрессия этих транскрипционных факторов в различных сочетаниях наблюдается при многих злокачественных новообразованиях [80–83].

К распространению клеток ММ за пределы КМ и формированию плазмцитом могут быть причастны мутации в генах сигнального каскада RAS-RAF-MAP. У больных ММ, осложненной плазмцитомой, чаще встречаются цитогенетические нарушения высокого риска (t(4;14), амплификация 1q21, делеция 17p13/*TP53*) [84].

Для распространения опухолевых плазматических клеток, помимо хемотаксиса, необходима протеолитическая деградация субэндотелиальной базальной мембраны и окружающего внеклеточного матрикса. Взаимодействия плазматических клеток с эндотелиоцитами и стимуляция CXCL12 усиливают выработку матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) плазматическими клетками тем самым повышая их способность к инвазии (Приложение А, Рисунок А.1). Подобно тому, как при сосудистой инвазии, опухолевые клетки попадают в периферическую кровь и далее по сосудам вместе с током крови диссеминируют в другие органы и ткани, клональные плазматические клетки покидают костный мозг, распространяясь в отдаленные костномозговые ниши или экстрамедуллярно [71–75, 77, 84].

Морфологические особенности и иммунофенотип опухолевого субстрата

Субстрат ММ может быть представлен как клетками с морфологией зрелых плазматических клеток, так и клетками с незрелой морфологией или морфологией проплазмоцитов и плазмобластов, в ряде случаев – плеоморфными или анапластическими клетками. Клетки ММ со зрелой морфологией обычно неотличимы от нормальных плазматических клеток, с округлым эксцентричным ядром без ядрышек, обильной базофильной цитоплазмой. Для клеток с незрелой морфологией характерно наличие ядра неправильной формы с более диспергированным хроматином, более высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, отчетливыми ядрышками. Плеоморфные клетки обладают выраженным ядерным полиморфизмом, могут наблюдаться многолопастные ядра и отчетливые ядрышки. Опухолевые клетки анапластической миеломы обладают умеренной или обильной базофильной цитоплазмой, отчетливыми ядрышками, внутриядерными базофильными включениями; по размеру превышают нормальные плазматические клетки примерно в два раза. Атипичные плеоморфные многоядерные клетки могут имитировать субстрат солидных опухолей, диспластичные или атипичные мегакариоциты. Наличие плазмобластной или анапластической морфологии требует проведение ИГХ-исследования для подтверждения гистогенеза и проведения дифференциального диагноза, особенно – с ПБЛ [40, 57, 85].

В ряде публикаций продемонстрирована взаимосвязь между морфологией опухолевых клеток и течением заболевания. На худший прогноз указывает наличие в аспирате КМ более 15% плазматических клеток с плазмобластной или анапластической морфологией: наличием увеличенного ядра с диспергированным хроматином, видимыми ядрышками, скудной цитоплазмы, значением ядерно-цитоплазматического соотношения плазматических клеток $\geq 0,65$ [85, 86].

В трепанобиоптате КМ нормальные плазматические клетки располагаются в виде небольших периваскулярных скоплений. В клетках ММ часто определяются тельца Датчера (внутриядерные включения), тельца Рассела (внутрицитоплазматические включения). В ряде случаев отмечаются клетки с обильными виноградоподобными внутрицитоплазматическими включениями отложений иммуноглобулина – клетки Мотта. В трепанобиоптате КМ плазмноклеточный инфильтрат может располагаться интерстициально, с формированием пластов или очаговых скоплений, диффузно [40, 57, 85, 86].

Проведение ИГХ-исследования целесообразно для количественной оценки плазматических клеток (CD138, MUM1), определения рестрикции легких цепей (каппа или лямбда), что особенно значимо для диагностики МГНЗ и ТМ. Колориметрическая гибридизация *in situ* (CISH) на основе каппа- и лямбда-мРНК позволяет избежать фонового окрашивания, вызванного нормальными

интерстициальными иммуноглобулинами. Особую сложность представляет дифференциальная диагностика ПБЛ и плазмобластной миеломы. Иммунофенотип ПБЛ и плазмобластной миеломы практически идентичен: при обеих нозологиях выявляется экспрессия CD138, CD38, IRF4/MUM1, BLIMP1, XBP1 и CD56, отсутствует экспрессия CD20, PAX5, ALK и HHV8. При ММ примерно в трети-половине наблюдений определяется экспрессия Cyclin D1, что обычно связано с перестройкой или увеличением числа копий гена *CCND1*. При плазмобластной миеломе может наблюдаться экспрессия CD117 в отсутствие Cyclin D1. В 4–7% случаев ПН возможно обнаружение вируса Эпштейна-Барр (преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов) [30, 55, 56].

Цитогенетические нарушения

Для стратификации групп риска и определения прогноза ценно выполнение FISH-исследования КМ в дебюте ММ. Встречаются как количественные, так и структурные цитогенетические нарушения: трисомии, полные или частичные делеции и амплификации хромосом, а также хромосомные транслокации. Примерно в половине случаев ММ определяются гипердиплоидии с 48–75 хромосомами, полисомии трех или более нечетных хромосом 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, и 21. Для негипердиплоидной ММ характерно наличие < 48 или > 75 хромосом, транслокации генов тяжелой цепи иммуноглобулина (*IGH*) в хромосоме 14q32. В повторяющиеся транслокации генов иммуноглобулинов вовлечено 7 онкогенов, редко встречающиеся при гипердиплоидных случаях ММ: *CCND1* на 11q13 (16% случаев), *NSD2* часто с *FGFR3* на 4p16 (в 15%), *MAF* на 16q23 (в 5%), *CCND3* на 6p21 (в 3%), *MAFB* на 20q11 (в 3%), *MAFA* в 8q24 (в < 1%) и *CCND2* в 12p13 (в < 1%). Практически во всех случаях они связаны с локусом тяжелой цепи иммуноглобулина в 14q32, реже – с локусами легкой цепи иммуноглобулина (чаще лямбда в 22q11.2, реже – каппа в 2p11.2), *TENT5C (FAM46C)* или *CXCR4* [40, 52, 62]. При наличии мутации *TP53*, как правило обнаруживается делеция 17p13/*TP53*. Транслокации локуса гена *MYC* определяются примерно в 40% случаев ММ, при этом, по некоторым данным, перестройка *MYC* часто связана с гиперэкспрессией белка с-Мус, плазмобластной морфологией и неблагоприятным прогнозом. Описаны случаи плазмобластной трансформации ММ с мутацией *BRAF* [30, 40, 52, 55].

Прогноз и лечение

Показатели выживаемости больных ММ в последние десятилетия значимо улучшаются.

Прорыв в лечении ММ произошел после внедрения в клиническую практику препаратов с биологическим механизмом действия (ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих агентов)

в сочетании с трансплантацией аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), которая остается «золотым стандартом» терапии сохранных больных до 65–70 лет. Ежегодно появляются новые генерации и классы препаратов (например, моноклональные антитела), повышающие эффективность лечения. Активно разрабатывается и клеточная терапия (CAR-T). Несмотря на то, что ММ в настоящее время по-прежнему считается неизлечимым заболеванием, появляются работы о возможности его «функционального излечения» [40, 52, 87].

Тем не менее у большинства больных развивается рецидив заболевания, сроки наступления которого зависят от многих факторов. Для определения прогноза множественной миеломы разработаны различные системы и шкалы, которые продолжают модифицироваться по мере поступления новых данных (Приложение А; таблица А.2) [21, 40, 88–90].

В 1975 году В. Durie и S. Salmon разработали первую прогностическую модель ММ, учитывавшую концентрацию гемоглобина, сывороточного кальция, креатинина, количество моноклонального белка в сыворотке крови или в моче, степень поражения костей. В 2005 году Р. R. Greipp и соавторы создали Международную систему стадирования (ISS), основанную на определении уровня β 2-микроглобулина и альбумина в сыворотке крови. Спустя десять лет появилась пересмотренная Международная система стадирования (Revised International Staging System for Multiple Myeloma, R-ISS), дополненная данными о цитогенетических нарушениях и содержании ЛДГ. В 2022 году появилось второе обновление классификации (R2-ISS), разработанной М. D'Agostino и соавторами. В новой схеме модифицировали подход к оценке ряда цитогенетических aberrаций. Так, в диагностические критерии R2-ISS не вошла $t(14;16)$, но стали оцениваться дополнительные сигналы от локуса 1q [20, 89]. В 2024 году разработана шкала IMS/IMWG 2024, учитывающая как цитогенетические и молекулярно-генетические параметры, так и высокую концентрацию β 2-микроглобулина при нормальных показателях креатинина [91].

Несмотря на успехи последних лет в определении особенностей ММ высокого риска, к примеру, исследование CoMMpass, эти достижения трудно внедрить в клиническую практику. Благодаря полноэкзомному секвенированию были определены новые сигнатуры высокого риска. Потеря гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity) и сигнатуры APOEBEC влияют на прогноз, приводя к геномной нестабильности. Для улучшения стратификации риска были разработаны некоторые системы оценки профиля экспрессии генов (GEP, gene expression profiling), но только две из них были валидированы: EMC92/SYK92 и UAMS GEP70. В клинике Mayo в руководстве по стратификации риска M-Smart предложили обозначать случаи с наличием двух генетических нарушений высокого риска как «double-hit», трех – «triple-hit» ММ. Эти варианты характеризуют заболевания сверхвысокого риска, поскольку связаны с агрессивным клиническим течением, плохим ответом на терапию и высоким уровнем ранней смертности [20, 40]. БПВ и ОВ зависят и

от достигнутого противоопухолевого ответа и значимо выше у больных ММ, достигших МОБ (минимальная остаточная болезнь)-негативного статуса [40].

1.2 Плазмобластная лимфома

ПБЛ – редкое и агрессивное лимфоидное новообразование, представленное крупными атипичными В-клетками с морфологией плазмобластов или иммунобластов и иммунофенотипом В-клеток терминальной дифференцировки, для которого наиболее характерна экстранодальная локализация (Приложение А; таблица А.3) [40].

В 1997 году Н. J. Delecluse и соавторы впервые описали серию из 16 случаев крупноклеточных опухолей ротовой полости и челюсти, характеризовавшихся диффузным ростом, высоким индексом пролиферативной активности и неоднозначным иммунофенотипом. В 15 случаях у пациентов была обнаружена инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция). Помимо общих морфологических черт, все эти новообразования объединяла экспрессия маркеров плазмочитарной дифференцировки (VS38c и JCB117/CD79a). Для обозначения нового подтипа ДВККЛ был предложен термин «плазмобластная лимфома», что нашло свое отражение в Классификации ВОЗ 2001 года, а в Классификацию 2008 года ПБЛ включена уже в качестве самостоятельной нозологической единицы [92–94].

ПБЛ – редкое заболевание, на долю которого приходится до 1% всех В-крупноклеточных лимфом и 2% ВИЧ-ассоциированных лимфом [40]. ПБЛ обычно возникает *de novo* у иммунокомпрометированных больных, в редких случаях – у больных с сохранной иммунной системой, чрезвычайно редко – у детей [49, 95, 96]. Возможна трансформация из фолликулярной лимфомы или хронического лимфолейкоза/лимфоцитарной лимфомы [40, 96]. Применение антиретровирусной терапии (АРТ) несколько снизило заболеваемость ПБЛ [97].

В 60% случаев ПБЛ выявляется инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Примерно в половине наблюдений ПБЛ обнаруживаются транслокации *MYC* (обычно перестройка *MYC* в локус тяжелых цепей иммуноглобулина), что указывает на значимую роль гена *MYC* в патогенезе ПБЛ. В последние годы активно изучается молекулярно-генетический ландшафт ПБЛ. В образцах первичной ПБЛ были обнаружены мутации *PRDM1*, *STAT3*, *BRAF* и *EP300*. У больных ПБЛ с ВИЧ-инфекцией выявлены повторяющиеся мутации в сигнальном пути JAK-STAT. ВЭБ-негативным ПБЛ свойственна более высокая мутационная нагрузка, преобладание мутационной сигнатуры SBS6, связанной с дефектом репарации ДНК, мутации в генах *FLT3*, *MEN1*, *MSH2*, *NPM1*, *TP53*, *CARD 11* и *MYC*, повышенная экспрессия *NTRK3*. В исследовании Н. Frontzek и соавторов в образцах ВЭБ-негативных ПБЛ были обнаружены фокальные делеции 1p22.1 и делеции на уровне плеча хромосомы 13q. У иммунокомпетентных больных ПБЛ значительно чаще встречались делеции 4q35.2 и 18p. При ВЭБ-ассоциированной

ПБЛ повышена регуляция генов *MET*, *BCL2* и *NRAS*, ключевых элементов сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR (*CDK1*, *CDK2* и *HSP90B1*), выявляется большее число мутаций, влияющих на сигнальный путь JAK-STAT. Тем не менее до сих пор не определены основные молекулярно-генетические механизмы патогенеза ПБЛ, необходимые для понимания биологии опухоли и улучшения результатов лечения больных ПБЛ [98–100].

ПБЛ представлена диффузным инфильтратом из крупных клеток с обильной цитоплазмой и центральным округлым или округло-овальным ядром с одним центрально расположенным крупным выраженным ядрышком – с морфологией иммунобластов или с округлым гиперхромным ядром с несколькими небольшими ядрышками – с морфологией плазмобластов. Морфологически ПБЛ может имитировать солидную опухоль. За счёт очагов некроза, высокой митотической активности, наличия морфологических признаков апоптоза возможно формирования рисунка по типу «звёздного неба». В некоторых случаях может отмечаться примесь мелких лимфоидных клеток или плазматических клеток [40, 101].

Опухолевые клетки, как правило, позитивны при реакциях с антителами к маркерам плазмочитарной дифференцировки (MUM-1, CD38, CD138), и негативны при реакциях с В-клеточными маркерами. В той или иной мере может присутствовать экспрессия EMA (~ 60%), p53 (~ 50%), CD45 (~ 50%), BCL-2 (~ 33%), CD30 (~ 33%), CD56 (~ 25%), CD10 (20–40%) и BCL-6 (~ 20%). В большинстве случаев определяется экспрессия белка с-Мус (до 100%), притом значительно чаще при транслокации или амплификации гена *MYC*. Индекс пролиферативной активности Ki67 обычно составляет > 90% позитивных клеток. В 20-30% случаев обнаруживается экспрессия CD10, CD56 и CD30. ВЭБ выявляется в 60–70% случаев методом хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) с РНК-зондами (EBER1), чаще у ВИЧ-инфицированных больных. В ряде случаев наблюдается aberrантная экспрессия маркеров Т-клеточной дифференцировки. Экспрессия ALK и KSHV/HHV8 (LANA) отсутствует. В редких случаях наблюдается aberrантная экспрессия цитокератина (< 10% случаев). [40, 101, 102].

ПБЛ характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. К факторам неблагоприятного прогноза относят высокий международный прогностический индекс (МПИ), плохое общее состояние пациента (ECOG \geq 2) и наличие транслокаций или амплификаций *MYC* [40]. Так, реаранжировка гена *MYC* у ВИЧ-инфицированных больных ПБЛ была связана с 6-кратным увеличением риска летального исхода по любой причине. По данным J. J. Castillo и соавторов, при индексе пролиферативной активности Ki-67 > 80 % отмечались худшие показатели выживаемости больных. Морфологические характеристики ПБЛ, МПИ и поражение КМ представляют собой независимые предикторы неблагоприятного исхода [97, 103].

В настоящее время нет единого общепринятого стандарта терапии ПБЛ, отчасти вследствие редкости этого заболевания. Зачастую применяется схема полихимиотерапии (ПХТ) СНОР.

Достижение полного ответа улучшает прогноз при ПБЛ. В то же время у большинства больных ПБЛ в течение полугода отмечается развитие рецидива. Консолидация с помощью высокодозной терапии с последующей ауто-ТГСК может быть рассмотрена при наличии ответа на индукционную терапию [96, 97, 104]. В актуальных российских клинических рекомендациях пациентам в возрасте с 18 до 65 лет при отсутствии мутаций в гене *TP53* без тяжелой сопутствующей патологии рекомендуется терапия по программе mNHL-BFM-90 (4 блока А) в комбинации с леналидомидом. При наличии мутации в гене *TP53* рекомендовано выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при наличии совместимого донора после интенсивной терапии по программе mNHL-BFM-90 (2 блока А) в комбинации с леналидомидом, или режим EPOCH с добавлением бортезомиба [105].

1.3 Транскрипционные факторы *Twist1*, *MEF2B*, *p53*, *c-Myc*

Twist1 – один из ключевых факторов транскрипции, участвующий в регуляции эмбриогенеза многих видов. Название «*Twist*» обусловлено формированием «искривленного» фенотипа эмбрионами дрозофил вследствие нарушения гастрюляции из-за неспособности образования мезодермы, вызванного отсутствием гена *Twist1*. В эмбриогенезе *Twist1* играет главную роль в регуляции гастрюляции бластулы и дифференцировки мезодермы, управляет процессами миграции клеток и гистогенеза [106–108].

Экспрессия гена *Twist1*, расположенного на 7p21, регулируется большой группой вышестоящих регуляторов и сигнальных путей, таких как АКТ, STAT3, NF-κB, SRC (также известный как коактиватор ядерного рецептора), осью Wnt/β-катенин, TGF-β/SMAD и рядом других, представленных в Приложении А на Рисунке А.2 [3, 18, 106–130].

Нарушения регуляции *Twist1* лежат в основе наследственных заболеваний (синдрома Сетре-Чотзена) и различных соматических патологий у человека (атеросклероза, поражения почек). Делеция гена *Twist1* в костномозговой нише приводит к значительному снижению количества стромальных клеток костного мозга и зрелых остеобластов и увеличению числа клеток эндотелия и сосудов микроциркуляторного русла, что позволяет предположить существование непрямого механизма стимулирования ангиогенеза *in vivo*. Дефицит *Twist1* в костномозговой нише вызывает повышенную продукцию Г-СКФ, что индуцирует секрецию VEGF, оказывая стимулирующее действие на пролиферацию эндотелиоцитов. При потере *Twist1* отмечается снижение экспрессии CXCL12, VCAM1 и SCF и повышение экспрессии остеопонтина, что в свою очередь вызывает заметные нарушения процессов миграции, самообновления, состояния покоя и дифференцировки ГСК. На мышинных моделях было показано, что делеция *Twist1* способствовала ускорению развития лейкоза, в ряде случаев посредством сигнального пути Notch. Делеция *Twist1* приводит к повышенной экспрессии

лиганда Notch Jagged-2 в МСК, эндотелиоцитах и клетках остеогенной дифференцировки. Активация Notch в ГСК приводит к их выходу из состояния покоя и зачастую связана с нарушением их способности к самообновлению [105, 109–112].

Экспрессия белка Twist1 описана при различных злокачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолях [2-9]. Транскрипционный фактор Twist1 участвует в инициации и прогрессировании онкологических заболеваний, способствует возникновению химиорезистентности и уклонению от индуцированного старения клеток и апоптоза. Twist1 индуцирует ЭМП в опухолевых клетках, за счёт чего они приобретают подвижность, проникают в лимфатические или кровеносные сосуды и с током лимфы или крови проникают в другие органы, формируя метастазы [109].

Экспрессия Twist1 наблюдается при различных онкогематологических заболеваниях, притом прослеживается взаимосвязь между высоким уровнем экспрессии, агрессивным течением заболевания и потенциалом диссеминации опухолевых клеток [105, 108]. При миелодиспластическом синдроме Twist1 способствует избеганию апоптоза посредством взаимодействия с p53 и подавления ФНО- α -опосредованного апоптоза. При хроническом миелоидном лейкозе выявляется повышенная экспрессия Twist1, связанная со стадией заболевания и резистентностью к лечению. Высокая экспрессия Twist1 описана при синдроме Сезари и грибовидном микозе и коррелирует со стадией заболевания. Гиперэкспрессия Twist1 описана при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфоме из клеток маргинальной зоны, фолликулярной лимфоме [109].

В единичных публикациях описана высокая экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмцитом, что, по мнению авторов, может указывать на активацию транскрипционного фактора, инициирующего миграцию и инвазию плазматических клеток при ММ. При множественной миеломе с t(4;14) происходит активация гена *NSD2*. В свою очередь белок NSD2 повышает регуляцию Twist1, тем самым способствуя миграции, распространению и инвазии опухолевых клеток, что частично объясняет неблагоприятный прогноз этой подгруппы ММ [15]. На мышинных моделях было показано, что нокаун Twist1 снижает миграцию клеток, тогда как гиперэкспрессия белка в клеточных линиях увеличивает миграцию и инвазию клеток *in vitro* [14, 15].

При ММ С-реактивный белок (СРБ) связывается с CD32 и активирует сигнальный путь p38-МАРК-Twist. В свою очередь Twist1 повышает экспрессию *MCP-1*, *RANKL* и *MIP-1 α* в опухолевых клетках, что приводит к увеличению ими выработки остеолитических цитокинов и, как следствие, резорбции кости. Тем самым Twist1 способствует развитию остеодеструктивного процесса при ММ [131].

Белок MEF2B (myocyte enhancer factor 2B, фактор усиления миоцитов 2 B) – представитель семейства транскрипционных факторов MEF2 (myocyte enhancer factors 2, факторы усиления миоцитов 2), модуляторов дифференцировки миоцитов и развития мышц. Одноименный ген расположен в хромосоме 19p13.11. Белки семейства MEF2 регулируются широким спектром вышестоящих сигнальных путей, включая Wnt/ β -катенин, PI3K/АКТ, а также различными эпигенетическими механизмами (Приложение А, Рисунок А.2) [20, 132].

В норме *MEF2B* участвует в регуляции формирования зародышевого центра, созревания и дифференцировки В-клеток. Подавление регуляции *MEF2B* приводит к нарушению формирования герминативных центров лимфоидных фолликулов. При мутации происходит гиперактивация транскрипции *MEF2B*, что способствует чрезмерному росту герминативных центров и возникновению лимфом, особенно в сочетании с гиперэкспрессией *BCL2*. Высокая транскрипционная активность *MEF2B* способствует избыточной экспрессии онкогена *BCL6*, тем самым стимулируя клеточную пролиферацию и подавляя апоптоз и дифференцировку В-клеток. Эти процессы лежат в основе патогенеза В-клеточных лимфом герминально-клеточного происхождения, в том числе диффузной В-крупноклеточной лимфомы и фолликулярной лимфомы [132, 133]. Мутации *MEF2B* снижают активность онкосупрессора *TGFBI*, что в свою очередь способствует повышению активности *MYC* [19].

При иммуногистохимическом исследовании отмечается экспрессия MEF2B в клетках герминативных центров, клетках фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, а также LP-клетках при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием [24, 133, 134]. Однако в научной литературе отсутствуют публикации, посвященные сопоставлению экспрессии MEF2B в субстрате ПН и ПБЛ [19].

Белок p53 кодируется геном *TP53*, который находится на хромосоме 17p13.1 и является наиболее частой мишенью для мутаций при злокачественных новообразованиях у человека [135, 136]. В 1979 году белок p53 был независимо открыт несколькими лабораториями, притом первоначально предполагалось, что p53 — это онкоген, участвующий в трансформации клеток. Однако в 1989 году в ряде статей было показано, что p53 дикого типа (wild type, WT) на самом деле является онкосупрессором [137].

Белок p53 проявляет различную активность в норме в зависимости от тканей и органов. В опухолях также отмечается гетерогенность экспрессии p53, на активность которого влияет множество переменных. При мутациях в гене *TP53*, кодируемые им мутантные белки p53 не только теряют функции онкосупрессора и регулятора транскрипции, но и приобретают новые онкогенные функции, чему способствует их взаимодействие с другими транскрипционными факторами (NF- Υ , Sp-1, SREBP, Ets-1, VDR и NRF2). E3 убиквитин-протеинлигаза человеческий гомолог mouse double minute-2 (MDM2) — наиболее известный регулятор p53. В

то же время MDM2 сам является мишенью для p53. Реципрокное взаимодействие MDM2-p53 лежит в основе сигнальных путей, связанных с p53. К другим убиквитинлигазам E3, способствующим деградации p53, относят ARF-BP1/HUWE1, COP1, CHIP и ряд других [136, 137].

Различные генетические нарушения *TP53* встречаются почти в половине случаев солидных опухолей. Примерно 80% aberrаций *TP53* представлены миссенс-мутациями в ДНК-связывающем домене. Данные о влиянии миссенс-мутаций в гене *TP53* на функцию белка p53 противоречивы: одни описывают только утрату функции онкосупрессора, в то время как другие подчеркивают приобретение проонкогенных свойств. Помимо моноаллельных миссенс-мутаций, возможна LOH по второму аллелю *TP53*. К утрате второго аллеля могут приводить как мутации, так и делеция 17p13 или копий-нейтральная LOH [138]. В то же время к изменению функции p53 могут приводить не только непосредственные генетические альтерации *TP53*, но и эпигенетическая регуляция или нарушение экспрессии его регуляторов [139].

Делеция 17p13/*TP53* – один из критериев ММ высокого риска и факторов неблагоприятного прогноза, обнаруживается у 8–13% пациентов с впервые выявленной ММ [20, 21, 138]. Мутации *TP53* при ММ встречаются реже – в 3–6% случаев. При биаллельной инактивации *TP53*, наблюдаемой при сочетании этих двух нарушений, происходит изменение регуляции сигнальных путей, контролирующих клеточный цикл и активность *MYC* [139].

Вопрос взаимосвязи уровня экспрессии p53 при ИГХ-исследовании с наличием делеции 17p13/*TP53* и неблагоприятным прогнозом детально не изучен, а имеющиеся данные противоречивы [22, 23].

Белок с-Мус (гомолог вируса миелоцитоматоза) – транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию около 15% всех клеточных генов. Одноименный ген расположен на длинном плече хромосомы 8q24.1, играет важную роль в эмбриогенезе, участвует в регуляции клеточной пролиферации [24, 140]. В 1982 году с-Мус был впервые описан как гомолог птичьего ретровирусного онкогена v-мус. с-Мус располагается в ядре, транслоцируется посредством канонического сигнала ядерной локализации и образует транскрипционно активные димеры посредством домена bHLHZ (basic helix-loop-helix leucine zipper, основная спираль-петля-спираль лейциновый застёжный механизм), которые в свою очередь связываются со специфическими последовательностями ДНК, известными как E-боксы. Все это позволяет с-Мус объединять сигналы от различных сигнальных путей для контроля программ экспрессии генов и регуляции процессов репликации ДНК, транскрипции, трансляции, метаболизма и апоптоза [24].

MYC является одним из ключевых онкогенов. Однако для выполнения этой функции ему необходим соответствующий генетический контекст, предотвращающий остановку клеточного цикла, старение клетки и активацию апоптоза. Практически во всех случаях в рамках онкогенеза

действие *MYC* происходит совместно с другими онкогенами, особенно часто – с *RAS* и *TP53* [24, 107]. Транскрипционный фактор с-Мус может ингибировать вышестоящие регуляторы и белок Bmi-1, который в свою очередь подавляет активность ARF (adenosine diphosphate-ribosylation factor, фактор аденозиндифосфат-рибозилирования) – p53-независимого онкосупрессора (Приложение А, Рисунок А.2). Кроме того, ARF подавляя регуляцию MDM-2, способствует накоплению белка p53 [110].

В патогенезе ПН одним из важных факторов трансформации в ММ из МГНЗ и ТМ являются генетические события, задействующие и активирующие ген *MYC*. Гиперэкспрессия *MYC* способствует росту опухоли и уклонению её от апоптоза [24, 116].

Литературные данные о влиянии онкогена *MYC* на выживаемость больных ММ противоречивы. Это может обусловлено как генетической гетерогенностью ММ, так и многообразием методов, используемых для определения аномалий гена *MYC* [24–28, 116].

Заключение

В группу ПН входят родственные новообразования, каждое из которых является важным звеном патогенеза ММ. Происходящие при этом в плазматических клетках молекулярно-генетические события оказывают влияние как на патоморфологические характеристики опухолевого субстрата, так и на клинические проявления болезни. Изучение экспрессии транскрипционного фактора Twist1 на различных этапах клональной эволюции заболевания от МГНЗ до развернутых форм ММ позволит оценить его роль в регуляции патогенеза, влияние на морфологическое строение опухоли и клиническое течение заболевания.

Проблема дифференциального диагноза плазмобластной миеломы и плазмобластной лимфомы требует поиска новых диагностических маркеров для определения дополнительных диагностических критериев и повышения точности существующих диагностических алгоритмов. В этой связи большой интерес представляет определение диагностического значения экспрессии белка Twist1 и одного из ключевых регуляторов лимфомагенеза MEF2B в рамках дифференциальной диагностики ПБЛ и ПН с плазмобластной морфологией.

По мере накопления информации о молекулярном патогенезе ММ происходит совершенствование систем стадирования и прогностических шкал, что повышает точность определения групп риска и позволяет оптимизировать тактику ведения больных для получения лучшего результата лечения. В этой связи актуальным представляется изучение экспрессии транскрипционных факторов p53 и с-Мус в субстрате ММ и уточнение их прогностической значимости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Формирование групп больных и дизайн исследования

Формирование групп больных с плазмоклеточными новообразованиями

С целью формирования групп больных с использованием лабораторной информационной системы (ЛИС) патологоанатомического отделения и медицинской информационной системы (МИС) был проведён ретроспективный анализ материала 1544 трепанобиоптатов КМ больных (моноклональной гаммапатией неопределенного значения, тлеющей миеломой, симптоматической множественной миеломой, плазмоклеточным лейкозом), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2018 года по апрель 2025 года. Первичный отбор трепанобиоптатов КМ и биоптатов опухолевой ткани (на основании данных ЛИС и МИС) осуществлялся в соответствии со следующими критериями: первичный материал (до начала проведения терапии); достаточный объем диагностически значимого материала (не менее 200 плазматических клеток и/или не менее 500 ядросодержащих элементов кроветворной ткани) и его антигенная сохранность; наличие сопроводительной медицинской документации с результатами лабораторных, инструментальных, цитогенетических и/или молекулярно-генетических методов исследования. По результатам первичной селекции отобрано 180 трепанобиоптатов КМ. Условие отбора первичного материала приводило к равенству числа пациентов и количества трепанобиоптатов КМ или биоптатов опухолевого субстрата.

На втором этапе отбора материал трепанобиоптатов КМ и биоптатов опухолевой ткани был проанализирован «слепым методом» в соответствии с критериями Международной Рабочей группы по изучению ММ (IMWG – 2014 г.) и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года [40] с последующим сопоставлением с полным объемом клинико-лабораторных и инструментальных данных. По результатам второго этапа селекции были сформированы следующие группы пациентов, полностью удовлетворяющие современным критериям диагностики:

Группа 1 – с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (28 пациентов).

Группа 2 – с тлеющей миеломой (31 пациентов).

Группа 3 – с симптоматической множественной миеломой (102 пациента).

Группа 4 – с плазмоклеточным лейкозом (19 пациентов).

Формирование групп больных плазмобластной лимфомой

Формирование группы больных плазмобластной лимфомой проведено с использованием ЛИС патологоанатомического отделения и МИС для ретроспективного анализа 81 биопсийного материала опухолевого субстрата больных, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также направленных на консультацию из других лечебных учреждений в период с января 2018 года по апрель 2025 года, с диагнозом плазмобластная лимфома, установленным в соответствии с критериями пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года [40].

В качестве группы сравнения нами дополнительно отобрано 20 биоптатов опухоли больных, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также направленных на консультацию из других лечебных учреждений в период с января 2018 года по апрель 2025 года, с морфологически подтвержденным субстратом плазмцитомы.

Первичный отбор биоптатов опухолевой ткани осуществлялся в соответствии со следующими критериями: первичный материал (до начала проведения терапии); достаточный объем диагностически значимого материала (не менее 500 плазматических клеток/опухолевых клеток) и его антигенная сохранность; наличие сопроводительной медицинской документации с результатами лабораторных, инструментальных, цитогенетических и/или молекулярно-генетических методов исследования.

Условие отбора первичного материала приводило к равенству числа пациентов и биоптатов опухоли. В результате пересмотра группа больных ПБЛ с наличием достаточного объема антигенно сохранного первичного материала и сопроводительной медицинской документации составила 35 больных, группа сопоставления (с плазмцитомами) – 20 больных.

Формирование контрольной группы

В качестве контрольной группы в исследование был включен материал парафиновых блоков трепанобиоптатов КМ 10 человек в возрасте от 19 до 67 лет, медиана возраста – 43 года, соотношение мужчин и женщин 2,3 : 1 (7 мужчин, 3 женщины), у которых на момент обследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2022–2023 гг. не было выявлено онкогематологических заболеваний.

Дизайн исследования

Дизайн исследования, включавшего в себя материал 180 трепанобиоптатов КМ и 55 биоптатов 235 больных, а также материал 10 трепанобиоптатов КМ контрольной группы, представлен на Рисунке 2.

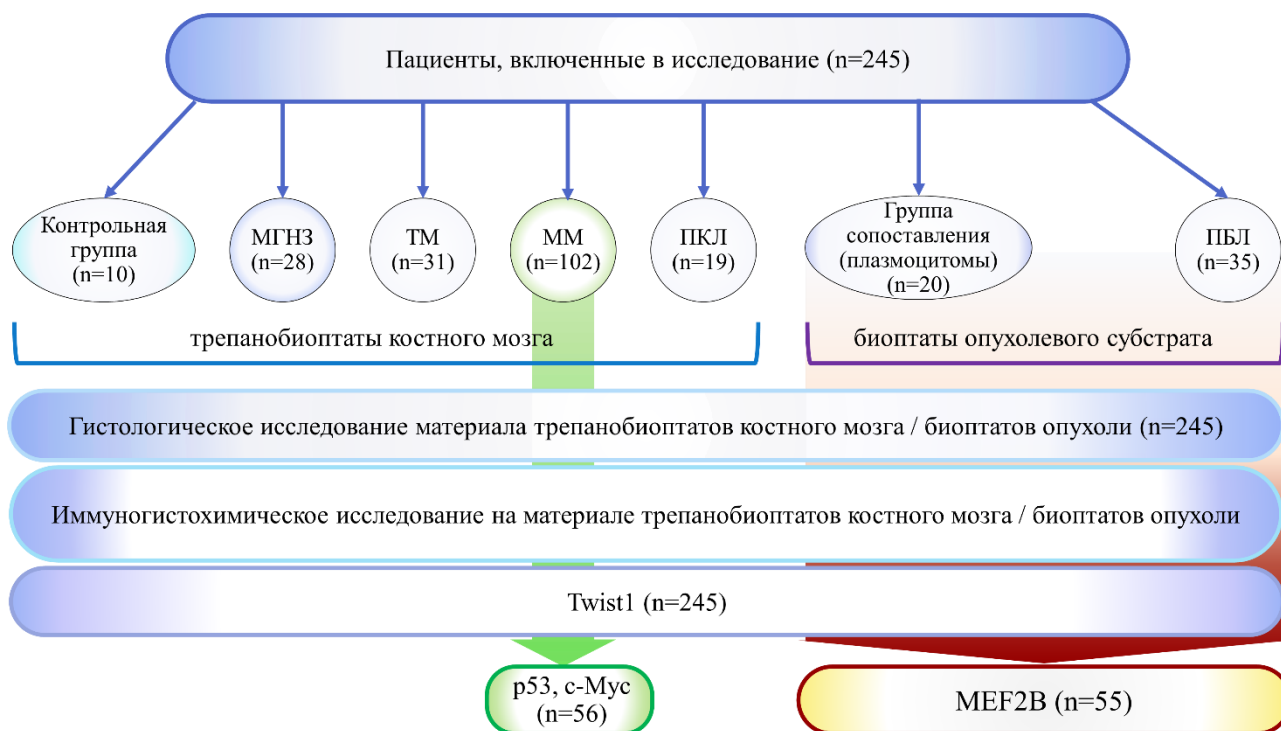


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга и биопсийного материала опухолевой ткани

Морфологическое и ИГХ-исследования на материале трепанобиоптатов КМ и биопсийном материале опухолевого субстрата были проведены в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд. д.б.н. А.М. Ковригина). Расширенные исследования с использованием морфологического и ИГХ-исследований были выполнены на срезах с парафиновых блоков материала 194 трепанобиоптатов КМ и 55 биоптатов опухолевой ткани. Для проведения морфологического исследования использовалось окрашивание гематоксилином и эозином. Гистологические препараты были пересмотрены с использованием критериев пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года [40]. С использованием вышеописанных методов исследования для решения поставленной научной задачи всего изготовлено и проанализировано 245 гистологических, 530 иммуногистохимических препаратов.

2.2.1 Гистологическое исследование

Изготовление гистологических препаратов

В течение 12 часов в 10% забуференном формалине проводилась фиксация материала трепанобиоптатов КМ. В дальнейшем осуществлялась декальцинация материалов

трепанобиоптатов КМ путем проведения в течение 10-12 часов в растворе муравьиной кислоты с дистиллированной водой и формальдегидом. При использовании аппаратов автоматической обработки тканей TP1020 (Leica) и Logos J (Milestone) проводилась поэтапная проводка материала, состоявшая из этапов обезвоживания в спиртах и насыщения формалином. Погружение биологического материала в парафин было произведено с использованием модульного заливочного центра EG1160. При помощи микротомов Leica RM2235 проведена микротомия парафиновых блоков с изготовлением срезов толщиной 3 мкм. На аппарате Leica ST5020 выполнялась стандартная окраска гематоксилином и эозином. В аппарате Leica CV5030 проходило заключение гистологических стекол с окрашенными срезами под покровное стекло. Микроскопическое исследование гистологических, гистохимических и иммуногистохимических препаратов проводилась на световом микроскопе Leica 4000.

В течение 12 часов в 10% забуференном формалине проводилась фиксация материала биоптатов опухоли. Проводка материала осуществлялась путем прохождения через последовательные этапы обезвоживания в спиртах и насыщения формалином с использованием автомата для гистологической обработки тканей Leica Peloris II. При помощи модульного заливочного центра EG1150C проводилось погружение материала биоптатов опухоли в парафин. Микротомия парафиновых блоков с изготовлением срезов толщиной 3-4 микрон производилась с использованием микротомов Leica RM2235. Стандартная окраска гематоксилином и эозином и заключение гистологических препаратов под покровное стекло выполнялись в аппаратах Leica ST5020 и Leica CV5030. Микроскопия гистологических и иммуногистохимических препаратов проводилась на световом микроскопе Leica 4000. Съёмка и получение фотографий гистологических и иммуногистохимических препаратов осуществлялись с использованием камеры Leica EC3 и программного обеспечения LAS (version 4.8.0, Leica Microsystems CMS GmbH, Швейцария) в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Описание опухолевого субстрата при гистологическом исследовании

При изучении изменений трепанобиоптатов КМ и биоптатов опухоли больных с ПН проводился анализ следующих параметров: морфологии плазматических клеток; доли плазматических клеток от всех ядродержащих клеток кроветворной ткани; характер расположения плазматических клеток в костном мозге.

В группах больных МГНЗ, ТМ, ММ, ПКЛ и плазмоцитомами проводилась оценка морфологии плазматических клеток (Рисунок 3) и дальнейшее распределение по группам в

соответствии с морфологической классификацией, предложенной R. Bartl и соавторами в 1987 году [86]:

плазматические клетки относились к клеткам со зрелой морфологией, если при полуколичественной оценке их доля превышала 50 % всех плазматических клеток;

плазматические клетки относились к клеткам с плазмобластной морфологией, если при полуколичественной оценке доля плазмобластов превышала 50 % всех плазматических клеток.

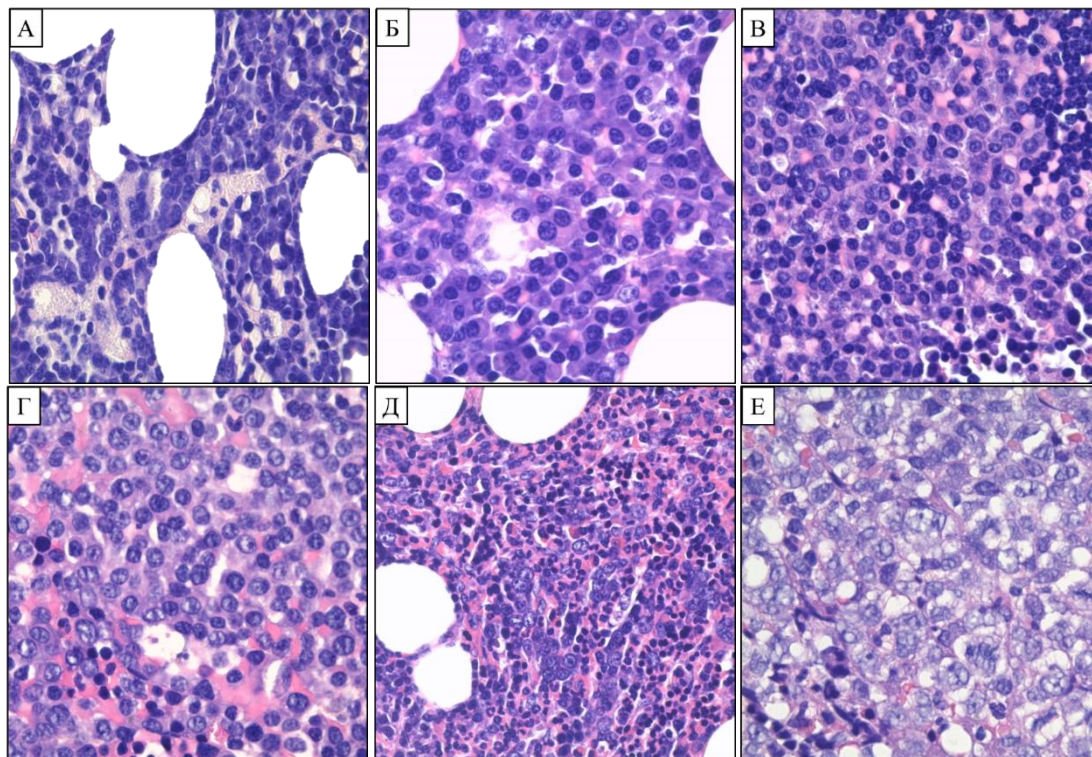


Рисунок 3 – Трепанобиоптаты костного мозга. Морфологическая классификация и гистологические типы плазмноклеточной миеломы. А-Г. Плазмноклеточная миелома со зрелой морфологией: опухолевый субстрат представлен мелкими плазматическими клетками с округлыми ядрами (А), зрелыми плазматическими клетками (тип Маршалко) (Б), клетками с рассеченными ядрами, полиморфного или асинхронного типа (В, Г). Д, Е. Плазмноклеточная миелома с плазмобластной морфологией: опухолевый субстрат представлен клетками бластного типа с морфологией плазмобластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х630

При морфологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных МГНЗ, ТМ, ММ и ПКЛ также оценивался характер расположения плазмноклеточного инфильтрата (Рисунок 4) в соответствие с типами, предложенными R. Bartl и соавторами в 1987 году [86]: интерстициальный – опухолевые клетки рассеяны среди элементов кроветворной ткани и адипоцитов с формированием небольших периваскулярных скоплений или паратрабекулярных пластов (интерстициальный с формированием паратрабекулярных пластов); нодулярный – опухолевые клетки располагаются в очаговых скоплениях (при наличии интерстициально

расположенных плазматических клеток, меж- и/или паратрабекулярных пластов – интерстициально-нодулярный); диффузный – костномозговые полости субтотально или тотально выполнены опухолевыми клетками, расположенными в виде пластов или плотного плазмноклеточного инфильтрата, замещающего элементы кроветворной ткани; саркоматозный – костномозговые полости выполнены плотным плазмноклеточным инфильтратом с выраженным фиброзом стромы.

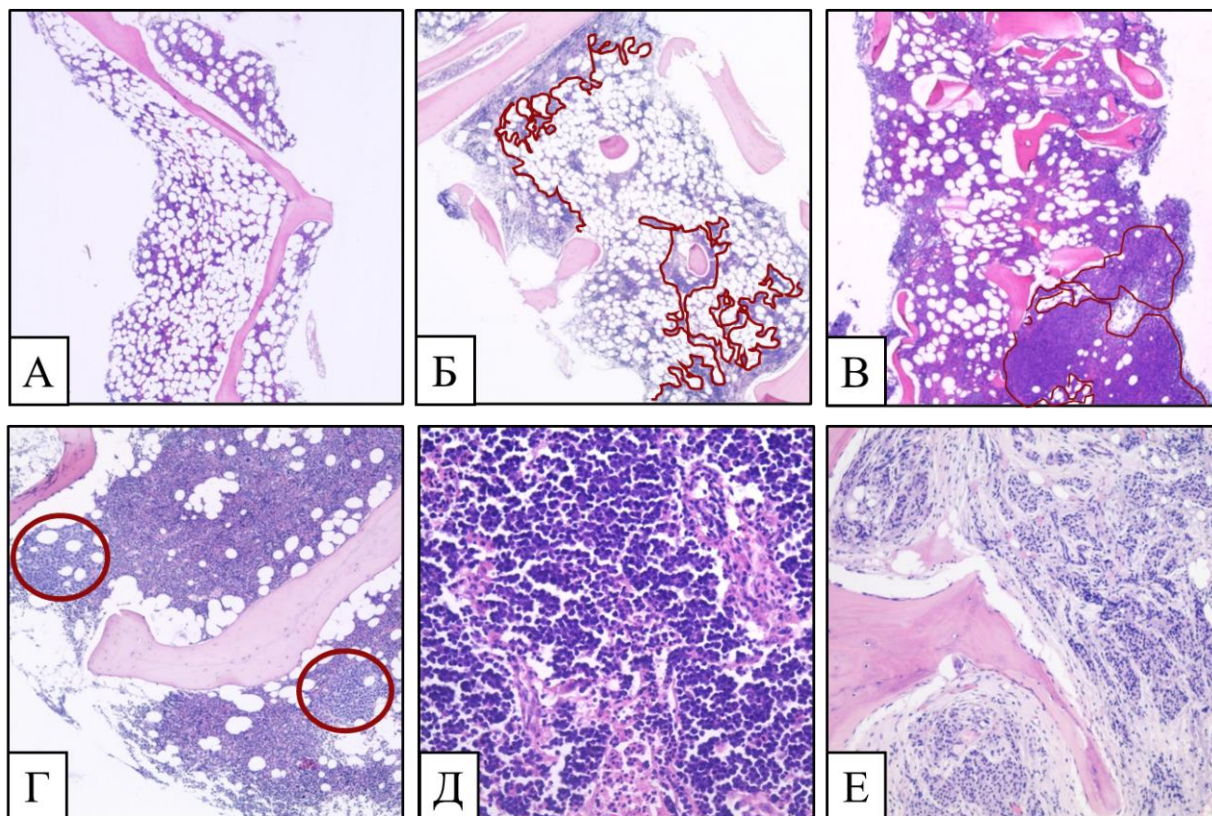


Рисунок 4 – Трепанобиоптат костного мозга. Характер расположения плазмноклеточного инфильтрата: А – интерстициальный; Б – интерстициальный с наличием паратрабекулярных пластов; В – интерстициально-нодулярный; Г – нодулярный; Д – диффузный; Е – саркоматозный. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x25 (А), x50 (Б, В), x200 (Д), x100 (Г, Д)

В группах больных ММ и ПКЛ определяли гистологическую стадию плазмноклеточной миеломы (Рисунок 5), предложенную R. Bartl и соавторами в 1987 году [86], в зависимости от доли плазматических клеток от всех ядродержащих клеток кроветворной ткани:

I стадия: доля плазматических клеток составляла от 10% до 20% ядродержащих элементов кроветворной ткани;

II стадия: доля плазматических клеток составляет от 20% до 50% ядродержащих элементов кроветворной ткани;

III стадия: доля плазматических клеток составляет $\geq 50\%$ ядродержащих элементов кроветворной ткани.

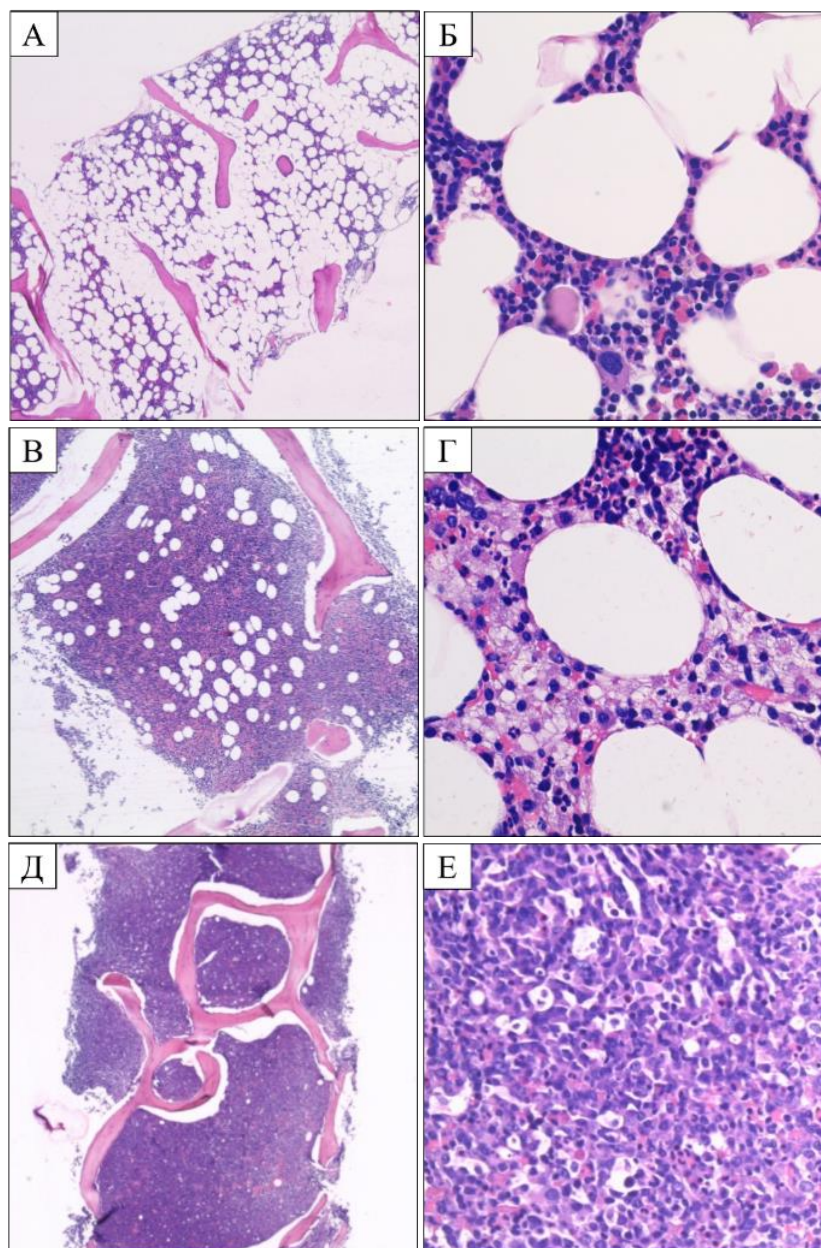


Рисунок 5 – Гистологическая классификация плазмноклеточной миеломы: А, Б. I стадия: доля плазматических клеток составляет от 10 до менее 20% ядродержащих элементов кроветворной ткани; В, Г. II стадия: доля плазматических клеток составляет от 20% до 50% ядродержащих элементов кроветворной ткани; Д, Е. III стадия: доля плазматических клеток составляет более 50% ядродержащих элементов кроветворной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x25 (А, Д), x100 (В), x400 (Б, Г, Е)

При морфологическом исследовании биопсийного материала опухолевого субстрата плазмобластной лимфомы оценивалась морфология опухолевых клеток (Рисунок 6):

плазмобластная/иммунобластная – доля клеток с морфологией плазмобластов/иммунобластов превышала 30% опухолевого субстрата;

анапластическая – доля клеток с анапластической морфологией составляла более 30% клеток опухолевого субстрата.

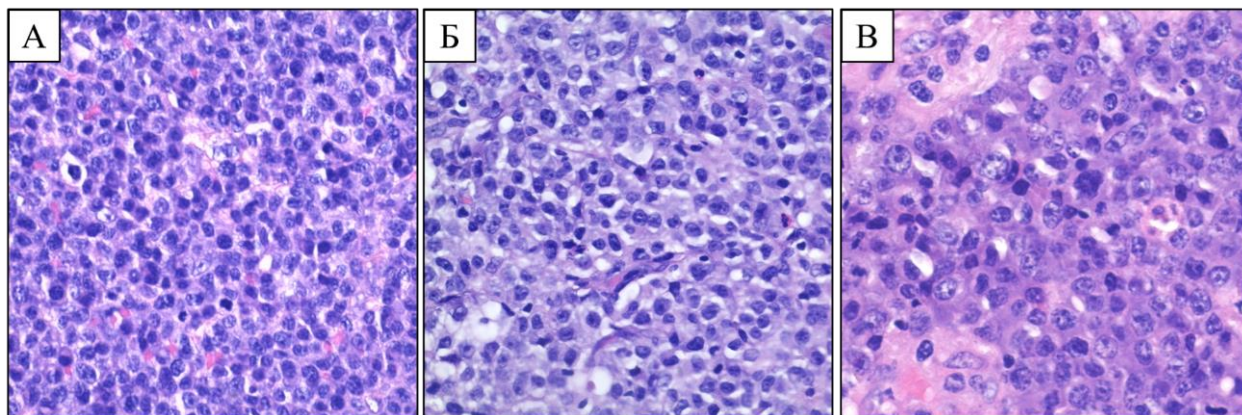


Рисунок 6 – Морфологические варианты плазмобластной лимфомы. А. Опухолевый субстрат представлен клетками с морфологией плазмобластов. Б. Опухолевый субстрат представлен клетками с морфологией иммунобластов. Г. Опухолевый субстрат представлен клетками с анапластической морфологией. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400

2.2.2 Иммуногистохимическое исследование

Методики иммуногистохимического исследования

ИГХ-исследование проведено с использованием иммуностейнера Leica Bond-Max и ручного метода окраски, реакций с антителами к Twist1 (Polyclonal, Affinity Biosciences), c-Мyc (EP121, Cell Marque), p53 (D0-7, Leica), MEF2B (Polyclonal, Sigma-Aldrich), kappa (Polyclonal, Dako), lambda (Polyclonal, Dako). Характеристика антител представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика антител, примененных в исследовании

№	Название	Клон	Производитель	Разведение
1	Twist1	Polyclonal	Affinity Biosciences	1:300
2	MEF2B	Polyclonal	Sigma-Aldrich	1:200
3	p53	D0-7	Leica	1:50
4	c-Мyc	EP121	Cell Marque	1:20
5	kappa	Polyclonal	Dako	1:10000
6	lambda	Polyclonal	Dako	1:15000

Стандартный протокол окраски в иммуностейнере

С парафиновых блоков с помощью микротомы были выполнены срезы толщиной 3 мкм и смонтированы на предметные положительно заряженные стекла Leica Bond Plus Slides.

Стекла были высушены при температуре 37°C в течение 12 часов, затем при температуре 60°C в течение 30-60 мин

Окрашивание было проведено на иммуностейнере Leica Bond-Max по стандартной методике «IHC protocol F» с применением готовой системы детекции. Титр наносимых антител и pH буфера для демаскировки антигенов были определены опытным путем. Заключительная проводка включала в себя поэтапное инкубирование срезов в этаноле и ксилоле.

Заключение срезов под покровные стекла было проведено с использованием специальной среды Surgipath Sub-X Leica с помощью аппарата Leica CV5030.

Анализ иммуногистохимических препаратов

При ИГХ-исследовании с антителами к Twist1 на материале трепанобиоптатов КМ плазматическая клетка считалась позитивной при наличии ядерного/ядерно-цитоплазматического типа реакции. Подсчет Twist1-позитивных плазматических клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении x400 (Рисунок 7). Доля Twist1-позитивных плазматических клеток рассчитывалась по формуле: (n Twist1+ плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции / n всех плазматических клеток) *100,0%. Также оценивались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

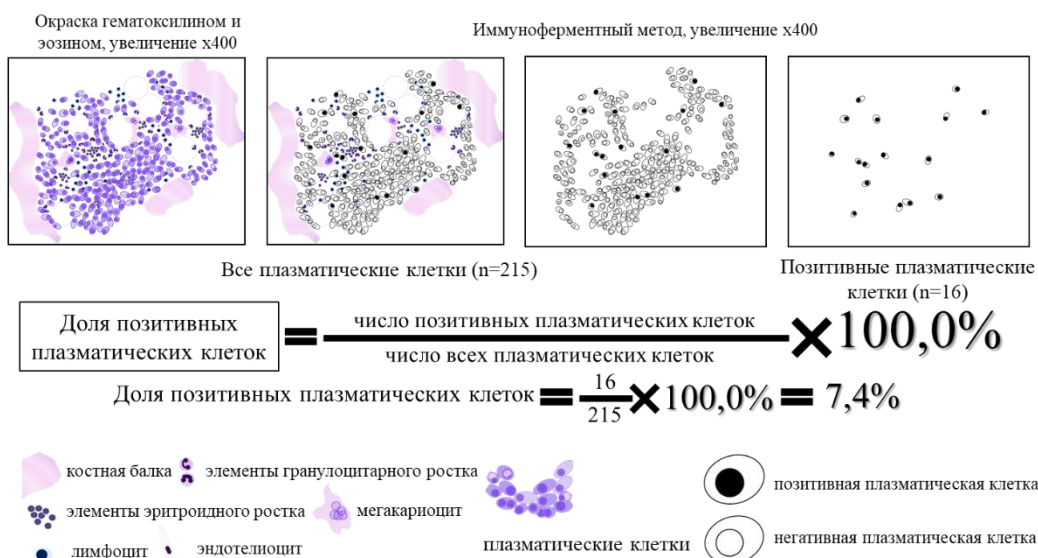


Рисунок 7 – Определение доли позитивных плазматических клеток при ИГХ-исследовании в трепанобиоптатах костного мозга

При ИГХ-исследовании с антителами к Twist1 на материале биоптатов опухолевого субстрата опухолевая клетка считалась позитивной при наличии ядерного/ядерно-цитоплазматического типа реакции. Подсчет Twist1-позитивных опухолевых клеток проводился в 5 и более полях зрениях на увеличении x400 (Рисунок 8). Доля Twist1-позитивных опухолевых клеток рассчитывалась по формуле: (n Twist1+ опухолевых клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции / n всех опухолевых клеток) * 100,0%. Учитывались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

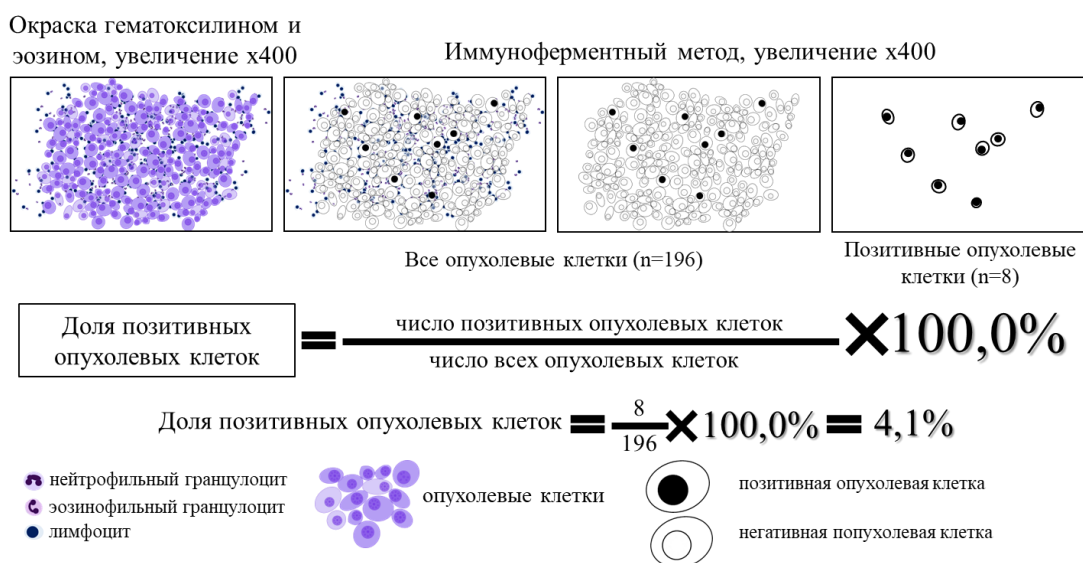


Рисунок 8 – Определение доли позитивных плазматических клеток при ИГХ-исследовании в биоптатах опухолевого субстрата

При ИГХ-исследовании с антителами к MEF2B на материале биоптатов опухолевого субстрата опухолевая клетка считалась позитивной при наличии ядерного типа реакции. Подсчет MEF2B-позитивных опухолевых клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении $\times 400$ (Рисунок 8). Доля MEF2B-позитивных опухолевых клеток рассчитывалась по формуле: $(n \text{ MEF2B+ опухолевых клеток с ядерным типом реакции} / n \text{ всех опухолевых клеток}) * 100,0\%$. Также учитывались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

При ИГХ-исследовании с антителами к с-Мус на материале трепанобиоптатов КМ плазматическая клетка считалась позитивной при наличии ядерного типа реакции. Подсчет с-Мус-позитивных плазматических клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении $\times 400$ (Рисунок 7). Доля с-Мус-позитивных плазматических клеток рассчитывалась по формуле: $(n \text{ с-Мус + плазматических клеток} / n \text{ всех плазматических клеток}) * 100,0\%$. Также учитывались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

При ИГХ-исследовании с антителами к p53 на материале трепанобиоптатов КМ плазматическая клетка считалась позитивной при наличии ядерного типа реакции. Подсчет p53-позитивных плазматических клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении $\times 400$ (Рисунок 7). Доля p53+ плазматических клеток с ядерным типом реакции рассчитывалась по формуле: $(n \text{ p53+ плазматических клеток} / n \text{ всех плазматических клеток}) * 100,0\%$. Также учитывались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

Определение субстрата МГНЗ и ТМ проводилось на материале трепанобиоптатов КМ иммуноферментным методом с использованием антител к kappa, lambda. Критерием рестрикции легких цепей иммуноглобулина являлось соотношение kappa+/lambda+ плазматические клетки ≥ 10 (рестрикция kappa-цепи) или lambda+/kappa+ плазматические клетки ≥ 5 (рестрикция lambda-цепи). На малом увеличении определялись участки с наибольшим количеством монотипичных плазматических клеток («горячие точки»). Затем в этих участках на большом увеличении ($\times 400$) проводился подсчет доли монотипичных плазматических клеток от всех ядродержащих клеток кроветворной ткани в поле зрения. Итоговым считалось значение медианы доли монотипичных плазматических клеток в ≥ 5 «горячих точках».

2.3 Другие методы обследования

Клинико-лабораторные данные и результаты инструментального обследования получены на базе отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, зав. отделом – профессор,

д.м.н., Менделеева Л.П.; отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком ТКМ и ГСК, зав. отделением – к.м.н. Соловьев М.В.; отделение гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дискразий, зав. отделением – д.м.н. Рехтина И.Г.; дневной стационар гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей, зав. отделением – к.м.н. Соловьева М.В.; в случаях биоптатов опухоли, направленных на консультацию из других лечебных учреждений, клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные получены из предоставленной сопроводительной медицинской документации.

Выполнение общего, биохимического анализов крови, цитологического исследования пунктата костного мозга, иммунохимического исследования белков сыворотки и суточной мочи проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н.).

Оценка остеодеструктивного процесса, плазмоцитом выполнялись с помощью КТ на базе рентгеновского отделения (зав. отделением – к.м.н. Костина И.Э.).

Цитогенетическое исследование CD138+ клеток костного мозга методом FISH выполнялось на базе лаборатории кариологии (зав. лабораторией – к.м.н. Обухова Т.Н.). Позитивная иммуномагнитная селекция CD138+ клеток костного мозга была проведена 158 больным с использованием моноклонального антитела к CD138 согласно протоколу производителя. Выполнено FISH-исследование CD138+ клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, CDKN2C/1p32, амплификации или дополнительных сигналов от локуса 1q21 и множественных трисомий. При обнаружении t(4;14), t(14;16), делеции 17p13/TP53, амплификации или дополнительных сигналов от локуса 1q21, делеции локуса гена CDKN2C/1p32 больного относили к группе высокого цитогенетического риска, при этом критерием «Double-hit» считалось обнаружение двух цитогенетических аномалий высокого риска, «Triple-hit» – трёх.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен при участии отдела биostatистики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – канд. техн. наук С. М. Куликов).

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США).

Категориальные признаки представлены частотами или процентами, количественные – в виде средних значений или медианой (min–max). Для анализа полученных данных использовали классические методы описательной статистики, частотный и корреляционный анализы. Гипотезы о различиях в распределении категориальных признаков в группах сравнения

проверяли при помощи таблиц сопряженности. В зависимости от объема группы и размерности таблицы сопряженности использовался критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей и при применении при необходимости нормализующих преобразований использовали методы регрессионного и дисперсионного анализа.

Для определения порогового значения факторов проводили ROC-анализ. Так как мы не имели взвешенных оценок для ошибок первого и второго рода, мы принимали во внимание суммарное значение ошибок и в качестве порогового выбирали значение, при котором соотношение чувствительности и специфичности были равными.

Общую выживаемость определяли, как время от диагностики заболевания до смерти от любой причины. Бессобытийную выживаемость определяли, как время от начала терапии до прогрессирования, рецидива или смерти от любой причины. Для оценки распределений использовали оценки Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для многофакторного событийного анализа использовали модель пропорциональных рисков (модель Кокса). Также в ряде случаев для вычисления порогов использовали выполняли модифицированный ROC-анализ – «ROC survival», при котором целевая переменная представляла собой непрерывный числовой признак – время до события, и часть наблюдений были цензурированы.

Результаты считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

3.1 Характеристика больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения

Включено 28 больных (11 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 27 до 78 лет (медиана возраста – 58 лет), проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с установленным диагнозом «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» на основании предоставленных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями IMWG 2014 года и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года (Таблица 2) [40]. Результаты цитогенетического исследования были известны у одной больной (1/28; 3,6%). У неё была обнаружена транслокация с вовлечением локуса гена *IGH/14q32*.

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения (n = 28)

Параметры	Значения
Возраст, лет медиана (диапазон)	58 (27–78)
Мужчины / Женщины	11 : 17
Тип секреции, n (%)	
IgA	1 (3,6)
IgG	23 (82,1)
IgM	3 (10,7)
IgG с криоглобулинами	1 (3,6)
Тип СЛЦ, n (%)	
κ	16 (57,1)
λ	12 (42,9)
Доля плазматических клеток по данным миелограммы (n = 23), % медиана (диапазон)	3,3 (0,0–10,4)

3.2 Характеристика больных тлеющей миеломой

Включен 31 больной (7 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 37 до 81 года (медиана возраста – 58 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с установленным диагнозом «тлеющая миелома» на основании предоставленных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями IMWG 2014 года и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года (Таблица 3) [40].

Таблица 3 – Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных тлеющей миеломой (n = 31)

Параметры	Значения
Возраст, лет медиана (диапазон)	58 (37–81)
Мужчины / Женщины	7 : 24
Тип секрети, n (%)	
IgA	10 (32,3)
IgG	19 (62,3)
IgM	1 (3,2)
Бенс-Джонса	1 (3,2)
Тип СЛЦ, n (%)	
κ	16 (51,6)
λ	15 (48,4)
Доля плазматических клеток по данным миелограммы (n = 28), % медиана (диапазон)	6,1 (0,0–23,2)
Данные FISH-исследования	
Доля больных, которым выполнено FISH-исследование, %	67,7
Доля больных с цитогенетическими нарушениями высокого риска, %	47,6

За время наблюдения трансформация в симптоматическую ММ отмечена в 7 случаях.

Эти больные получали индукционную терапию по протоколам VCD (2/7), VRD (2/7), Rd (1/7), Isa-VRd (1/7), VMP (1/7). Локальная лучевая терапия на область возникших плазмочитом проводилась 4 больным (57,1%), СОД – 6–24 Гр.

Из 5 больных-кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК трансплантационный этап (однократно) выполнен 2 больным (из 7; 28,6%). Сроки восстановления показателей лейкоцитов (> 1 тыс/мкл) и тромбоцитов (> 50 тыс/мкл) после первой ауто-ТГСК составляли от 15 до 19 дней (медиана – 17 дней).

3.3 Характеристика больных симптоматической множественной миеломой

Включено 102 больных (40 мужчин, 62 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана возраста – 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с установленным диагнозом «симптоматическая множественная миелома» на основании предоставленных клиничко-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями IMWG 2014 года и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года (Таблица 4) [40].

Таблица 4 – Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных симптоматической множественной миеломой (n = 102)

Параметры	Значения
Возраст, лет медиана (диапазон)	59 (35–82)
Мужчины / Женщины	40 : 62
Тип секрети, n (%)	
IgA	24 (23,5)
IgD	1 (1,0)
IgG	60 (58,8)
IgG с криоглобулинами	1 (1,0)
IgM	1 (1,0)
IgA и IgG	1 (1,0)

Продолжение таблицы 4

Параметры	Значения
Тип секреции, n (%)	
Бенс-Джонса	12 (11,7)
СЛЦ	1 (1,0)
Несекретирующая	1 (1,0)
Тип СЛЦ (n = 101), n (%)	
κ	67 (66,3)
λ	34 (33,7)
Гемоглобин, г/л медиана (диапазон)	102 (56–159)
ЛДГ, Е/л медиана (диапазон)	247 (71–603)
Доля плазматических клеток по данным миелограммы, % медиана (диапазон)	19,5 (0,0–79,4)
Данные FISH-исследования, %	
Наличие цитогенетических нарушений высокого риска	57,8
Стандартный риск	37,3
Нет данных	4,9

Ретроспективно отобрано 85 больных ММ, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2018 года по февраль 2022 года. Проспективно включено 17 пациентов с наличием t(4;14), подтвержденным методом FISH, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с марта 2022 года по январь 2025 года.

Распределение больных ММ в зависимости от стадии по шкалам Durie Salmon, ISS, R-ISS, IMS/IMWG 2024 представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных множественной миеломой по стадиям (n = 102)

Стадия по Durie Salmon, n (%)	
1A	5 (4,9)
1B	1 (1,0)
2A	7 (6,9)
2B	3 (2,9)
3A	67 (65,7)
3B	18 (17,6)
Нет данных	1 (1,0)
ISS, n (%)	
ISS I	31 (30,4)
ISS II	22 (21,6)
ISS III	39 (38,2)
Нет данных	10 (9,8)
R-ISS, n (%)	
R-ISS I	23 (22,6)
R-ISS II	46 (45,0)
R-ISS III	23 (22,6)
Нет данных	10 (9,8)
IMS/IMWG 2024, n (%)	
Стандартный риск	41 (40,2)
Высокий риск	57 (55,9)
Нет данных	4 (3,9)

Признаки остеодеструктивного процесса отсутствовали в 2,9% наблюдений ММ. В 5,9% случаев описаны проявления остеопороза, единичные очаги деструкции отмечены у 13,7%

больных ММ. Превалировали пациенты с распространенным остеодеструктивным процессом (77,5%).

В 61,8% наблюдений у больных ММ в дебюте заболевания при обследовании были обнаружены плазмоцитомы (Таблица 6, Таблица 7). Большую часть пациентов с наличием плазмоцитом составляли больные ММ с костными поражениями (59/63, 93,7%). Среди костных плазмоцитом наиболее частыми локализациями были позвонки (48/59; 81,4%) и крестец и/или кости таза (31/59; 52,5%), несколько реже отмечалось поражение костей черепа (17/59, 28,8%), рёбер (17/59, 28,8%), грудины (14/59; 23,7%), верхних и нижних конечностей (7/59; 11,9%). В случаях наличия костных и экстрамедуллярных плазмоцитом отмечалось поражение подкожной жировой клетчатки (1/4; 25,0%), печени (1/4, 25,0%), расположение в виде забрюшинных (1/4, 25,0%) или паракостальных (1/4; 25,0%) экстрамедуллярных масс.

Таблица 6 – Наличие и тип плазмоцитом у больных множественной миеломой (n = 102) в дебюте заболевания

Плазмоцитомы, %	
Есть	61,8
Нет	38,2
Костные	53,9
Экстрамедуллярные	1,0
Костные и экстрамедуллярные	2,9

Таблица 7 – Характеристика больных множественной миеломой, осложненной плазмоцитомами

Параметры заболевания в дебюте	Клинико-лабораторные показатели
Гемоглобин, г/л	106 (56–149)
Кальций, ммоль/л	2,57 (2,11–3,92)
Креатинин, мкмоль/л	161,2 (46,6–1534,6)
β2-микроглобулин, мг/л	6,3 (1,6–18,9)
ЛДГ, Ед/л	256 (73–603)
Альбумин, г/л	37 (21,1–45,6)
Стадия заболевания по ISS: I/II/III/не определена, %	19 (34,6)/12 (21,8)/19 (34,6) / 5 (9,0)

Индукционная терапия проводилась 100 больным (39 мужчин, 61 женщина) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана – 59 лет) по бортезомибсодержащим схемам: в 71,0% случаев по схеме VCD, 19,0% пациентам по схемеVRD, в 10% наблюдений – по другим схемам (VMP, VCP, VP, Dara-VMP, Dara-VD, Rd).

В качестве кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК рассмотрены 75 больных. Трансплантационный этап лечения на момент анализа выполнен 43 больным (из 75; 57,3%). Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводилась 49 больным по схемам с включением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и циклофосфана (4 г/м²) – 41 больному; с включением Г-КСФ в монорежиме – 8 больным. Неудавшийся сбор ГСК констатирован у 6 больных (из 49; 12,2%). Однократная ауто-ТГСК проведена 22 больным (из 43; 51,2%), тандемная ауто-ТГСК – 17 больным (из 43; 39,5%), однократная ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК проведена 4 больным (из 43; 9,3%). Сроки восстановления показателей лейкоцитов (> 1 тыс/мкл) и тромбоцитов (> 50 тыс/мкл) после первой ауто-ТГСК составляли от 8 до 22 дней (медиана – 14 дней), после второй ауто-ТГСК – от 10 до 20 дней (медиана – 14 дней), после алло-ТГСК – от 16 до 62 дней (медиана – 31 день). Локальная лучевая терапия на область плазмцитомы проводилась 7 больным (из 102, 6,8%), СОД – 18–50 Гр.

3.4 Характеристика больных плазмоклеточным лейкозом

Включено 19 больных (12 мужчин, 7 женщин) в возрасте от 34 до 72 лет (медиана возраста – 54 года), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с установленным диагнозом «плазмоклеточный лейкоз» на основании предоставленных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями IMWG 2021 года и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года (Таблица 8) [40, 141].

Таблица 8 – Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных плазмоклеточным лейкозом (n = 19)

Параметры	Значения
Возраст, лет медиана (диапазон)	54 (34–72)
Мужчины / Женщины	12 : 7

Продолжение таблицы 8

Параметры	Значения
Тип секреции, n (%)	
IgG	12 (63,2)
IgD	2 (10,5)
IgA	1 (5,2)
Белок Бенс-Джонса	4 (21,1)
Тип СЛЦ, n (%)	
κ	15 (78,9)
λ	4 (21,1)
Гемоглобин, г/л медиана (диапазон)	87 (56–129)
Тромбоциты, тыс/мкл медиана (диапазон)	118 (30–298)
Доля плазматических клеток по данным гемограммы, % медиана (диапазон)	5–60 (26,6)
ЛДГ, Е/л медиана (диапазон)	345 (113–1550)
Спленомегалия, n (%)	13 (68,4)
Доля плазматических клеток по данным миелограммы, % медиана (диапазон)	41,6 (0,8–73,8)
Данные FISH-исследования, %	
Наличие цитогенетических нарушений высокого риска	63,2
Стандартный риск	31,6
Нет данных	5,2

Распределение больных ПКЛ в зависимости от стадии по шкалам Durie Salmon, ISS, R-ISS, IMS/IMWG 2024 представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Распределение больных плазмноклеточным лейкозом (n = 19) в зависимости от стадии

Стадия по Durie Salmon, n (%)	
1A	1 (5,2)
2A	1 (5,2)
3A	13 (68,4)
3B	4 (21,1)
ISS, n (%)	
ISS I	1 (5,2)
ISS II	1 (5,2)
ISS III	12 (63,2)
Нет данных	5 (26,4)
R-ISS, n (%)	
R-ISS I	1 (5,2)
R-ISS II	4 (21,1)
R-ISS III	8 (42,1)
Нет данных	6 (31,6)
IMS/IMWG 2024, n (%)	
Стандартный риск	9 (47,4)
Высокий риск	9 (47,4)
Нет данных	1 (5,2)

В 47,4% наблюдений в дебюте ПКЛ при обследовании обнаружены плазмоцитомы (Таблица 10, Таблица 11). Среди них преобладали больные с костными поражениями (5/9, 55,6%). В трети случаев отмечалось сочетание костных и экстрамедуллярных плазмоцитом. Еще у одного больного (1/9; 11,1%) диагностировано экстрамедуллярное поражение головного мозга, лимфатических узлов и селезенки. Среди костных плазмоцитом наиболее частыми

локализациями были рёбра (7/8; 87,5%), позвонки (5/8; 62,5%), грудина (4/8; 50,0%) и крестец и/или кости таза (4/8; 50,0%), несколько реже отмечалось поражение костей черепа (3/8, 37,5%), нижних конечностей (1/8; 12,5%).

Таблица 10 – Наличие и тип плазмоцитом у больных плазмноклеточным лейкозом (n = 19) в дебюте заболевания

Плазмоцитомы, %	
Есть	47,4
Нет	52,6
Костные	26,4
Экстрamedуллярные	5,2
Костные и экстрамедуллярные	15,8

Таблица 11 – Характеристика больных плазмноклеточным лейкозом, осложненным костной плазмоцитомой

Параметры заболевания в дебюте	Клинико-лабораторные показатели
Гемоглобин, г/л	89,2 (59–129)
Тромбоциты, тыс/мкл	97 (41–209)
Кальций, ммоль/л	2,52 (1,49–3,48)
Креатинин, мкмоль/л	335,3 (102,3–797,2)
β2-микроглобулин, мг/л	18,28 (6,3–36,6)
ЛДГ, Ед/л	256 (73–603)
Альбумин, г/л	35,5 (25,0–46,8)
Стадия заболевания по ISS: I/II/III/не определена, %	19 (34,6) / 12 (21,8) / 19 (34,6) / 1 (9,0)

Индукционная терапия проводилась 19 больным борезомибсодержащими схемами: VRD (42,1%), VCD (36,8%), остальным (21,1%) – по схемам Dara-VRD, Dara-CVRD.

Дистанционная лучевая терапия проводилась одному больному (из 19, 5,3%), СОД – 24 Гр.

В качестве кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК рассмотрены 9 больных. Трансплантационный этап лечения выполнен 9 больным. Мобилизация ГСК проводилась 9 больным по схемам с включением Г-КСФ и применением циклофосфана (4 г/м^2) – 6 больному; с включением только Г-КСФ – 4 больным. Неудавшийся сбор ГСК констатирован в одном случае. Однократная ауто-ТГСК проведена 6 больным, тандемная ауто-ТГСК – 3 пациентам. Сроки восстановления показателей лейкоцитов ($> 1 \text{ тыс/мкл}$) и тромбоцитов ($> 50 \text{ тыс/мкл}$) после первой ауто-ТГСК составляли от 14 до 24 дней (медиана – 17 дней), после второй ауто-ТГСК – от 10 до 15 дней (медиана – 13 дней).

3.5 Характеристика больных плазмобластной лимфомой

Включено 35 больных (22 мужчины, 13 женщин) в возрасте от 19 до 72 лет (медиана возраста – 46 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с установленным диагнозом «плазмобластная лимфома» на основании предоставленных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года (Таблица 12) [40]. Данные о наличии ВИЧ-инфекции были доступны у 90,3% больных (28/31). ВИЧ-позитивный статус отмечен у 50% пациентов с ПБЛ (14/28), притом у 21,4% из них (3/14) наблюдалась также инфицированность вирусом гепатита С.

Таблица 12 – Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных плазмобластной лимфомой (n = 35)

Параметры	Значения
Возраст, лет медиана (диапазон)	46 (19–72)
Мужчины / Женщины	22 : 13
Стадия по Ann Arbor (модификация Лугано, 2014), n (%)	
I	1 (11,4)
II	3 (8,6)
III	7 (20,0)
IV	21 (60,0)
Гемоглобин, г/л медиана (диапазон)	114 (62–176)

Продолжение таблицы 12

Параметры	Значения
Тромбоциты, тыс/мкл медиана (диапазон)	238 (35–566)
ЛДГ, Е/л медиана (диапазон)	1816,4 (180,2–9624,0)
Нодальное поражение, n (%)	12 (34,3)
Поражение органов головы и шеи, n (%)	18 (51,4)
Поражение костного мозга, n (%)	8 (22,9)
Данные FISH-исследования (n = 6), %	
Делеция 17p13/ <i>TP53</i>	50,0
Транслокация с вовлечением локуса гена 8q24/ <i>cMYC</i>	16,7
Амплификация/дополнительные копии 8q24/ <i>cMYC</i>	33,3
Данные молекулярно-генетического исследования (n = 6), %	
Мутация <i>TP53</i>	16,7

При экстранодальной локализации ПБЛ (25/35; 71,4%) наиболее часто наблюдалось поражение органов головы и шеи (слизистая оболочка ротовой полости и носоглотки, верхняя челюсть, нижняя челюсть, околоносовые пазухи; 15/23; 65,2%). Поражение органов желудочно-кишечного тракта обнаружено у 3 больных (3/23; 13,0%): поражение желудка (1/3; 33,3%), тонкой кишки (1/3; 33,3%), толстой кишки (1/3; 33,3%). Поражение молочной железы наблюдалось у 3 больных (3/23; 13,0%).

Группа сопоставления включала 20 больных с плазмоцитомами (10 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет (медиана возраста – 58 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В 7 (из 20; 35,0%) случаях установлен диагноз «солитарная плазмоцитома», у 13 (из 20; 65,0%) больных на биопсийном материале подтвержден субстрат плазмоцитомы в дебюте симптоматической множественной миеломы на основании предоставленных клинико-лабораторных, инструментальных данных и результатов гистологического и ИГХ-исследования в соответствии с критериями IMWG 2014 года и пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года [40].

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

4.1 Моноклональная гаммапатия неопределенного значения

4.1.1 Клинические параметры больных моноклональной гаммапатией неопределенного значения

Сроки наблюдения за пациентами варьировали от 0,2 до 58,3 месяцев (медиана – 20,1 месяцев). За время наблюдения развития тлеющей или симптоматической множественной миеломы, равно как и летальных исходов не отмечено. Специфическую терапию больные не получали.

4.1.2 Патоморфологическая характеристика субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных МГНЗ (Рисунок 9) клеточный состав субстрата ПН представлен плазматическими клетками со зрелой морфологией (28/28; 100,0%), расположенными интерстициально (28/28; 100,0%) разрозненно и в небольших группах (3-5 клеток) с формированием единичных скоплений (до 10 клеток).

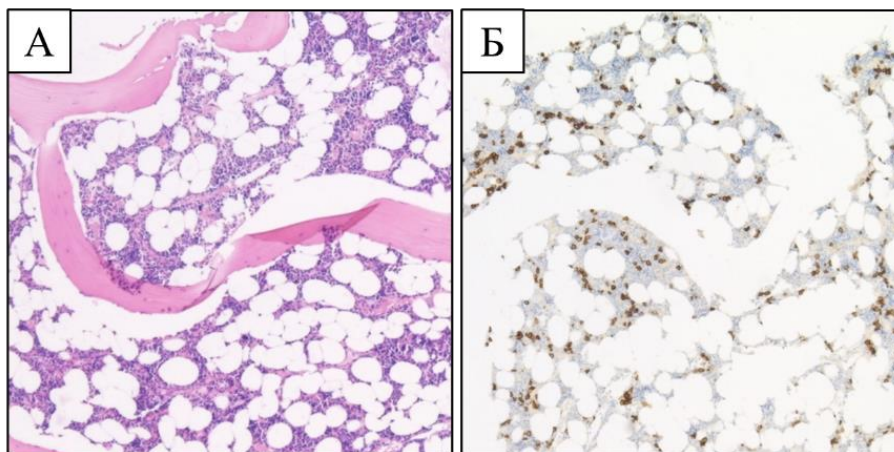


Рисунок 9 – Трепанобиоптат костного мозга при моноклональной гаммапатии неопределенного значения (больной 45 лет). А. В широких костномозговых полостях содержится нормоклеточный костный мозг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$. Б. При реакции с антителами к CD138 визуализируются зрелые плазматические клетки, расположенные периваскулярно и интерстициально разрозненно и с формированием групп (до 5-10 клеток). Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к CD138. Увеличение $\times 50$

4.1.3 Определение доли монотипичных плазматических клеток при моноклональной гаммапатии неопределенного значения

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к kappa, lambda доля монотипичных плазматических клеток в субстрате МГНЗ составляла от 2,0 до 9,0% (медиана – 6,4%) ядродержащих элементов кроветворной ткани, в то время как по данным миелограммы (n = 23) доля плазматических клеток составляла от 0,0 до 10,4 % (медиана – 3,3%), а по данным проточной цитометрии (n = 13) доля клеток с aberrантным фенотипом от всех клеток составляла от 0,0 до 2,1% (медиана – 0,7%).

4.1.4 Экспрессия белка Twist1 при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и в контрольной группе

По результатам ИГХ-исследования с использованием антител к Twist1 (Рисунок 10) экспрессия белка с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции обнаружена в 26 (26/28, 92,9%) случаях МГНЗ, отмечалось преобладание умеренной интенсивности (17/28; 60,7%) и гетерогенного характера экспрессии (16/28; 57,1%).

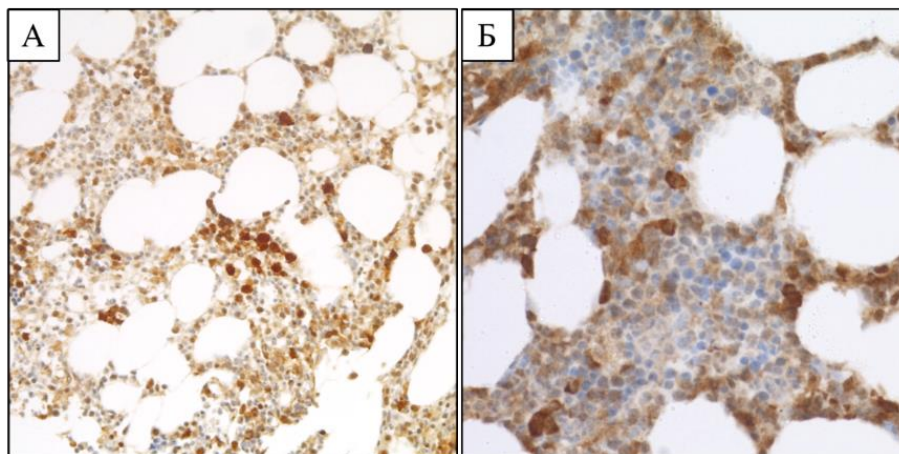


Рисунок 10– Трепанобиоптат костного мозга. Экспрессия белка Twist1 в плазматических клетках костного мозга при моноклональной гаммапатии неопределенного значения. А. Доля позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 10%, реакция интенсивная гетерогенная. Б. Доля позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 5%, реакция интенсивная мономорфная. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x200 (А), x400 (Б)

В контрольной группе экспрессия белка Twist1 (Рисунок 11) с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции обнаружена в 6 случаях (из 10; 60,0%). Во всех 6 случаях (6/6; 100,0%) отмечались умеренная интенсивность и гетерогенный характер экспрессии. Позитивным внутренним контролем являлось наличие ядерной реакции в клетках эндотелия. Следует отметить, что в части плазматических клеток определялась неспецифическая цитоплазматическая реакция (данный тип реакции не учитывался). В мегакариоцитах и гистиоцитах также отмечалась слабая неспецифическая цитоплазматическая реакция.

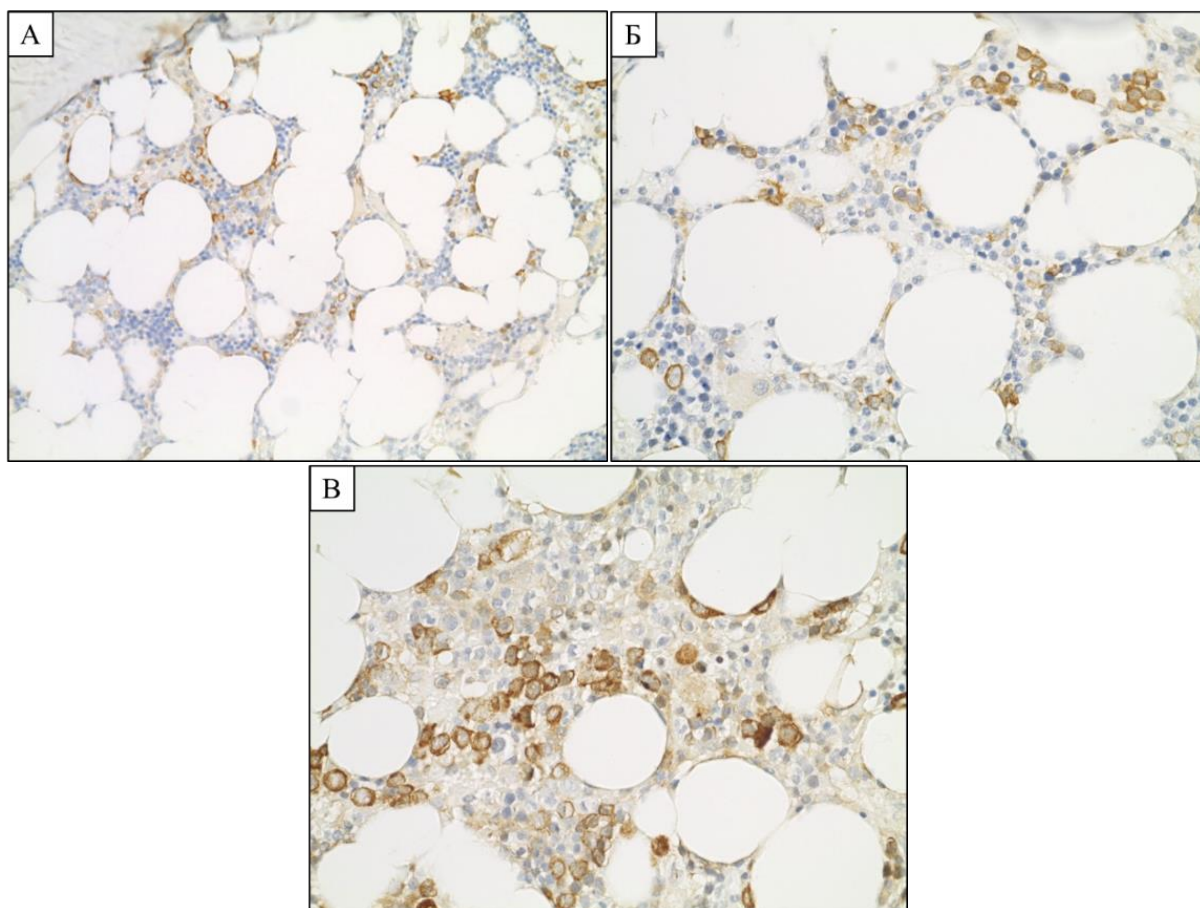


Рисунок 11 – Трепанобиоптат костного мозга. Экспрессия белка Twist1 в плазматических клетках костного мозга в контрольной группе. А, Б. Отсутствие позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции, присутствуют плазматические клетки с неспецифической цитоплазматической реакцией. В мегакариоцитах отмечается слабая неспецифическая цитоплазматическая реакция. В. Единичные позитивные плазматические клетки с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции (менее 1%). Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x200 (А), x400 (Б, В)

Мы обнаружили различия экспрессии Twist1 в субстрате МГНЗ и плазматических клетках на материале трепанобиоптатов КМ контрольной группы. При сравнении параметров реакции с антителами к Twist1 в группах значительно различалась доля Twist1-позитивных плазматических

клеток (при МГНЗ медиана доли Twist1-положительных плазматических клеток составляла 4,1 %, в контрольной группе – 0,2%; $p < 0,0001$). В группе МГНЗ в отличие от контрольной группы присутствовали случаи с интенсивной реакцией (32,1% против 0,0%; $p = 0,0314$).

Перед нами встал вопрос о возможности использования доли Twist1-положительных плазматических клеток для дифференциальной диагностики. В классическом ROC-анализе на основании сравнения численного уровня теста делается предсказание бинарного значения целевой переменной. В нашем случае исходной переменной для предсказания являлся уровень Twist1-положительных плазматических клеток в качестве целевой переменной диагноз МГНЗ. Результаты ROC-анализа (кривые чувствительности – специфичности) приведены на Рисунке 12 (AUC = 0,9036, $p < 0,0001$). В качестве оптимального порога для диагностики был выбрано значение доли Twist1-положительных плазматических клеток, равное 2,0%. При превышении этого порога специфичность значительно снижалась, а чувствительность оставалась практически неизменной.

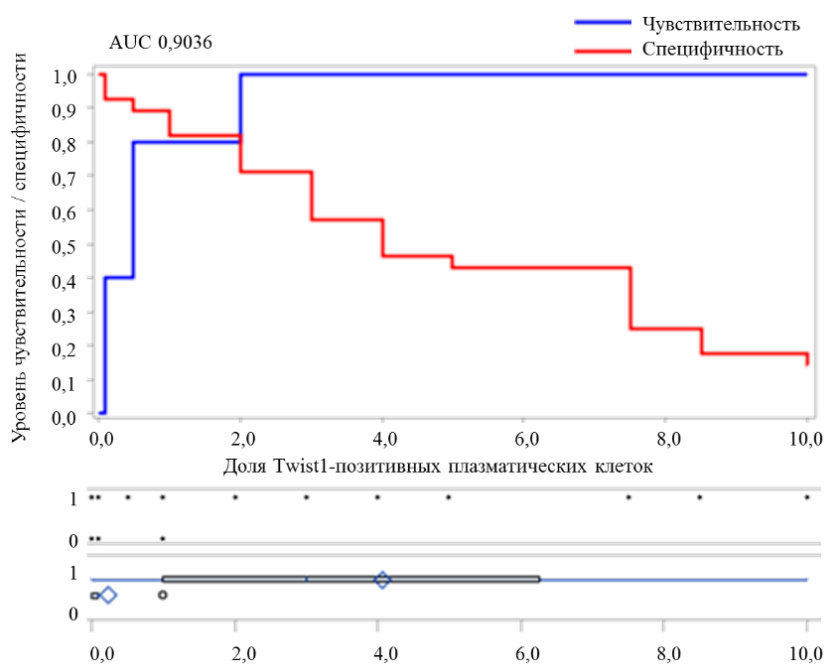


Рисунок 12 – Чувствительность и специфичность определения доли Twist1-положительных плазматических клеток для предсказания моноклональной гаммапатии неопределенного значения

На следующем этапе анализа мы попытались сформировать двухуровневый (высокий риск – стандартный) диагностический признак МГНЗ. В качестве порогового значения использовалось значение доли Twist1-положительных плазматических клеток, равное 2,0% и более. В группе с уровнем Twist1-положительных плазматических клеток $\geq 2,0\%$ было 20 случаев МГНЗ (71,4%) и ни одного случая в контрольной группе (0,0%). Во всех случаях контрольной группы

(6/6, 100,0%) и лишь в 28,6% случаев МГНЗ доля Twist1-позитивных плазматических клеток составляла менее 2,0% (Рисунок 13). Таким образом предложенная шкала на нашей выборке пациентов продемонстрировала диагностическую значимость и может быть использована в качестве дополнительного информативного диагностического признака.

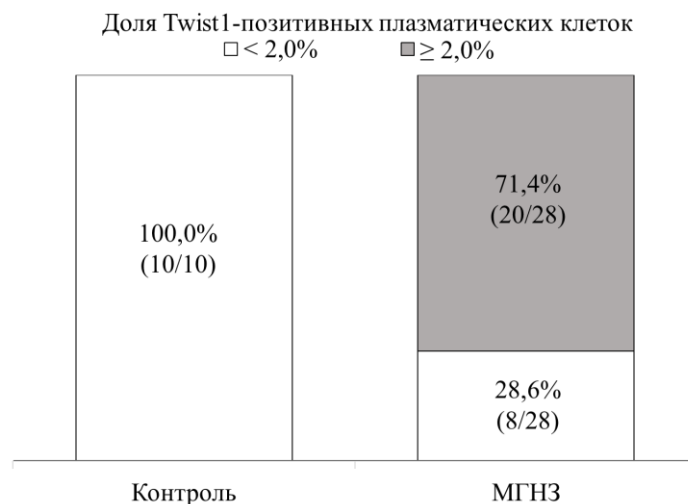


Рисунок 13 – Распределение по диагностическому признаку моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) в группе МГНЗ и контрольной группе

4.1.5 Клиническое наблюдение моноклональной гаммапатии неопределенного значения

В октябре 2019 года на консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России обратился пациент Б., 42 лет, с жалобами на нарушения пищеварения. Из предоставленной медицинской документации стало известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят больного с начала 2017 года. По месту жительства первоначально предполагалась пищевая токсикоинфекция, по поводу которой неоднократно проводилась симптоматическая терапия без значимого эффекта.

В июле 2019 года при обследовании показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормальных значений, общий белок – до 87 г/л. По данным электрофореза белков сыворотки выявлен М-градиент в зоне гамма-глобулинов 32.5%, вследствие чего заподозрен парапротеинемический гемобластоз. По данным рентгенографии черепа остеодеструкций не выявлено. При ЭГДС выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. По данным колоноскопии органической патологии не обнаружено, биопсия не проводилась. При ультразвуковом исследовании лимфатические узлы, селезенка не увеличены.

В ноябре 2019 года больной обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При физикальном осмотре периферические лимфатические узлы, печень и селезенка не пальпировались, оссалгий не отмечал.

При обследовании в гемограмме: гемоглобин – 153 г/л, эритроциты – 4.28 млн/мкл, тромбоциты – 241 тыс/мкл, лейкоциты – 4.35 тыс/мкл (лейкоцитарная формула без особенностей), СОЭ – 22 мм/час. По данным биохимического анализа крови, общий белок – 86,8 г/л, альбумин – 42,4 г/л, глобулины – 44,4 г/л, креатинин – 95 мкмоль/л, кальций – 2,37 мкмоль/л, мочевиная кислота 535 мкмоль/л, ЛДГ – 333 Ед/л, сывороточное железо – 23,7 мкмоль/л.

При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи обнаружена моноклональная секреция G-лямбда 24,4 г/л, вторичная гипогаммаглобулинемия; в моче белок Бенс-Джонса не выявлен.

При исследовании свободных легких цепей иммуноглобулинов отмечено повышение содержания λ -СЛЦ (13,6 мг/л), λ / κ -СЛЦ – 3,68.

При низкодозной КТ-костей скелета признаков очагово-деструктивных изменений в видимых в зоне сканирования костях скелета не выявлено. МРТ пациенту не выполнялась.

По данным ЭГДС отмечалась недостаточность кардии; эндоскопическая картина поверхностного гастрита; лимфангиэктазии двенадцатиперстной кишки. Больному выполнена биопсия двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим и гистохимическим исследованием с окраской Конго красным, по результатам которой морфологическая картина характеризовала хроническое неспецифическое воспаление, отложений амилоида не обнаружено.

По данным миелограммы плазматические клетки составляли 9,2%. Проточная цитометрия аспирата костного мозга пациенту не проводилась.

Больному выполнена трепанобиопсия костного мозга. При гистологическом исследовании трепанобиоптат костного мозга достаточного объема с признаками механической деформации. В широких костномозговых полостях неравномерно распределен нормоклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы) костный мозг. Среди элементов миелопоэза в несколько увеличенном количестве определяются плазматические клетки (Рисунок 14), расположенные интерстициально разрозненно и с формированием небольших групп (до 3-5 клеток). При гистохимическом исследовании с окраской Конго красным с последующей поляризационной микроскопией отложений аморфного конгофильного вещества, обладающего эффектом двойного лучепреломления с характерным яблочно-зелёным спектром свечения в поляризованном свете, не обнаружено.

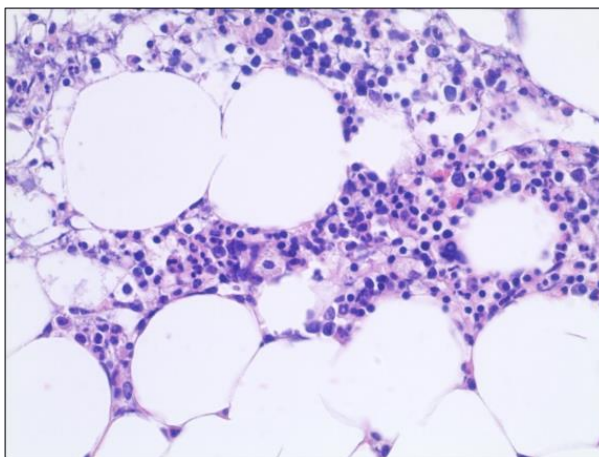


Рисунок 14 – Трепанобиоптат костного мозга больного 42 лет. Плазматические клетки в несколько увеличенном количестве расположены интерстициально разрозненно и в небольших группах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

При ИГХ-исследовании (Рисунок 15) плазматические клетки монотипичны по λ -цепи (единичные karra^+ клетки расположены интерстициально разрозненно), составляют $\sim 6\%$ клеточной ткани (при подсчёте в «горячих точках» на увеличении $\times 400$).

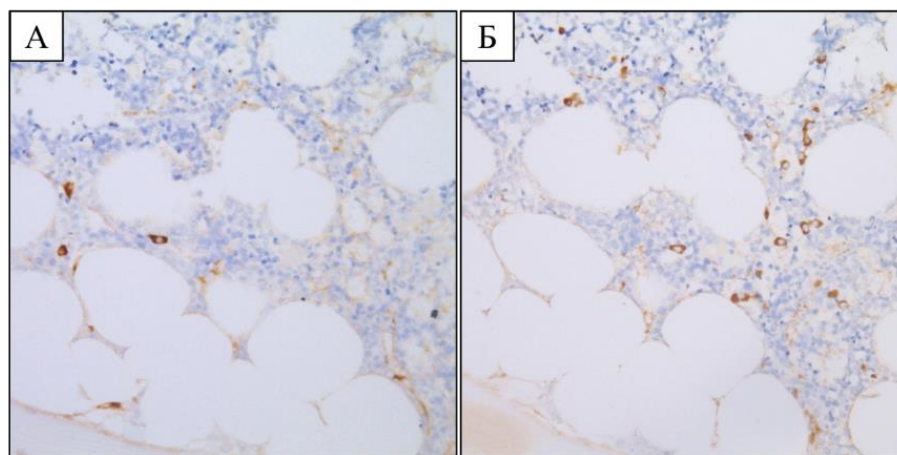


Рисунок 15 – При иммуногистохимическом исследовании плазматические клетки монотипичны по λ -цепи. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к karra (А), λ (Б). Увеличение $\times 200$

В трепанобиоптате костного мозга морфологическая картина была подозрительна по принадлежности к минимальному субстрату парапротеинемического гемобластоза. Данные проведенного ИГХ-исследования (особенности иммуногистоархитектоники, доля плазматических клеток, монотипичных по λ -цепи), а также результаты лабораторной диагностики и инструментальных методов исследования свидетельствовали в пользу субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения.

На основании полученных данных был сформулирован клинический диагноз: моноклональная гаммапатия неопределенного значения, протекающая с моноклональной секрецией G λ . Больному рекомендовано динамическое наблюдение.

В течение 6 лет продолжается динамическое наблюдение за пациентом. При регулярном обследовании моноклональная секреция G λ находилась в фазе плато, данных за прогрессию в тлеющую или симптоматическую множественную миелому не получено.

Таким образом, заболевание плазмоклеточной природы было заподозрено только при комплексном обследовании больного, обратившегося за медицинской помощью по поводу нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациенту диагностирована МГНЗ, а учитывая симптомы поражения ЖКТ, исключался и AL-амилоидоз. Наблюдение за пациентом продолжено.

4.2 Тлеющая миелома

4.2.1 Клинические параметры больных тлеющей миеломой

Сроки наблюдения за больными составляли от 0,4 до 58,3 месяцев (медиана – 26,3 месяцев). Летальных исходов не наблюдалось.

За время наблюдения развитие ММ отмечено у 7 больных ТМ (из 31; 22,6%), все – женщины (7/7, 100,0%) в возрасте от 54 до 72 лет (медиана – 63 года). В равной доле наблюдений (42,9%) отмечалось наличие критериев ТМ промежуточного и высокого риска по Mayo 20/2/20 [138]. Притом в 57,1% случаев обнаружены цитогенетические нарушения, ассоциированные с риском прогрессирования в ММ [116]: у 3 (из 4) больных выявлена делеция 13q, притом в одном случае – в сочетании с делецией 17p13, в другом – с амплификацией 1q21; у одной пациентки обнаружена амплификация 1q21 с делецией 1p32. После индукционной терапии с равной частотой (28,6%) достигнуты ПО, ОХЧО и ЧО, у одной пациентки отмечена стабилизация заболевания. Сроки наблюдения за больными ТМ с развившейся ММ составляли от 8,9 до 52,0 месяцев, медиана – 27,6 месяцев. Время до неблагоприятного события составляло от 4,5 до 51,4 месяцев, медиана – 21,4 месяц.

4.2.2 Патоморфологическая характеристика тлеющей миеломы

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных тлеющей миеломой (Рисунок 16) клеточный состав субстрата ПН был представлен плазматическими клетками со

зрелой морфологией (31/31, 100,0%), расположенными интерстициально (14/31, 45,2%) и с формированием меж- и паратрабекулярных пластов (16/31, 54,8%).

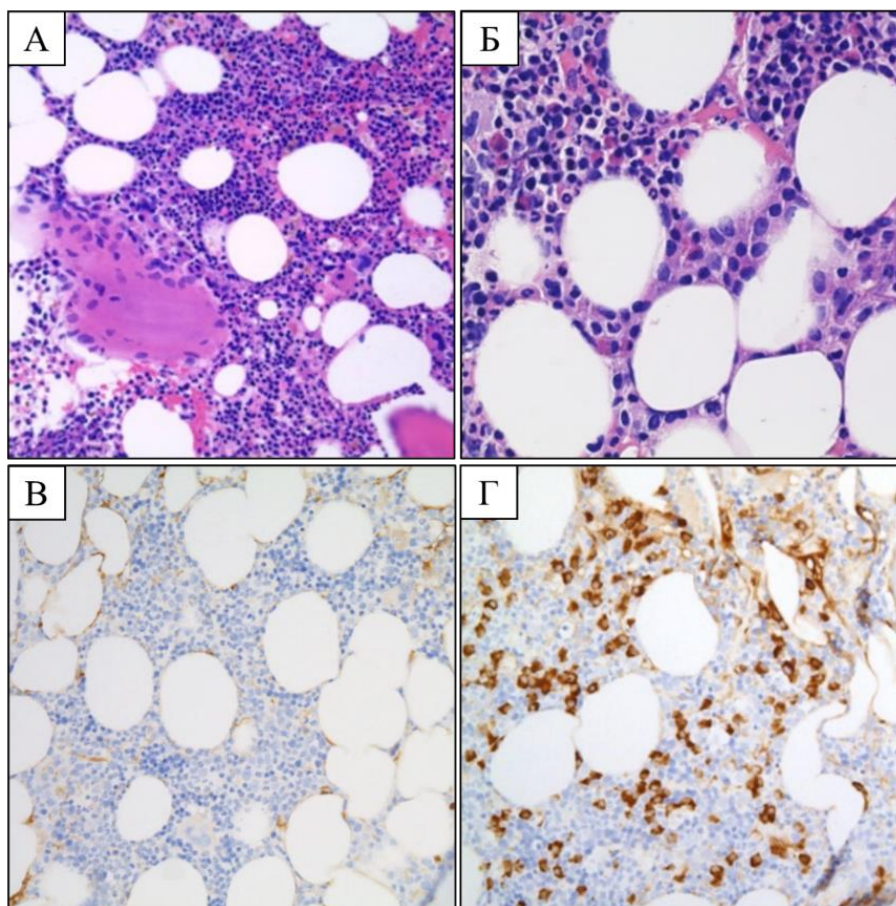


Рисунок 16 – Трепанобиоптат костного мозга при тлеющей миеломе. А, Б. При гистологическом исследовании среди элементов миелопоэза в увеличенном количестве отмечаются зрелые плазматические клетки, расположенные периваскулярно и вне зон сосудов интерстициально разрозненно и с формированием кластеров (5-7 клеток). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (А), $\times 400$ (Б). В, Г. При иммуногистохимическом исследовании плазматические клетки монотипичны по lambda-цепи (единичные kappa-позитивные плазматические клетки рассеяны интерстициально разрозненно). Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к kappa (В), lambda (Г). Увеличение $\times 200$

4.2.3 Определение монотипичных плазматических клеток при тлеющей миеломе

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к kappa, lambda доля монотипичных плазматических клеток в группе ТМ составляла от 11,0 до 58,0% (медиана – 25,5%) ядродержащих элементов кроветворной ткани, в то время как по данным миелограммы ($n = 28$) доля плазматических клеток составляла от 0,0 до 23,2 % (медиана – 6,1%), а по данным

проточной цитометрии ($n = 21$) доля клеток с aberrантным фенотипом от всех клеток составляла от 0,1 до 11,3% (медиана – 2,5%).

При сопоставлении МГНЗ и ТМ доля плазматических клеток значимо различалась по данным всех методов исследования: миелограммы ($p = 0,018$), проточной цитометрии ($p = 0,012$) и ИГХ ($p < 0,0001$). Следует отметить, что значение медианы доли плазматических клеток при МГНЗ и ТМ по данным миелограммы (3,3% и 6,1% соответственно) и проточной цитометрии (0,65% и 2,5%) было ниже медианы доли монотипичных плазматических клеток при ИГХ-исследовании (6,4% и 25,5%) (Рисунок 17).

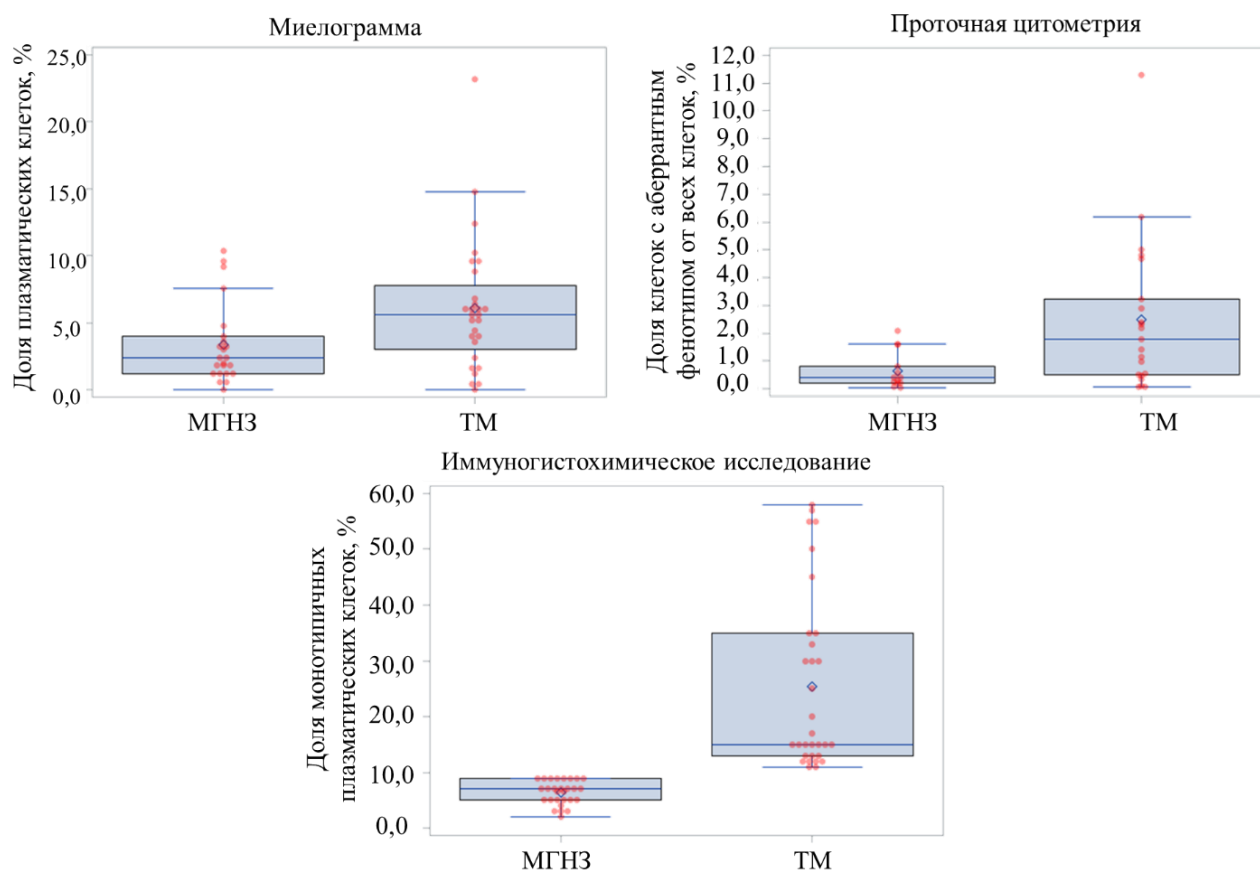


Рисунок 17 – Доля плазматических клеток в костном мозге при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломе в зависимости от метода исследования

4.2.4 Экспрессия белка Twist1 в субстрате тлеющей миеломы

По результатам ИГХ-исследования с использованием антител к Twist1 (Рисунок 18) экспрессия белка с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции была обнаружена во всех случаях ТМ (100,0%). В субстрате ТМ определялась, как правило, умеренная по

интенсивности (18/31; 58,1%), либо слабая экспрессия (8/31; 25,8%). Практически с равной частотой определялся гетерогенный (16/31; 51,6%) и мономорфный (48,4%) характер экспрессии.

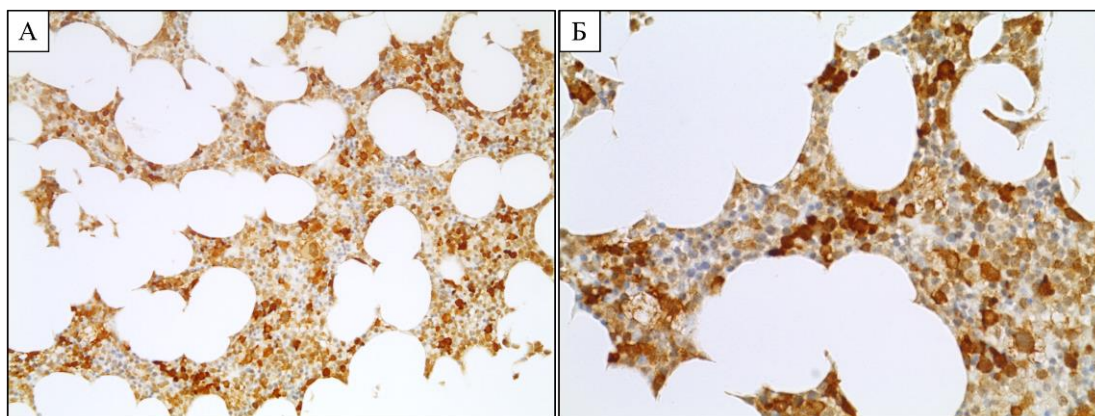


Рисунок 18 – Трепанобиоптат костного мозга. Экспрессия белка Twist1 в плазматических клетках костного мозга при тлеющей миеломе. Доля позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 15%, интенсивная мономорфная экспрессия. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x200 (А), x400 (Б)

С целью уточнения возможности применения параметров реакции с антителами к Twist1 в качестве дополнительного диагностического критерия ТМ мы сопоставили долю Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ТМ и МГНЗ, однако статистически значимых различий нами не получено ($p = 0,58$).

4.3 Симптоматическая множественная миелома

4.3.1 Клинические параметры больных симптоматической множественной миеломой

Сроки наблюдения за пациентами составляли от 0,4 до 77,0 месяцев (медиана — 37,3 месяцев). На первую линию терапии ПО достигнут в 6,9% случаев, ОХЧО – в 42,2%, ЧО – в 31,4%. Стабилизация заболевания отмечалась в 10,8% наблюдений, прогрессия – в 3,9%. Данные о проведенном лечении и полученном противоопухолевом ответе представлены и проанализированы у 97 больных. Время до неблагоприятного события составляло от 0,4 до 77,0 месяцев (37,3 месяцев). Прогрессия заболевания отмечена в 41,2% наблюдений, рецидив – в 25,5%. За время наблюдения умерло 27 больных (из 102; 26,4%).

4.3.2 Патоморфологическая характеристика симптоматической множественной миеломы

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных симптоматической множественной миеломой (Рисунок 19) клеточный состав представлен преимущественно клетками с морфологией зрелых плазматических клеток (95/102, 93,1%), в 7 случаях (из 102; 6,9%) – клетками с морфологией плазмобластов.

Среди вариантов гистоархитектоники опухолевого субстрата (Рисунок 19) преобладали интерстициальный характер роста с формированием пластов (38/102; 37,3%) и расположение в виде интерстициально-очагового инфильтрата (28/102; 27,5%). Интерстициальный вариант определялся в 19 случаях (из 102; 18,6%), диффузный – в 13 случаях (из 102; 12,8%), саркоматозный – в 3 случаях (из 102; 2,9%), нодулярный – в одном случае (из 102; 1,0%).

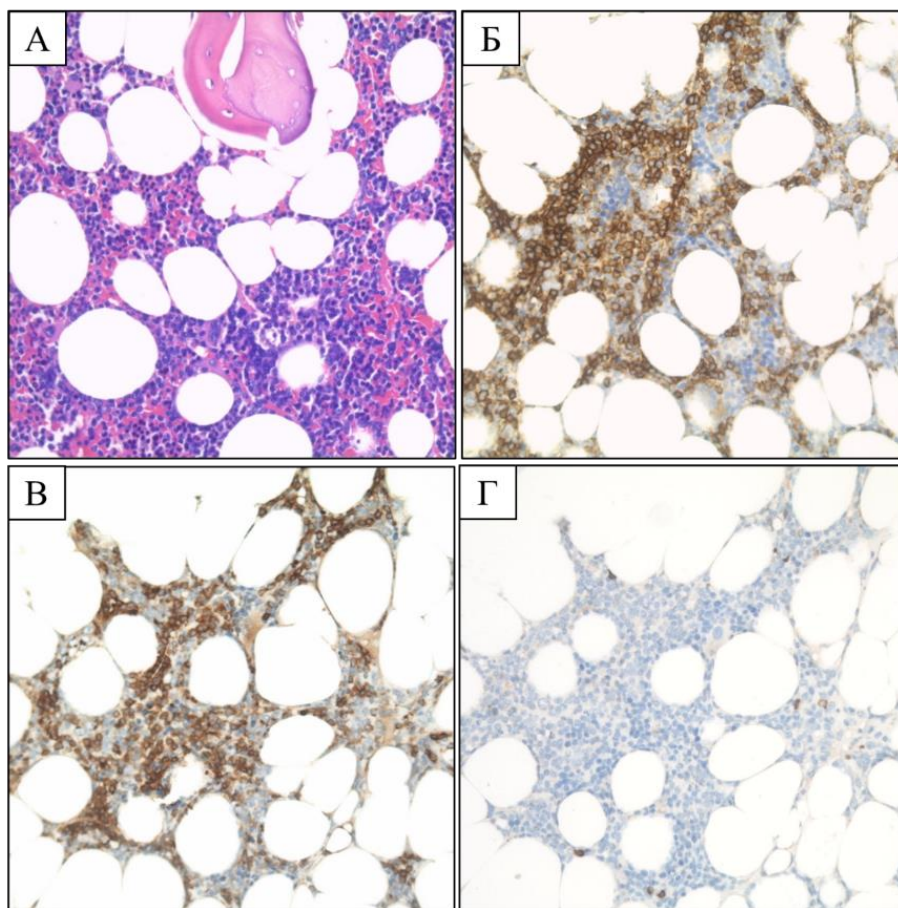


Рисунок 19 – Трепанобиоптат костного мозга при симптоматической множественной миеломе. А. При гистологическом исследовании визуализируется интерстициально-очаговый плазмноклеточный инфильтрат из клеток со зрелой морфологией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. Б, В, Г. При ИГХ-исследовании плазматические клетки CD138-позитивны, монотипичны по карра-цепи (единичные lambda-позитивные плазматические клетки рассеяны интерстициально разрозненно). Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к CD138 (Б), карра (В), lambda (Г). Увеличение $\times 200$

В большинстве случаев (69/102; 67,6%) определялась III гистологическая стадия плазмноклеточной миеломы, в 27 случаях (из 102; 26,5%) – II стадия, в 6 случаях (из 102; 5,9%) – I стадия.

4.3.3 Экспрессия белка Twist1 в субстрате симптоматической множественной миеломы

При ИГХ-исследовании с использованием антител к Twist1 наличие ядерного/ядерно-цитоплазматического типа реакции в субстрате ММ (Рисунок 20) обнаружено в 96 случаях (96/102; 94,1%). В большинстве наблюдений определялась умеренная по интенсивности (44/102; 43,1%) и интенсивная (37/102; 36,3%) экспрессия. Несколько чаще, по сравнению с гетерогенным, встречался мономорфный характер экспрессии (47/102 против 49/102).

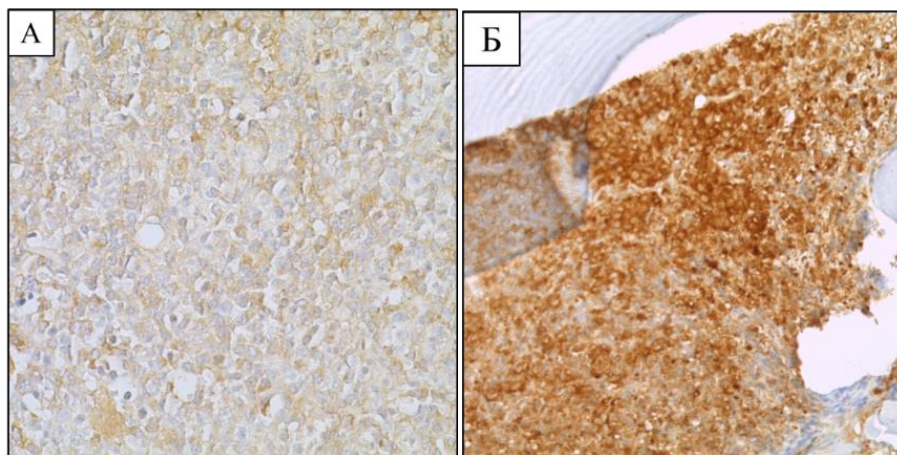


Рисунок 20 – Экспрессия белка Twist1 в плазматических клетках костного мозга при симптоматической множественной миеломе. А. Отсутствие экспрессии. Б. Доля позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 1%, реакция интенсивная мономорфная. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x400(А), x200 (Б)

При сопоставлении доли Twist1-позитивных плазматических клеток с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата ММ обнаружена значимая ассоциация с характером расположения плазмноклеточного инфильтрата (медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток при интерстициальном/интерстициальном характере расположения плазмноклеточного инфильтрата с формированием паратрабекулярных пластов – 3,9%, при нодулярном/интерстициально-нодулярном – 3,6%, диффузном/саркоматозном – 0,6%; $p = 0,0084$). Доля Twist1-позитивных клеток достоверно различалась в зависимости от

гистологической стадии: медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток при I-II стадии составляла 4,8% против 2,6% при III стадии ($p = 0,0017$).

При сопоставлении доли Twist1-позитивных клеток с клинико-лабораторными параметрами (содержанием гемоглобина, наличием и долей плазматических клеток в периферической крови, концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина, ЛДГ, СРБ, креатинина, общего кальция в сыворотке крови) нами обнаружены слабые корреляции с показателями гемоглобина ($p = 0,0007$, $r_s = 0,33$) и $\beta 2$ -микроглобулина ($p = 0,0192$, $r_s = -0,27$).

При сопоставлении с данными об остеодеструктивном процессе отмечалась тенденция к ассоциации отсутствия очагов деструкции с более высокими значениями доли Twist1-позитивных плазматических клеток (5,9% против 3,1% $p = 0,06$), но не с интенсивностью или характером экспрессии ($p = 0,87$, $p = 0,99$). Достоверных различий доли Twist1-позитивных плазматических клеток в зависимости от наличия и типа плазмоцитом не обнаружено ($p > 0,05$). Достоверной корреляции между долей Twist1-позитивных плазматических клеток и размерами плазмоцитом не прослеживалось ($p = 0,19$, $r_s = -0,17$).

При сопоставлении с результатами цитогенетического исследования мы не обнаружили существенной разницы в доле Twist1-позитивных плазматических клеток в зависимости от наличия $t(4;14)$ ($p16;q32$) ($p = 0,35$).

Данные о цитогенетических нарушениях хромосомы 4 были известны у 11 больных ММ (11/102; 10,8%). У 5 больных (5/11; 45,5%) обнаружена делеция локуса *FGFR3/4p16*, у 1 больного (1/11; 9,0%) – дополнительный сигнал от локуса гена *FGFR3/4p16*, у остальных (5/11; 45,5%) цитогенетических нарушений хромосомы 4 не обнаружено. Ввиду ограниченного объема выборки мы не проводили изучение ассоциации различных характеристик экспрессии Twist1 с наличием цитогенетических аномалий 4 хромосомы.

Далее нами были проанализированы различия параметров экспрессии Twist1 в зависимости от наличия цитогенетических аномалий хромосомы 14. Достоверной ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток, интенсивности, характера экспрессии и наличия транслокации с вовлечением локуса гена *IGH/14q32* не обнаружено ($p > 0,05$). Достоверной ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток, интенсивности, характера реакции и наличия дополнительного деривата хромосомы 14 не обнаружено ($p > 0,05$). Достоверная ассоциация также не прослеживалась между наличием делеции в регионе 14q32/моносомии 14 и долей Twist1-позитивных плазматических клеток, интенсивностью и характером реакции ($p > 0,05$).

Нами не обнаружено достоверной ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток и наличия делеции 17p13/*TP53*, равно как и амплификации 1q21 или транслокации гена *MYC/8q24* ($p > 0,05$).

При этом прослеживалась ассоциация между долей Twist1-положительных плазматических клеток и наличием делеции 1p32 ($p = 0,0077$). При цитогенетически доказанной делеции 1p32 доля Twist1-положительных плазматических клеток составляла в среднем 6,3%, в то время как в ее отсутствии – 3,4%. Также наблюдалась ассоциация доли Twist1-положительных плазматических клеток с сочетанием амплификации 1q21 и делеции 1p32 при FISH-исследовании ($p = 0,015$): при наличии цитогенетической аномалии доля Twist1-положительных плазматических клеток составляла в среднем 0,1%, в отсутствии – 4,0%.

При сопоставлении параметров экспрессии Twist1 со стадиями ММ в соответствии с различными системами стадирования нами обнаружены значимые различия доли Twist1-положительных плазматических клеток по стадиям ISS (медиана доли Twist1-положительных плазматических клеток при ММ ISS I – 3,5%, ISS II – 4,5%, ISS III – 2,0%; $p = 0,020$), R-ISS (3,5% при R-ISS I-II против 1,8% при R-ISS III; $p = 0,025$) и по группам риска IMS/IMWG 2024 (4,1% при ММ стандартного риска против 2,2% при ММ высокого риска; $p = 0,0047$), но не по стадиям ММ по Durie Salmon ($p = 0,26$).

4.3.4 Экспрессия белка p53 в субстрате симптоматической множественной миеломы

Иммуногистохимическое исследование с антителами к p53 проведено 56 больным ММ (22 мужчины, 34 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана – 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2023 гг. В одном случае не обнаружено p53-положительных плазматических клеток (1,8%). Доля p53-положительных плазматических клеток варьировала от 1,0 до 90,0%, медиана – 41,7%. Преобладала слабая интенсивность (61,4%) и гетерогенный характер экспрессии (79,0%) (Рисунок 21).

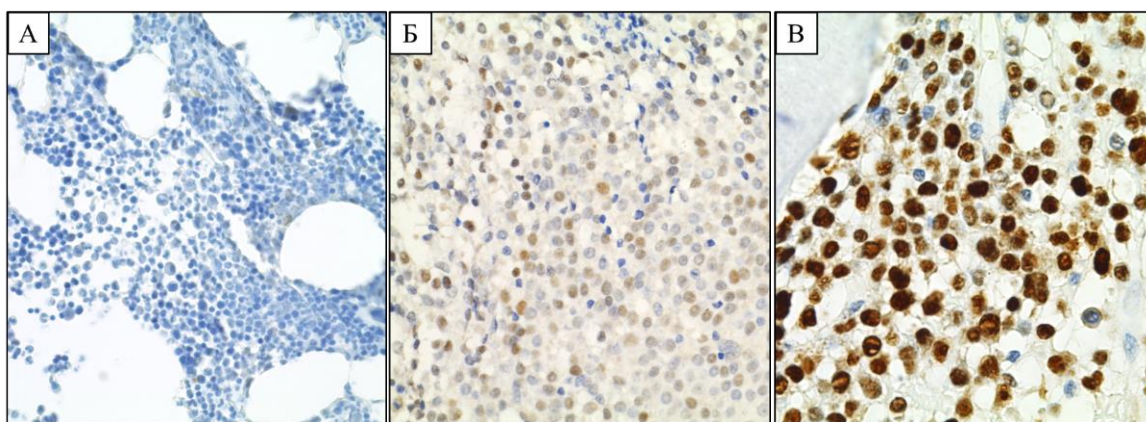


Рисунок 21 – Трепанобиоптат костного мозга. Экспрессия белка p53 в субстрате множественной миеломы. А. Отсутствие экспрессии белка p53 в субстрате множественной миеломы. Б. Гетерогенная слабая ядерная реакция в ~40,0% плазматических клеток. В.

Мономорфная интенсивная ядерная реакция в ~85,0% плазматических клеток. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к p53. Увеличение x400 (А, Б), x630 (В)

При последующей статистической обработке полученных результатов прослеживалась ассоциация между наличием делеции 17p13/TP53, долей p53-позитивных плазматических клеток ($p = 0,0298$) и интенсивностью экспрессии ($p = 0,018$), но не ее характером ($p = 0,81$).

С целью уточнения возможности использования ИГХ-исследования экспрессии p53 в качестве предиктивного параметра наличия делеции 17p13/TP53 при ММ был проведен классический ROC-анализ (Рисунок 22). Исходной переменной для предсказания делеции 17p13/TP53 являлась доля p53-позитивных плазматических клеток. По результатам анализа оптимальным порогом было выбрано значение доли p53-позитивных плазматических клеток, равное 60,0% (AUC = 0,7176; $p = 0,0013$). При превышении этого порога специфичность значительно снижалась, а чувствительность оставалась практически неизменной. По результатам сравнительного частотного анализа в группе ММ с делецией 17p13/TP53 по сравнению с группой без делеции 17p13/TP53 отмечалась большая доля случаев с превышением порогового значения p53-позитивных плазматических клеток (46,2% против 15,8%, $p = 0,0259$; Рисунок 23).

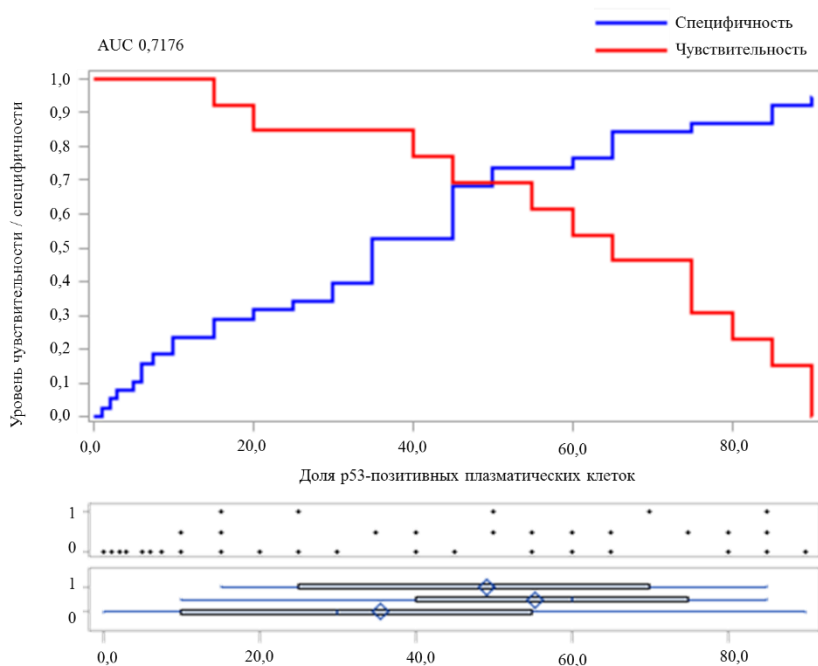


Рисунок 22 – Чувствительность и специфичность определения доли p53-позитивных плазматических клеток для предсказания наличия делеции 17p13/TP53

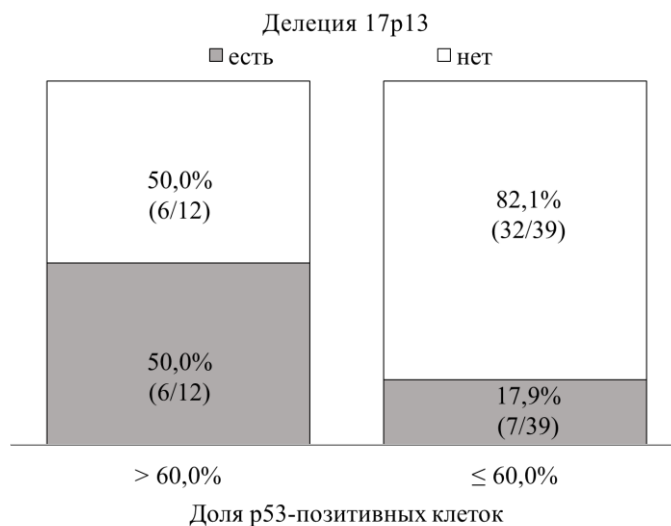


Рисунок 23 – Наличие делеции 17p13/*TP53* в зависимости от доли p53-позитивных плазматических клеток

Распределение по наличию делеции 17p13/*TP53* в зависимости от наличия высокой экспрессии p53 (доля p53-позитивных плазматических клеток > 60,0%, умеренная/интенсивная экспрессия), представлено на Рисунке 24. Высокая экспрессия p53 значимо ассоциирована с делецией 17p13/*TP53* ($p = 0,0111$).

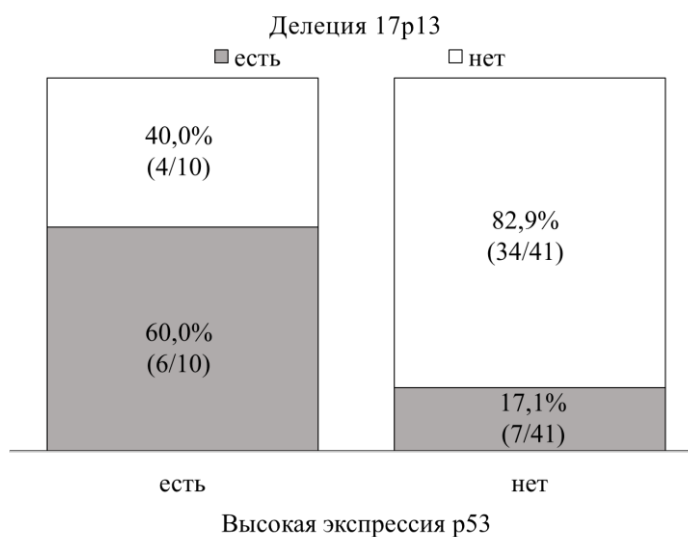


Рисунок 24 – Наличие делеции 17p13/*TP53* в зависимости от высокой экспрессии p53

Высокая экспрессия p53 обнаружена у 11 больных ММ (3 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 41 до 71 года (медиана возраста – 59 лет). Сроки наблюдения за пациентами составляли от 1,5 до 53,2 месяцев (медиана — 23,2 месяцев). За время наблюдения умерло 8 больных (из 11, 72,7%).

В 9,1% наблюдений ММ с высокой экспрессией белка р53 при гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ отмечалась плазмобластная морфология субстрата ММ. Среди вариантов гистоархитектоники плазмоклеточного инфильтрата наиболее часто наблюдался интерстициально-нодулярный характер роста (45,4%). Во всех случаях (100,0%) определялась III гистологическая стадия (Таблица 13).

Таблица 13 – Особенности морфологической картины плазмоклеточной миеломы при гистологическом исследовании костного мозга в зависимости от экспрессии белка р53

Параметры	Высокая экспрессия р53		р-критерий
	Есть (n = 11)	Нет (n = 45)	
Плазмобластная морфология, %	9,1	6,7	0,18
Характер роста, %			
Интерстициальный/интерстициальный с формированием пластов	27,3	33,3	0,09
Нодулярный/интерстициально-нодулярный	45,4	24,4	
Диффузный/саркоматозный	27,3	6,7	
Гистологическая стадия, %			
I (10 – до 20%)	0	5,7	0,0317
II (20 – до 50%)	0	26,1	
III (\geq 50%)	100,0	68,2	

У больных из группы ММ с высокой экспрессией р53 отмечались более высокие показатели концентрации парапротеина (медиана 44,4 г/л против 30,5 г/л; $p = 0,19$), β 2-микроглобулина (медиана 11,67 мг/л против 5,54 мг/л; $p = 0,057$) в сыворотке крови, экскреции белка Бенс-Джонса с мочой (медиана 2,95 г/сут против 1,59 г/сут; $p = 0,65$), СРБ (медиана 29,4 мг/л против 11,3 мг/л; $p = 0,11$) и более низкие значения концентрации гемоглобина (медиана 98,5 г/л против 111,4 г/л; $p = 0,055$) и ЛДГ (медиана 223,9 Е/л против 258,4 Е/л; $p = 0,34$). При этом достоверно чаще в гемограмме определялись плазматических клеток (27,3% случаев против 2,2%; $p = 0,0211$) и большая их доля (медиана 0,3% против 0,02%; $p = 0,0045$).

Во всех случаях ММ с высокой экспрессией p53 отмечался распространенный остеодеструктивный процесс (100,0% против 82,2%; $p = 0,57$). У больных ММ без высокой экспрессии p53 чаще наблюдалось отсутствие плазмоцитом в дебюте заболевания (31,1% против 18,2%; $p = 0,19$).

Высокая экспрессия p53 ассоциирована с наличием делеции 17p13/*TP53* по данным FISH-исследования ($p = 0,0111$; Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты цитогенетического исследования методом FISH

Параметры	Высокая экспрессия p53		p-критерий
	Есть (n = 11)	Нет (n = 45)	
t(4;14) (p16; q32), %			
Есть	33,3	31,6	1,00
Нет данных	18,2	15,6	
Амплификация/дополнительные копии 1q21, %			0,11
Есть	12,5	48,7	
Нет данных	27,3	17,8	
Делеция 1p32/ <i>CDKN2C</i> , %			
Есть	12,5	8,11	0,56
Нет данных	27,3	17,8	
Делеция 17p13/ <i>TP53</i> , %			
Есть	60,0	17,1	0,0111
Нет данных	9,1	8,9	
Double-hit	18,2	20,0	1,00
Triple-hit	18,2	4,4	0,17

Достоверной ассоциации высокой экспрессии белка p53 со стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie Salmon, ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024 не обнаружено (Таблица 15).

Таблица 15 – Стадии множественной миеломы в зависимости от экспрессии белка р53

Системы стадирования	Высокая экспрессия р53		р-критерий
	Есть (n = 11)	Нет (n = 45)	
Стадия по Durie Salmon, %			
1A	0,0	4,6	0,61
1B	0,0	2,3	
2A	0,0	6,8	
2B	0,0	0,0	
3A	63,6	70,5	
3B	36,4	15,9	
Нет данных	0,0	2,2	
ISS, %			
ISS I	27,3	27,9	0,20
ISS II	9,1	34,9	
ISS III	63,6	37,2	
Нет данных	0,0	4,4	
R-ISS			
R-ISS I	18,2	18,6	0,35
R-ISS II	36,4	58,1	
R-ISS III	45,4	23,3	
Нет данных	0,0	4,4	
IMS/IMWG 2024			
Стандартный риск	30,0	46,5	0,29
Высокий риск	70,0	53,5	
Нет данных	9,1	4,4	

При сопоставлении экспрессии транскрипционного фактора р53 и противоопухолевого ответа: у больных с высокой экспрессией р53 ОХЧО после первой линии терапии достигался в 2

раза реже, чем у больных без высокой экспрессии транскрипционного фактора (27,3% против 52,4%), стабилизация фиксировалась в 2 раза чаще (18,2% против 9,5%), в 3 раза чаще не был достигнут противоопухолевый ответ на 1 линию терапии (9,1% против 2,4%, $p = 0,16$).

С целью оценки возможности применения ИГХ-исследования экспрессии p53 в качестве дополнительного прогностического параметра при ММ был проведен классический ROC-анализ, показавший значимую ассоциацию экспрессии p53 с общей ($p < 0,0001$) и бессобытийной ($p = 0,0476$) выживаемостью. Так, вероятность двухлетней ОВ и БСВ у больных ММ с высокой экспрессией p53 была в 2 раза ниже таковой в группе пациентов без высокой экспрессии p53 (36,4% и 27,3% против 66,7% и 60,0%) (Рисунок 25).

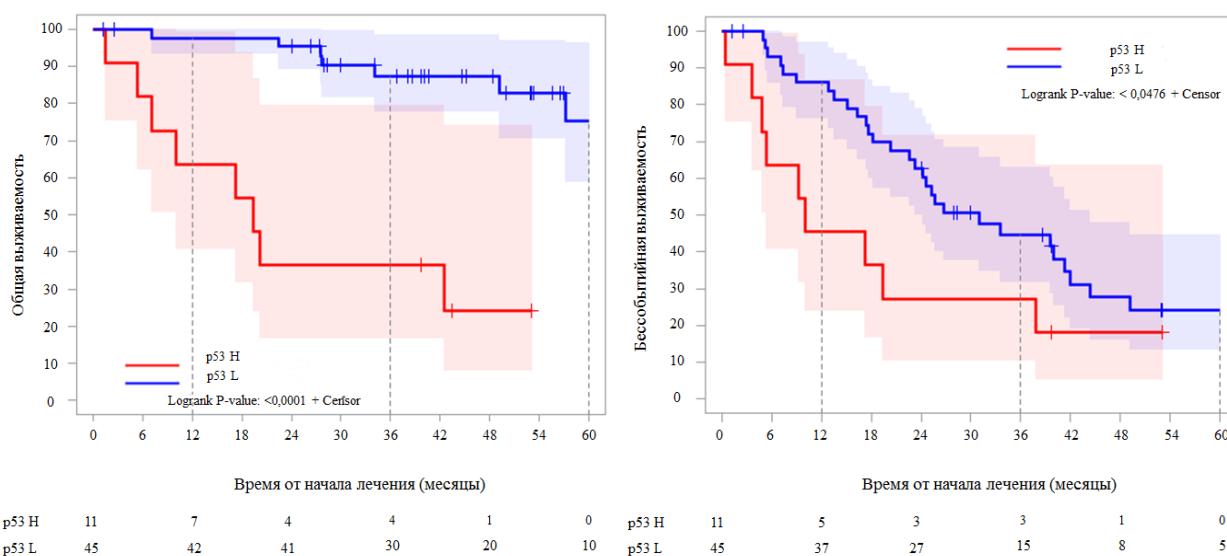


Рисунок 25 – Общая (слева) и бессобытийная (справа) выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от экспрессии p53. p53 H: доля p53-позитивных плазматических клеток $> 60,0\%$, умеренная/интенсивная экспрессия; p53 L – отсутствие критериев p53 H

При анализе показателей общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от экспрессии p53 в группе больных ММ без делеции 17p13/TP53, либо отсутствием данных цитогенетического исследования, так же получена значимая ассоциация с общей ($p = 0,0002$), но не с бессобытийной выживаемостью ($p = 0,31$). Вероятность двухлетней ОВ у больных с высокой экспрессией p53 без данных о наличии делеции 17p13/TP53 составляла 50,0%, в то время как у пациентов без высокой экспрессии p53 – 92,1% (Рисунок 26).

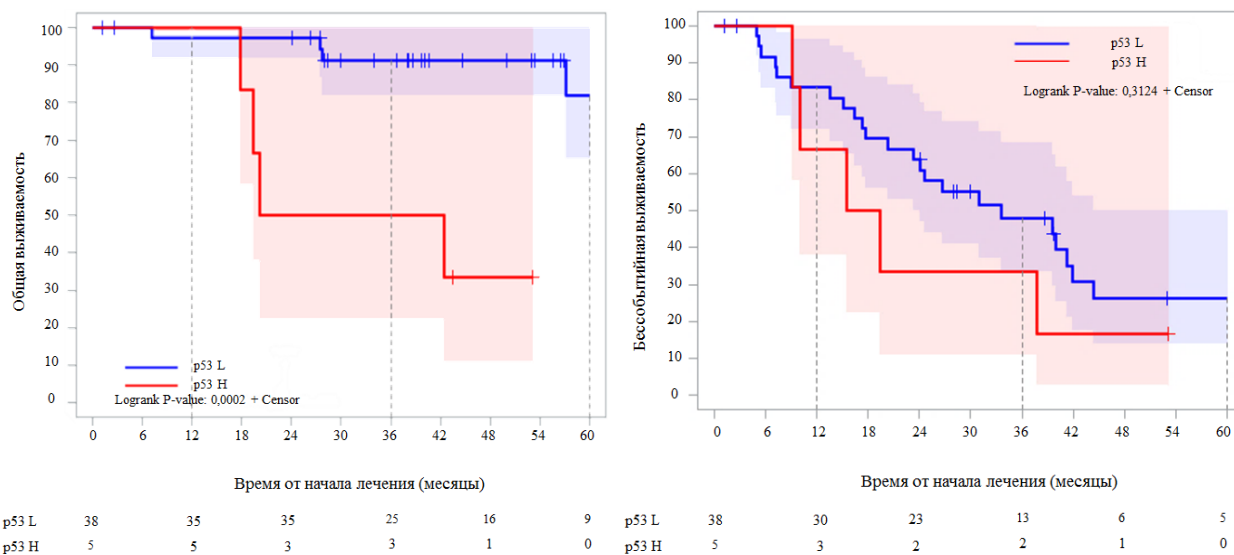


Рисунок 26 – Общая (слева) и бессобытийная (справа) выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от экспрессии p53. p53 H: доля p53-позитивных плазматических клеток > 60,0%, умеренная/интенсивная экспрессия; p53 L – отсутствие критериев p53 H

4.3.5 Экспрессия белка с-Мус в субстрате симптоматической множественной миеломы

Иммуногистохимическое исследование с антителами к с-Мус проведено 56 больным ММ (22 мужчины, 34 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана – 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2023 гг. Отсутствие с-Мус-позитивных плазматических клеток наблюдалось в 3,6% случаев (Рисунок 27). Медиана доли с-Мус-позитивных плазматических клеток составляла 26,6% (1,0–85,0%). Отмечалось преобладание умеренной интенсивности (66,7%) и гетерогенного характера (72,2%) реакции.

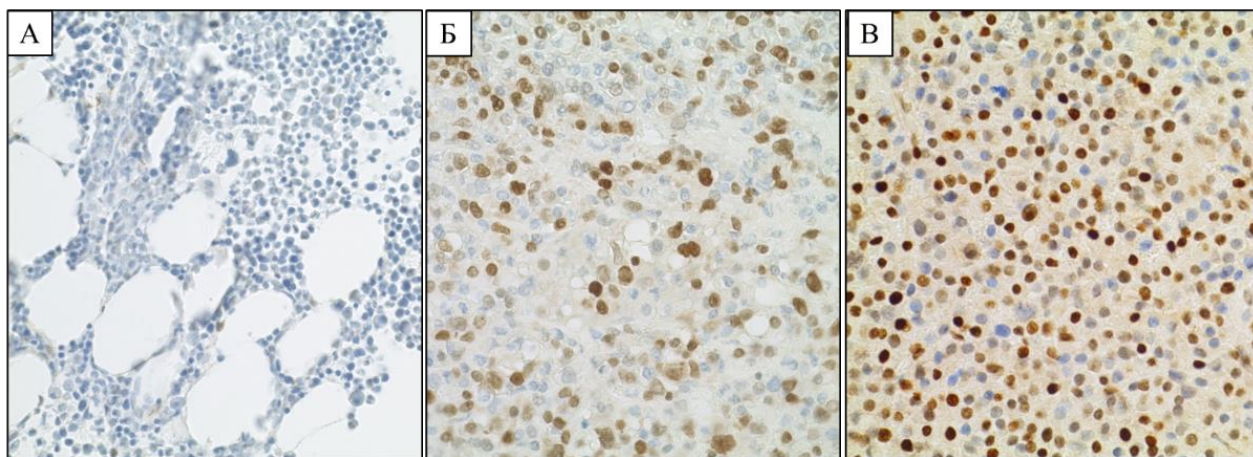


Рисунок 27 – Экспрессия белка с-Мус в субстрате множественной миеломы. А. Отсутствие экспрессии белка с-Мус. Б. Гетерогенная слабая-умеренная ядерная реакция в ~ 55,0%

плазматических клеток. В. Гетерогенная умеренная-интенсивная ядерная реакция в ~ 85,0% плазматических клеток. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к с-Мус. Увеличение x400

При статистической обработке полученных результатов достоверной ассоциации между долей с-Мус-положительных плазматических клеток, интенсивностью, характером экспрессии и наличием транслокации с вовлечением локуса гена *MYC/8q24* не наблюдалось ($p > 0,05$). При сопоставлении доли с-Мус-положительных плазматических клеток, интенсивности и характера экспрессии с другими цитогенетическими нарушениями хромосомы 8 достоверной ассоциации также не получено ($p > 0,05$).

С целью оценки возможности применения ИГХ-исследования с антителами к с-Мус в качестве дополнительного прогностического параметра при плазмноклеточной миеломе был проведен ROC-анализ выживаемости для определения порогового значения доли с-Мус-положительных плазматических клеток. Исходной переменной являлась доля положительных плазматических клеток. По результатам анализа оптимальным порогом было выбрано значение 45,0% (AUC = 0,7731). При превышении этого порога специфичность значительно снижалась, а чувствительность оставалась практически неизменной.

Далее мы провели ROC-survival-анализ (Рисунок 28), по результатам которого была обнаружена значимая ассоциация экспрессии с-Мус с бессобытийной ($p = 0,0029$), тенденция к ассоциации с общей ($p = 0,0631$) выживаемостью.

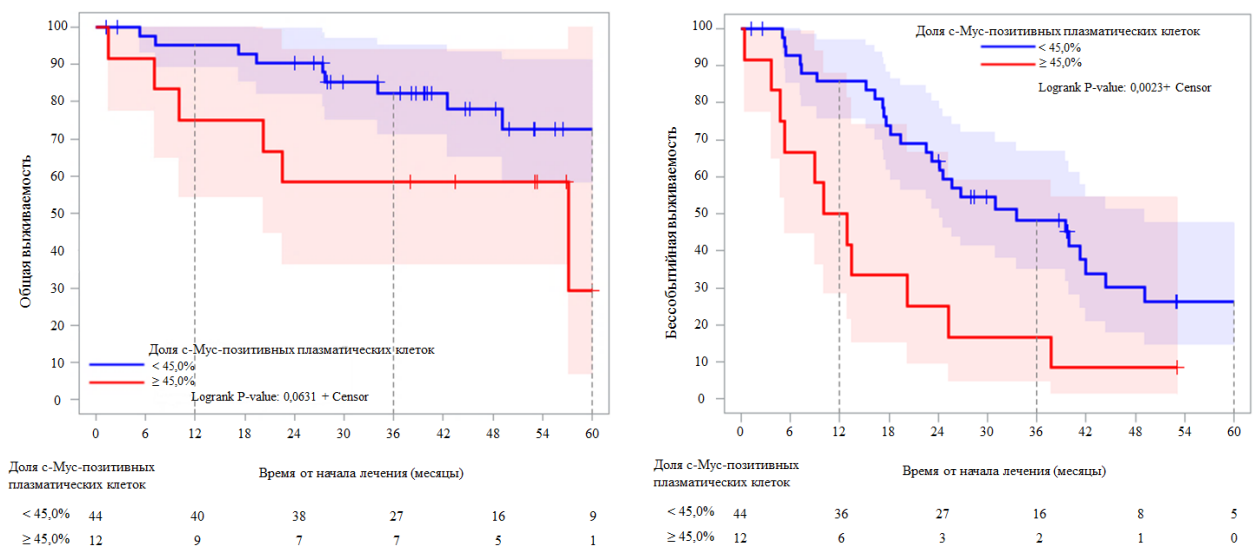


Рисунок 28 – Общая (слева) и бессобытийная (справа) выживаемость в зависимости от доли с-Мус-положительных плазматических клеток в субстрате множественной миеломы

Высокая экспрессия с-Мус обнаружена у 12 больных ММ (4 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 46 до 82 лет (медиана возраста – 60 лет) с наличием $\geq 45,0\%$ с-Мус-позитивных плазматических клеток с ядерным типом реакции при ИГХ-исследовании. Сроки наблюдения за пациентами составляли от 1,5 до 68,4 месяцев (медиана — 35,6 месяцев). За время наблюдения умерло 6 больных (из 12, 50,0%).

Во всех случаях ММ с высокой экспрессией белка с-Мус при гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ опухолевый субстрат был представлен клетками со зрелой морфологией. Среди вариантов гистоархитектоники плазмоклеточного инфильтрата наиболее часто наблюдался интерстициально-нодулярный характер роста (41,7%). Превалировала III гистологическая стадия (11/12, 91,7%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Особенности морфологической картины плазмоклеточной миеломы при гистологическом исследовании костного мозга в зависимости от экспрессии белка с-Мус

Параметры	Высокая экспрессия с-Мус		р-критерий
	Есть (n = 12)	Нет (n = 44)	
Плазмобластная морфология, %	0,0	9,1	0,12
Характер роста, %			0,0127
Интерстициальный/интерстициальный с формированием пластов	16,7	36,4	
Нодулярный/интерстициально-нодулярный	41,7	25,0	
Диффузный/саркоматозный	41,6	4,6	
Гистологическая стадия, %			0,15
I (10 – до 20%)	0	9,1	
II (20 – до 50%)	8,3	31,8	
III ($\geq 50\%$)	91,7	59,1	

При сопоставлении лабораторных показателей с параметрами экспрессии с-Мус достоверных различий не получено.

Во всех случаях ММ с высокой экспрессией с-Мус отмечался распространенный остеодеструктивный процесс (100,0% против 81,8%; $p = 0,44$). Прослеживалась тенденция к ассоциации высокой экспрессии с-Мус и наличия плазмоцитом ($p = 0,0523$): у больных ММ без

высокой экспрессии с-Мус чаще наблюдалось отсутствие плазмоцитом в дебюте заболевания (34,3% против 8,3%), отсутствовали экстрамедуллярные плазмоцитомы.

Достоверной ассоциации наличия цитогенетических аномалий высокого риска при FISH-исследовании с высокой экспрессией белка с-Мус при ИГХ-исследовании не обнаружено (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты цитогенетического исследования методом FISH

Параметры	Высокая экспрессия с-Мус		p-критерий
	Есть (n = 12)	Нет (n = 44)	
т(4;14) (p16; q32), %			
Есть	30,0	32,4	1,00
Нет данных	16,7	15,9	
Амплификация/дополнительные копии 1q21, %			
Есть	50,0	40,0	0,72
Нет данных	16,7	20,5	
Делеция 1p32/ <i>CDKN2C</i> , %			
Есть	10,0	8,6	1,00
Нет данных	16,7	20,5	
Делеция 17p13/ <i>TP53</i> , %			
Есть	50,0	19,5	0,10
Нет данных	16,7	6,7	
Double-hit	25,0	18,2	0,69
Triple-hit	4,6	16,7	0,20

Достоверной ассоциации высокой экспрессии белка с-Мус со стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie Salmon, ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024 не обнаружено (Таблица 18).

Таблица 18 – Стадии множественной миеломы в зависимости от экспрессии транскрипционного фактора с-Мус

Системы стадирования	Высокая экспрессия с-Мус		p-критерий
	Есть (n = 12)	Нет (n = 44)	
Стадия по Durie Salmon, %			
1A	0,0	4,7	0,88
1B	0,0	2,3	
2A	0,0	7,0	
2B	0,0	0,0	
3A	83,3	65,1	
3B	16,7	20,9	
Нет данных	0,0	2,2	
ISS, %			
ISS I	16,7	31,0	0,46
ISS II	25,0	31,0	
ISS III	58,3	38,0	
Нет данных	0,0	4,5	
R-ISS			
R-ISS I	8,3	21,4	0,41
R-ISS II	50,0	54,76	
R-ISS III	41,7	23,81	
Нет данных	0,0	4,5	
IMS/IMWG 2024			
Стандартный риск	27,3	54,8	0,18
Высокий риск	72,7	45,2	
Нет данных	8,3	4,6	

При сопоставлении экспрессии транскрипционного фактора с-Мус и полученного противоопухолевого ответа у половины больных с высокой экспрессией с-Мус на первую линию терапии достигнут лишь ЧО, тогда как в группе больных с низкой экспрессией белка ЧО

фиксируется только в четверти случаев (50,0% против 24,4%). При этом прогрессия фиксировалась в 3 раза чаще у пациентов с высокой экспрессией белка по сравнению с пациентами с низкой экспрессией (8,3% против 2,4%). Однако достоверной ассоциации экспрессии с-Мус и противоопухолевого ответа не обнаружено ($p = 0,33$).

При сопоставлении показателей общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от экспрессии с-Мус мы обнаружили значимую ассоциацию наличия высокой экспрессии с-Мус с более низкими показателями бессобытийной ($p = 0,0029$), но не общей ($p = 0,09$) выживаемости. Так, в группе больных ММ с высокой экспрессией с-Мус вероятность двухлетней БСВ составляла 25,0%, что более чем в 2 раза ниже таковой в группе пациентов без высокой экспрессии транскрипционного фактора (61,3%).

С целью оценки прогностического значения данных экспрессии белка p53 и транскрипционного фактора с-Мус мы включили их в многофакторный анализ. По результатам многофакторного анализа методом пошаговой логистической регрессии в результирующую модель ОВ вошел только фактор экспрессии p53 (доля p53-позитивных плазматических клетках в субстрате множественной миеломы $> 60,0\%$, умеренная/интенсивная экспрессия; $p < 0,0001$). В то же время в результирующую модель для БСВ вошел только фактор экспрессии с-Мус (доля с-Мус-позитивных плазматических клетках в субстрате множественной миеломы $\geq 45,0\%$; $p = 0,0027$).

4.3.6 Клиническое наблюдение симптоматической множественной миеломы

В декабре 2023 года больная Б., 63 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, боль в шейном, поясничном отделах позвоночника.

Из анамнеза известно, что в августе 2023 года при выполнении привычного физического упражнения появилась боль и ощущение хруста в шейном отделе позвоночника. С сентября 2023 года присоединились боли в верхне-грудном отделе позвоночника.

По месту жительства в октябре – ноябре 2023 года проводилось обследование.

Показатели клинического и биохимического анализов крови были в пределах нормальных значений.

По данным МРТ обнаружены переломы второго шейного позвонка и патологические переломы первого и второго грудных позвонков.

При ПЭТ/КТ выявлены литические изменения в костях скелета, единичные из которых с гиперфиксацией РФП в замещающих мягкотканых компонентах: в костях свода черепа по типу пробойн до 9 мм, SUV_{max} 2,15, втором шейном позвонке 23x12 мм, SUV_{max} 4,55 с наличием

патологического перелома в первом грудном позвонке (задние дужки и частично остистый отросток), 25x23 мм SUVmax 2,28; теле грудины (большие верхняя и средняя трети) 20x10x40 мм, SUVmax – 3,84 с наличием патологического перелома.

По данным иммунохимического исследования моноклональной секреции не выявлено, однако суточная моча и концентрация СЛЦ не исследовались.

В миелограмме обнаружено 2,2 % плазматических клеток.

При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в гемограмме: гемоглобин – 141 г/л, эритроциты – 4.92 млн/мкл, тромбоциты – 336 тыс/мкл, лейкоциты – 5.49 тыс/мкл. По данным биохимического анализа крови, общий белок – 71,6 г/л, альбумин – 47,6 г/л; креатинин – 56,2 мкмоль/л, общий кальций – 2,36 ммоль/л, ЛДГ – 177 Ед/л.

При иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи моноклональной секреции не выявлено, концентрация κ-СЛЦ составила 10,5 мг/л, λ-СЛЦ – 343 мг/л, λ/κ = 32,67, определялась следовая экскреция белка Бенс-Джонс λ. Данные о концентрации β2-микроглобулина не представлены.

По данным миелограммы доля плазматических клеток составляла 0,8%.

При иммунофенотипировании клеток костного мозга обнаружено 0,153% монотипических по внутриклеточной легкой цепи иммуноглобулина λ плазматических клеток от всех клеток с aberrантным иммунофенотипом CD38+CD138+CD319+CD19-CD45-CD56+CD27dimCD117+CD200+CD20-.

Попытка проведения цитогенетического исследования костного мозга не увенчалась успехом ввиду недостаточного количества выделенных CD138-позитивных плазматических клеток.

Больной проведена трепанобиопсия костного мозга. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга в широких костномозговых полостях содержится гипоклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы) с участками повышенной клеточности за счёт интерстициального плазматического инфильтрата из крупных и средних клеток с морфологией проплазмоцитов и плазмобластов, наличием клеток со зрелой морфологией (Рисунок 29). Морфологическая картина характеризовала субстрат плазматической миеломы.

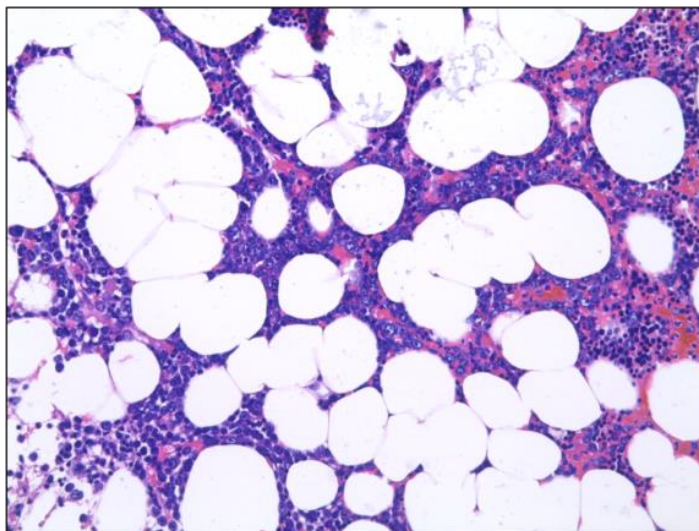


Рисунок 29 – Трепанобиоптат костного мозга больной 63 лет. Среди элементов миелопоэза определяется интерстициальный плазмноклеточный инфильтрат из клеток с незрелой морфологией. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

С учетом результатов гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных, установлен диагноз симптоматической множественной миеломы, протекающей с секрецией СЛЦЛ, ВЛ, 3А стадией по Durie Salmon, распространенным остеодеструктивным процессом.

Пациентка 63 лет без тяжёлой сопутствующей патологии рассмотрена в качестве кандидата на ауто-ТГСК. Индукционная терапия проводилась по схеме VCD с января по июль 2024 года, после двух курсов достигнут ОХЧО, суммарно проведено 6 курсов.

В августе 2024 года перед высокодозным этапом лечения на фоне ОХЧО проводилась процедура мобилизации и сбора СКК по схеме ЦФ $4\text{г}/\text{м}^2 + \text{Г-КСФ } 5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{сут}$, заготовлено 5,5 млн CD34+ клеток.

В октябре 2024 года на фоне сохраняющегося ОХЧО в условиях кондиционирования высокодозным мелфаланом выполнена ауто-ТГСК. Восстановление показателей гемограммы отмечено на +8 день.

При обследовании на 100 день после ауто-ТГСК достигнута иммунохимическая ремиссия, при ИФТ костного мозга выявлялась МОБ (0,004%). Больной рекомендовано проведение поддерживающей терапии леналидомидом 15 мг/сут по схеме в течение года с регулярным обследованием 1 раз в 3 месяца.

Данный случай продемонстрировал довольно выраженную клиническую картину с наличием многочисленных остеолитических очагов по результатам лучевых методов исследования. В то же время отсутствие моноклональной секреции при электрофорезе белков сыворотки крови, нормальные показатели гемограммы и биохимического анализа крови,

небольшая доля плазматических клеток в миелограмме в дебюте заболевания могли заставить усомниться в наличии ПН. Показана важная роль выполнения гистологического исследования КМ, а также высокочувствительных методов (определение СЛЦ при иммунохимическом исследовании), позволивших установить достоверный диагноз и своевременно назначить адекватную схему терапии.

4.4 Плазмноклеточный лейкоз

4.4.1 Клинические параметры больных плазмноклеточным лейкозом

Сроки наблюдения за больными составляли от 3,2 до 76,6 месяца (медиана – 19,6 месяцев). Прогрессия заболевания наблюдалась у 7 больных (из 19; 36,8 %); рецидив – у 1 больного (из 19; 5,3%). За время наблюдения умерло 6 больных (из 19; 31,6%).

4.4.2 Патоморфологическая характеристика плазмноклеточного лейкоза

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных ПКЛ клеточный состав в подавляющем большинстве случаев (18/19; 94,7%) был представлен клетками со зрелой морфологией, в одном случае (из 19; 5,3%) – клетками с морфологией плазмобластов.

Опухолевый субстрат ПКЛ, как правило (12/19; 63,2% случаев), представлял собой диффузный плазмноклеточный инфильтрат (Рисунок 30). Интерстициальный характер роста с формированием пластов определялся в 4 случаях (из 19; 21,0%), расположение в виде интерстициально-нодулярного инфильтрата – в 3 случаях (из 19; 15,8%).

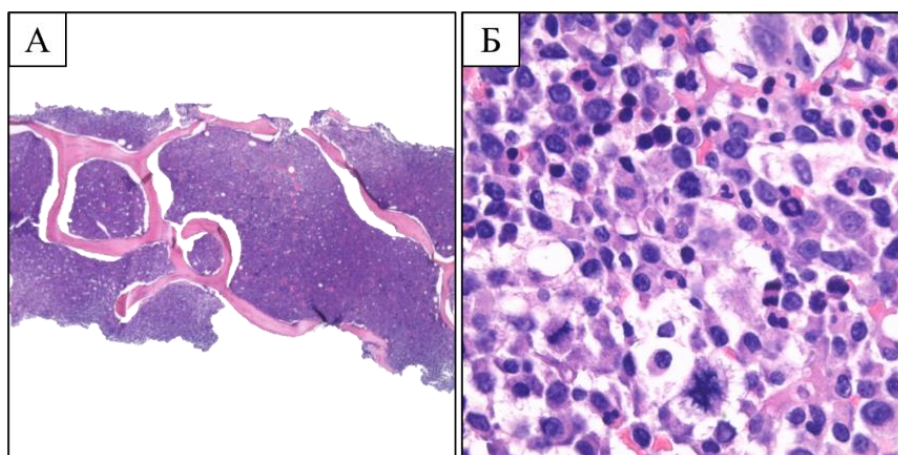


Рисунок 30 – Трепанобиоптат костного мозга при плазмноклеточном лейкозе. А, Б. При гистологическом исследовании в широких костномозговых полостях содержится резко

гиперклеточный костный мозг за счёт диффузного плазмноклеточного инфильтрата из клеток с незрелой морфологией, отмечаются дву- и многоядерные формы, определяются фигуры митозов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 25$ (А), $\times 630$ (Б)

В большинстве случаев (18/19; 94,7%) определялась III гистологическая стадия, в одном случае (из 19; 5,3%) – I стадия.

4.4.3 Экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмноклеточного лейкоза

Практически во всех случаях (18/19; 94,7%) в субстрате ПКЛ определялся ядерный/ядерно-цитоплазматический тип реакции. Наиболее часто определялась умеренная по интенсивности (8/19; 42,1%) и интенсивная (7/19; 36,1%) реакция; отмечалось небольшое преобладание мономорфного характера (10/19; 52,6%) по сравнению с гетерогенным (8/19; 42,1%).

При сравнении доли Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ММ и ПКЛ достоверных различий не получено ($p = 0,85$).

При сопоставлении доли Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ПКЛ и стадий в соответствии с системами стадирования по Durie Salmon, ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024 значимой ассоциации не обнаружено ($p > 0,05$).

При анализе доли Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ПКЛ и наличия гепато- или спленомегалии наибольшее значение медианы доли Twist1-позитивных плазматических клеток – 5,3% (0,0–30,0%) отмечалось при наличии спленомегалии или гепатоспленомегалии, в то время как у пациентов с нормальными размерами печени и селезенки или наличием только гепатомегалии медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток составляла 2,6% (0,01–10,0%). Тем не менее значимой ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ПКЛ и наличия гепато- или спленомегалии не обнаружено ($p = 0,27$).

4.5 Сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 в субстрате плазмноклеточных новообразований

При сопоставлении параметров экспрессии Twist1 в субстрате ПН и плазматических клетках контрольной группы статистически значимо различались доля позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции ($p = 0,0019$), интенсивность ($p = 0,0003$) и характер экспрессии ($p = 0,0015$). Экспрессия Twist1 наиболее часто

обнаруживалась в субстрате ТМ и ПКЛ (100,0% и 94,7% соответственно), в то время как в контрольной группе этот тип реакции отсутствовал в 40,0% случаев.

Доля Twist1-положительных плазматических клеток (Рисунок 31) существенно различалась в группах ($p = 0,0019$): наибольшая доля отмечалась в группах больных ПКЛ (0,0–30,0%, медиана – 4,4%), наименьшая – в контрольной группе (0,0–1,0%, медиана – 0,2%).

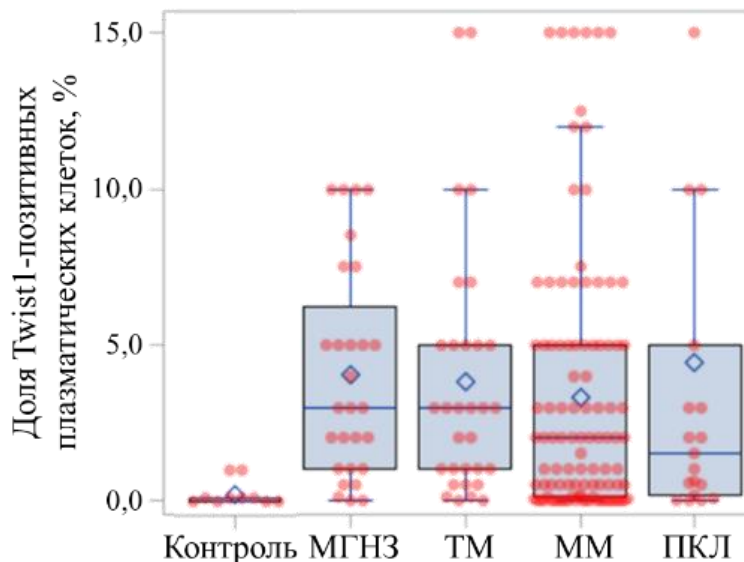


Рисунок 31 – Доля Twist1-положительных плазматических клеток в материале трепанобиоптатов костного мозга контрольной группы, в субстрате плазмноклеточных новообразований

Интенсивность экспрессии Twist1 в группах статистически достоверно различалась ($p = 0,0003$, Рисунок 32). Интенсивная реакция при ИГХ-исследовании с антителами к Twist1 наиболее часто обнаруживалась в субстрате ПКЛ (36,3%). Умеренная по интенсивности экспрессия превалировала в группах МГНЗ (60,7%) и ТМ (58,1%). Слабая реакция чаще обнаруживалась при ТМ (25,8%).

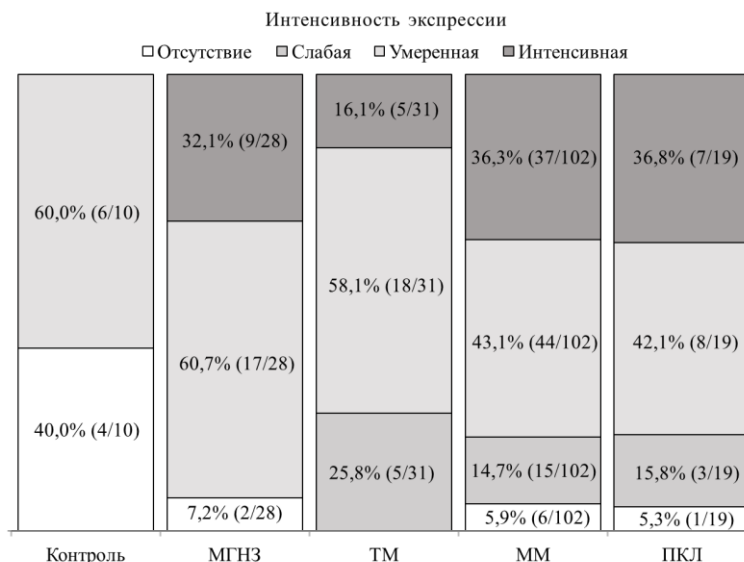


Рисунок 32 – Интенсивность экспрессии с антителами к Twist1 в субстрате плазмочеточных новообразований и в плазматических клетках контрольной группы

Во всех Twist1-позитивных случаях контрольной группы (6/6, 100,0%) наблюдался гетерогенный характер реакции, в то время как мономорфный характер экспрессии в плазматических клетках при ИГХ-исследовании с антителами к Twist1 наиболее часто отмечался в субстрате ПКЛ (10/18; 55,6%) (Рисунок 33).

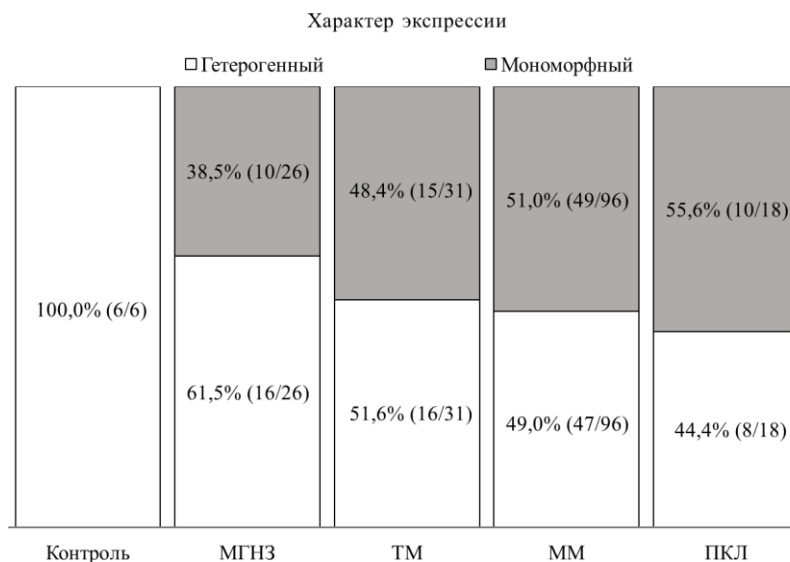


Рисунок 33 – Характер экспрессии при иммуногистохимическом исследовании с антителами к Twist1 в субстрате плазмочеточных новообразований и в плазматических клетках контрольной группы

4.6 Плазмобластная лимфома

4.6.1 Клинические параметры больных плазмобластной лимфомой

Сроки наблюдения за пациентами варьировали от 0,3 до 68,9 месяцев (медиана – 8,5 месяцев). Прогрессия заболевания наблюдалась у 5 больных (из 35; 14,3 %). За время наблюдения умерло 7 больных (из 35; 20,0%).

4.6.2 Патоморфологическая характеристика плазмобластной лимфомы

При гистологическом исследовании биоптатов опухолевого субстрата ПБЛ (Рисунок 34) клеточный состав, как правило, был представлен клетками с морфологией плазмобластов/иммунобластов (30/35; 85,7%), в 5 случаях (из 35; 14,3%) – клетками с анапластической морфологией.

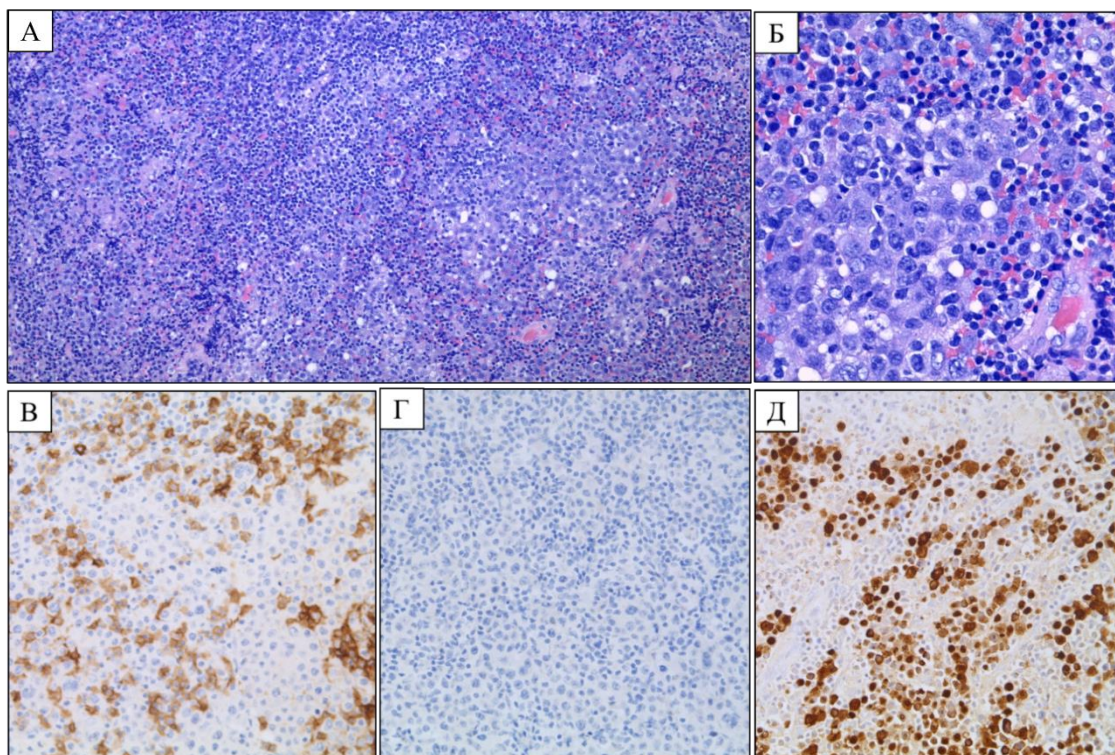


Рисунок 34 – Биоптат лимфатического узла с субстратом плазмобластной лимфомы. А, Б. Срезы ткани лимфатического узла с частично нарушенной гистоархитектоникой, что обусловлено очаговым инфильтратом из крупных клеток с морфологией плазмобластов/иммунобластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100 (А), x400 (Б). В-Д. При хромосомной гибридизации in situ с РНК-зондами к ЕЕВЕР клетки опухолевого субстрата практически мономорфно ЕВЕР-позитивны. При ИГХ-исследовании опухолевые

клетки негативны при реакциях с антителами к CD19, HHV-8. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к CD19 (B), HHV-8 (Г), CISH EBER (Д). Увеличение x200

4.6.3 Сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмочитом

Практически во всех случаях (34/35; 97,1%) в субстрате ПБЛ определялся ядерный/ядерно-цитоплазматический тип реакции (Рисунок 35). В субстрате ПБЛ превалировали высокая интенсивность (25/35; 71,4%) и мономорфный характер (26/35; 74,3%) реакции.

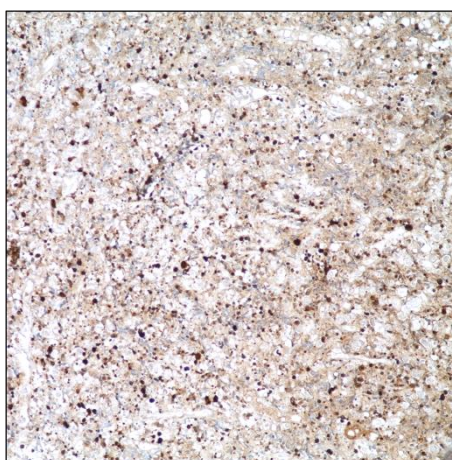


Рисунок 35 – Биоптат опухоли. Экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы. Доля позитивных опухолевых клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 15%, реакция интенсивная мономорфная. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x100

Особую сложность представляет проведение дифференциального диагноза между ПБЛ и плазмочитомой. В 15,0% случаев плазмочитомой отмечалась плазмобластная морфология. В этой связи мы провели ИГХ-исследование с антителами к Twist1 на материале дополнительной группы сравнения – биоптатах плазмочитомой.

По результатам ИГХ-исследования с использованием антител к Twist1 (Рисунок 36) экспрессия белка с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции была обнаружена в 17 (17/20; 85,0%) случаях плазмочитомой с преобладанием интенсивной (12/20; 60,0%) экспрессии. В половине наблюдений реакция носила мономорфный характер (10/20; 50,0%).

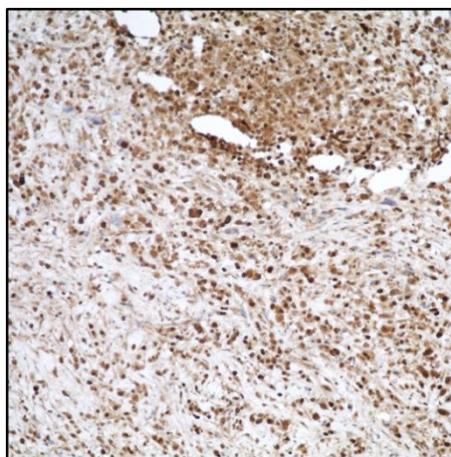


Рисунок 36 – Биоптат плазмоцитомы. Экспрессия белка Twist1 в субстрате плазмоцитомы. Доля позитивных опухолевых клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции составляет в среднем 30%, реакция интенсивная мономорфная. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к Twist1. Увеличение x100

Для оценки различий параметров экспрессии Twist1 в субстрате плазмоцитомы и ПБЛ мы провели однофакторный анализ. В исследованных группах не получено значимых различий доли Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивности и характера экспрессии ($p > 0,05$). Подобный результат может быть обусловлен гетерогенностью группы больных с плазмоцитомами, среди которых присутствовали как больные с солитарной плазмоцитомой, так и те, у кого плазмоцитома была обнаружена в дебюте ММ.

В то же время при сопоставлении параметров экспрессии Twist1 в ПБЛ и подгруппе солитарных плазмоцитом ($n = 7$) нами определены признаки, свидетельствующие в пользу ПБЛ: пороговое значение доли Twist1-позитивных опухолевых клеток $> 3,0\%$, наличие интенсивной реакции, мономорфного характера реакции. При использовании суммарного критерия ПБЛ (Рисунок 37) получены значимые различия ($p = 0,0059$) с группой солитарной плазмоцитомы (без ММ в дебюте и на момент окончания наблюдения, $n = 7$). В этой связи представляется перспективным применение экспрессии Twist1 в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике ПБЛ и солитарной плазмоцитомы.

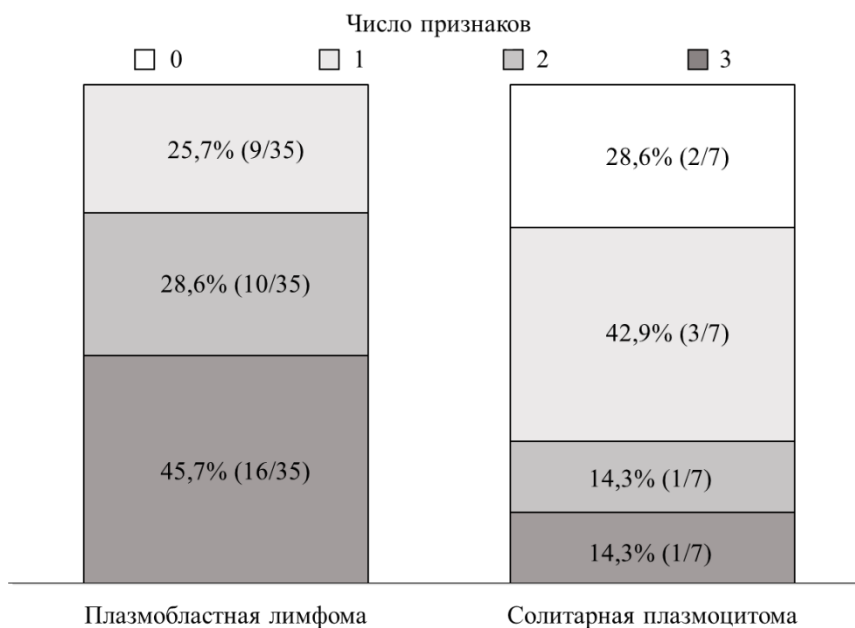


Рисунок 37 – Распределение по суммарному критерию плазмобластной лимфомы (n = 35) и солитарной плазмоцитомы (n = 7) на основании параметров экспрессии Twist1. Диагностические признаки плазмобластной лимфомы: доля Twist1-позитивных опухолевых клеток $\geq 3,0\%$; наличие высокой интенсивности; мономорфного характера экспрессии. Примечание: 0 – отсутствие диагностических признаков; 1 – наличие одного признака; 2 – наличие двух признаков; 3 – наличие трех признаков

4.6.4 Сопоставление параметров экспрессии транскрипционного фактора MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом

При ИГХ-исследовании с использованием антител к MEF2B (Рисунок 38) ядерный тип реакции определялся в 32 случаях ПБЛ (32/35; 91,4%). Практически в половине случаев ПБЛ (17/35; 48,6%) наблюдалась умеренная по интенсивности экспрессия, в то время как интенсивная реакция определялась лишь в 6 случаях (6/35; 17,1%). В трети случаев ПБЛ (11/35, 31,4%) отмечался мономорфный характер экспрессии.

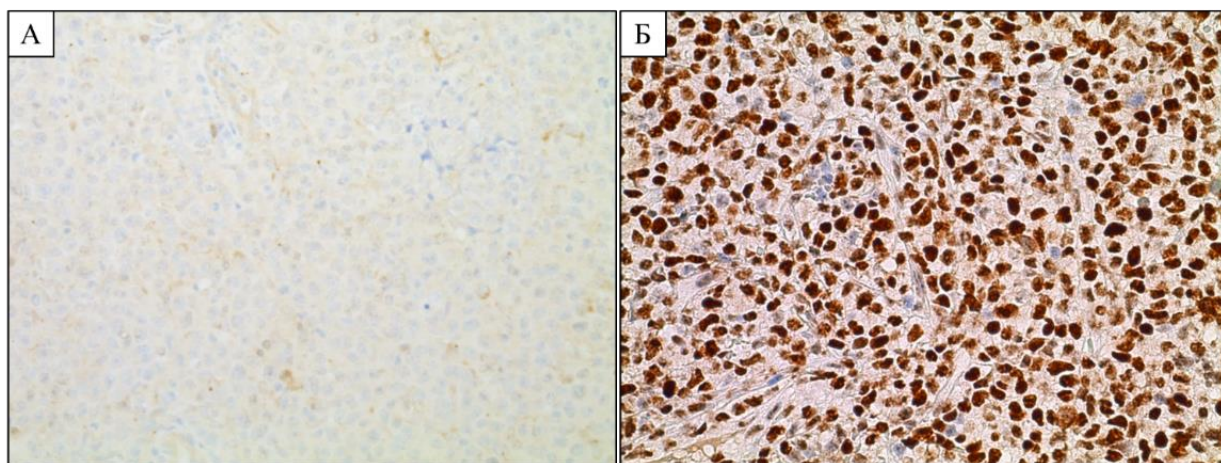


Рисунок 38 – Биоптат опухоли. Экспрессия белка MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы. А. Отсутствие экспрессии. Б. Гетерогенная умеренная-интенсивная ядерная реакция в ~ 90,0% позитивных клеток субстрата плазмобластной лимфомы. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к MEF2B. Увеличение x200

С целью уточнения наличия различий параметров экспрессии MEF2B в группе ПБЛ и плазмоцитом мы провели ИГХ-исследование с использованием антител к MEF2B на материале субстрата плазмоцитом (Рисунок 39). В большинстве случаев плазмоцитом отмечалась умеренная интенсивность (11/20; 55,0%) и гетерогенный характер экспрессии (17/20, 85,0%).

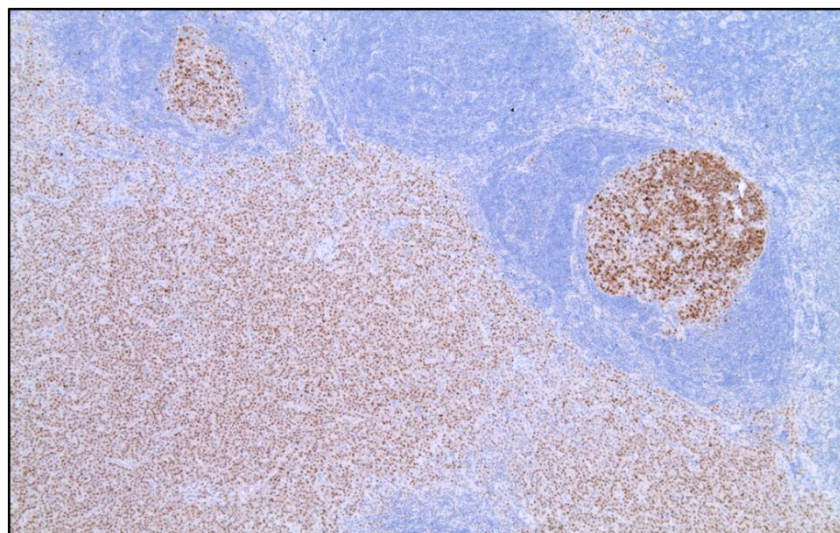


Рисунок 39 – Биоптат лимфатического узла. Экспрессия белка MEF2B в субстрате плазмоцитомы. Гетерогенная умеренная-интенсивная ядерная реакция в ~ 95,0% опухолевых клеток. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к MEF2B. Увеличение x50

Экспрессия MEF2B была обнаружена в 91,4% случаев ПБЛ (32/35) и в 90,0% случаев плазмоцитом (18/20), притом из них – в 83,3% случаев экстрамедуллярных плазмоцитом (5/6) и 92,9% случаев костных плазмоцитом (13/14).

С целью уточнения возможности применения ИГХ-исследования с антителами к MEF2B в качестве дополнительного диагностического критерия при проведении дифференциальной диагностики мы проанализировали различия экспрессии MEF2B в субстрате плазмоцитом и ПБЛ. Мы не обнаружили значимых различий доли MEF2B-позитивных опухолевых клеток, интенсивности или характера экспрессии ($p > 0,05$).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

ПН представляют собой группу родственных новообразований, происходящих из В-клеток терминальной постфолликулярной дифференцировки. МГНЗ, ТМ, ММ, ПКЛ входят в спектр нозологий, отражающих этапы клональной эволюции плазмноклеточной миеломы, характеризующейся генетической гетерогенностью. На течение заболевания, прогноз и ответ на терапию влияет весь генетический ландшафт ММ [142, 143].

В настоящем исследовании демографический состав групп больных соответствовал общим эпидемиологическим тенденциям: средний возраст больных в группах МГНЗ и ТМ составлял 58 лет, при ММ – 59 лет. Больные ПКЛ были несколько моложе с медианой возраста 54 года. В группах МГНЗ, ТМ и ММ отмечалось преобладание женщин (соотношение мужчины : женщины 1,3 : 2, 1,2 : 4 и 1,3 : 2 соответственно), в то время как группа ПКЛ была представлена преимущественно больными мужского пола (соотношение мужчины : женщины 1,7 : 1). Медиана возраста в группе ПБЛ составила 46 лет, соотношение мужчины : женщины 1,7 : 1.

В нашем исследовании не отмечено случаев прогрессирования МГНЗ в ТМ или ММ, что может быть обусловлено сроками наблюдения – наибольшее время наблюдения составляло около 5 лет, в то время как в рамках шкалы стратификации риска прогрессирования МГНЗ расчёт проводится на 20 лет [40].

Доля клональных плазматических клеток в КМ является одним из показателей, учитываемых при расчёте прогностических моделей прогрессирования МГНЗ в тлеющую и симптоматическую ММ [40, 88]. Для определения доли монотипичных плазматических клеток в трепанобиоптатах КМ мы модифицировали алгоритм определения клональных плазматических клеток в трепанобиоптатах КМ иммуногистохимическим методом с использованием антител к kappa, lambda [144–146]. Сначала мы определяли «горячие точки» (участки с наибольшей долей монотипичных плазматических клеток) на малом увеличении (x50). Затем в этих участках на большом увеличении (x400) мы определяли число монотипичных плазматических клеток, после чего рассчитывали долю монотипичных плазматических клеток от всех ядродержащих клеток кроветворной ткани в поле зрения. Итоговое значение доли монотипичных плазматических клеток представляло собой среднее значение доли монотипичных плазматических клеток, полученное после подсчёта в ≥ 5 полей зрения на большом увеличении (x400) в «горячих точках». Дальнейшее распределение по нозологиям осуществлялось на основании предоставленных клиничко-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей 2024 года [40].

Доля плазматических клеток в группах МГНЗ и ТМ достоверно различалась по данным всех методов исследования: миелограммы ($p = 0,018$), проточной цитометрии ($p = 0,012$) и ИГХ-

исследования с антителами к kappa, lambda ($p < 0,0001$). Однако по данным ИГХ-исследования доля монотипичных плазматических клеток при ТМ составляла в среднем 6,4% (2,0–9,0%) ядродержащих элементов кроветворной ткани, что превышало показатели миелограммы (медиана доли плазматических клеток – 3,3%, 0,0–10,4%) и проточной цитометрии (медиана доли клеток с aberrантным фенотипом от всех клеток – 0,7%, 0,0–2,1%). Подобная тенденция отмечалась и в группе ТМ, где медиана доли монотипичных плазматических клеток составляла 25,5% (11,0–58,0%) ядродержащих элементов кроветворной ткани, что в 4 раза больше медианы доли плазматических клеток по данным миелограммы – 6,1% (0,0–23,2 %) и в 10 раз – медианы доли клеток с aberrантным фенотипом от всех клеток по данным проточной цитометрии – 2,5% (0,1–11,3%). Полученные различия могут быть объяснены особенностями методов исследования и их ограничениями. В ряде случаев фиброз стромы костного мозга может препятствовать получению адекватного объёма репрезентативного материала для цитологического исследования или проточной цитометрии. В свою очередь это может привести к искаженному, а иногда и ложноотрицательному результату. При иммуногистохимическом исследовании мы можем выделить и оценить монотипичную клональную популяцию плазматических клеток из всей совокупности плазматических клеток, независимо от фиброза стромы костного мозга и разведения аспирата костного мозга кровью.

За время наблюдения развитие симптоматической множественной миеломы отмечено у 7 больных ТМ, притом у 2 из них при FISH-исследовании обнаружена $t(4;14)$ (в одном случае в сочетании с амплификацией 1q21), у одной больной определялась делеция 17p13/*TP53*, еще в одном случае выявлено сочетание амплификации 1q21 и делеции локуса 1p32. У большинства (71,4%) больных ТМ с прогрессированием в ММ доля монотипичных плазматических клеток при ИГХ-исследовании превышала 20,0%. В одном случае ТМ с долей монотипичных плазматических клеток при ИГХ-исследовании менее 20,0% соотношение λ /к-СЛЦ превышало 20, что также является одним из факторов риска прогрессирования ТМ [88].

По мере клональной эволюции ПН происходило изменение клеточного состава опухолевого субстрата. Если при МГНЗ опухолевый субстрат был представлен клетками с морфологией зрелых плазматических клеток во всех случаях, то при ММ плазмобластная морфология отмечалась в 6,9% наблюдений. Гистоархитектоника опухолевого субстрата в трепанобиоптатах КМ также менялась: от небольших скоплений клональных плазматических клеток при МГНЗ и интерстициальной плазмоклеточной инфильтрации при ТМ до преобладания диффузного характера роста при ПКЛ. Чаще всего III гистологическая стадия определялась при ПКЛ (94,7%), при ММ – в 67,6% случаев.

Белок Twist1 – транскрипционный фактор, участвующий в регуляции эмбриогенеза, в онкогенезе индуцирует ЭМП в опухолевых клетках и способствует их диссеминации и

прогрессированию заболевания [112]. В субстрате злокачественных эпителиальных новообразований (при почечно-клеточном раке почки, колоректальном раке) описана цитоплазматическая реакция при ИГХ-исследовании с антителами к Twist1 [147, 148]. Это объясняется тем, что в клетке синтез белка Twist1 происходит на рибосомах. Полученный белковый продукт содержится в неактивном состоянии в цитоплазме. Его транспортировка в ядро осуществляется посредством взаимодействия сигналов ядерной локализации (nuclear localization signals, NLS) с рецепторами ядерного импорта. Ядерная локализация является необходимым условием осуществления функции транскрипционного регулятора. Мутация в локусах генов, кодирующих NLS, приводят к нарушению субклеточной локализации белка Twist1 и утрате его функции [149, 150]. В нашем исследовании мы изучали ядерную/ядерно-цитоплазматическую экспрессию Twist1 (согласно спецификации производителя).

Проведенное нами исследование позволило охарактеризовать экспрессию белка Twist1 при ИГХ-исследовании в субстрате ПН и плазматических клетках костного мозга контрольной группы. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимые различия параметров экспрессии Twist1. Доля Twist1-позитивных плазматических клеток существенно различались в субстрате ПН и плазматических клетках контрольной группы: наибольшая доля отмечалась в группе ПКЛ (0,0–30,0%, медиана – 4,4%), наименьшая – в контрольной группе (0,0–1,0%, медиана – 0,2%).

Отражением повышенной активности Twist1 являлось обнаружение наибольшей доли позитивных плазматических клеток в субстрате ПКЛ с медианой доли Twist1-позитивных плазматических клеток 4,4% (0,0–30,0%) против 3,8% (0–15,0%) при ТМ и 3,3% (0–15,0%) при ММ. Транскрипционный фактор Twist1 способствует диссеминации опухолевых клеток. Высокая экспрессия Twist1 при ИГХ-исследовании, вероятно, обусловлена его активной функцией при ПКЛ, характеризующимся экстремедуллярным распространением плазматических клеток [14, 15, 107].

При МГНЗ доля Twist1-позитивных плазматических клеток была значимо выше по сравнению с контрольной группой (медиана Twist1-позитивных плазматических клеток – 4,1% против 0,2%; $p = 0,0019$). Более высокая доля Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате МГНЗ обусловлена инициализацией онкогенеза, индуцированного первичными цитогенетическими событиями, которые привели к активации функции Twist1.

Малый объем субстрата ПН затрудняет проведение диагностики МГНЗ как при гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ, так при ИГХ-исследовании. Применение используемой в рутинной практике панели антител для определения клональных плазматических клеток (CD138, CD19, kappa и lambda) в ряде случаев может быть ограничено малым объемом субстрата ПН. Довольно часто встречающаяся деформация кроветворной ткани в

трепанобиоптатах КМ также препятствует установлению достоверного диагноза, способствуя возникновению выраженного «фонового» характера реакции, что затрудняет сопоставление CD138- и CD19-позитивных клеток, определение соотношения kappa+/lambda+ плазматических клеток и подсчет монотипичных плазматических клеток.

С учётом полученных статистически значимых различий доли Twist1-позитивных плазматических клеток в контрольной группе и при МГНЗ, перед нами встал вопрос о возможности использования этого параметра с диагностической целью. Нами было определено пороговое значение доли Twist1-позитивных плазматических клеток $\geq 2,0\%$. При этом в 71,4% случаев МГНЗ значение доли Twist1-позитивных плазматических клеток было равно 2,0% и более, в то время как во всех случаях контрольной группы (100,0%) доля Twist1-позитивных клеток составляла менее 2,0%. Таким образом, наличие Twist1-позитивных плазматических клеток $\geq 2,0\%$ свидетельствовало о МГНЗ ($p < 0,0001$), что может быть использовано в качестве дополнительного информативного диагностического признака МГНЗ.

При диагностике ТМ особую сложность представляют случаи с пограничными значениями доли монотипичных плазматических клеток (около 10% клеток). С целью уточнения возможности применения параметров реакции с антителами к Twist1 в качестве дополнительного диагностического критерия ТМ мы сопоставили долю Twist1-позитивных плазматических клеток в субстрате ТМ и МГНЗ, однако статистически значимых различий нами не получено ($p = 0,58$).

Несмотря на многообразие существующих диагностических алгоритмов, по-прежнему актуальна проблема дифференциальной диагностики редких В-клеточных опухолей – ПБЛ и плазмобластной миеломы [151]. При сопоставлении доли Twist1-позитивных опухолевых клеток в субстрате ПБЛ и плазмоцитом, наибольшее значение медианы доли Twist1-позитивных опухолевых клеток (4,9% против 4,4%) наблюдалось в субстрате ПБЛ. Это заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом и агрессивным клиническим течением. В то же время известно, что Twist1 способствует уклонению от апоптоза и опухолевой прогрессии. В этой связи отмечаемая нами высокая экспрессия Twist1 в субстрате ПБЛ является индикатором его активной функции [40, 109]. Однако достоверных различий параметров экспрессии Twist1 в субстрате ПБЛ и плазмоцитом не обнаружено ($p > 0,05$), что может быть обусловлено гетерогенностью группы сопоставления, включавшей как биопсийный материал больных с солитарной плазмоцитомой, так и биоптаты плазмоцитом в дебюте ММ.

С целью уточнения возможности использования ИГХ-исследования экспрессии Twist1 в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике ПБЛ и солитарной плазмоцитомы мы смоделировали суммарный диагностический критерий, в котором учитывали следующие параметры: долю Twist1-позитивных опухолевых клеток $\geq 3,0\%$,

наличие высокой интенсивности и мономорфного характера экспрессии. Отсутствие всех признаков встречалось только при солитарной плазмоцитоме ($p = 0,0059$), что может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при проведении дифференциальной диагностики ПБЛ и плазмоцитом.

Особую сложность представляет разграничение ПБЛ и экстрамедуллярных плазмоцитом. В актуальных классификационных схемах и диагностических алгоритмах одними из ключевых диагностических признаков ПБЛ являются обнаружение EBV в опухолевом субстрате и высокие значения индекса пролиферативной активности Ki-67. В то же время, по литературным данным, до 15,0% случаев экстрамедуллярных плазмоцитом могут быть EBV-позитивны, а значение индекса пролиферативной активности Ki-67 в ряде случаев превышает 80,0% [29–31, 40, 41]. Установления достоверного диагноза требует совершенствования диагностических алгоритмов посредством поиска новых маркеров и определения их диагностической значимости. Белок MEF2B – маркер В-клеток герминативного центра фолликула, представитель семейства факторов транскрипции MEF2, модуляторов дифференцировки миоцитов и развития мышц. Семейство генов MEF2 кодирует четыре родственных фактора транскрипции, рекрутирующих гистонмодифицирующие ферменты, и выступает в роли онкогенов при злокачественных новообразованиях гематолимфоидной природы. В норме экспрессия MEF2B определяется исключительно в зрелых В-клетках зародышевых (герминативных) центров лимфоидных фолликулов. Известна исключительная роль соматических мутаций в гене *MEF2B* в развитии диффузной В-крупноклеточной лимфомы GCB-типа и фолликулярной лимфомы [152, 153].

Плазмобласт, являющийся постулированным неопухолевым аналогом субстрата ПБЛ, возникает на позднем этапе дифференцировки В-клеток герминативного центра, в то время как плазматические клетки имеют постфолликулярный терминальный уровень дифференцировки и являются неопухолевым аналогом ПН [101, 151, 153, 154]. При плазмобластной миеломе плазмобластная морфология является результатом дедифференцировки. В этой связи возможно предположить, что при ИГХ-исследовании с антителами к MEF2B в субстрате ПБЛ могут наблюдаться большая доля позитивных опухолевых клеток и высокая интенсивность реакции, в то время как в субстрате ПН скорее будет противоположная ситуация.

В единственной публикации, описывающей экспрессию MEF2B при ИГХ-исследовании ПН и ПБЛ [19], экспрессия транскрипционного фактора была обнаружена в 35,0% случаев ММ (7/20) и во всех случаях экстрамедуллярных плазмоцитом (5/5; 100,0%) и ПБЛ (3/3; 100,0%). В исследовании Y. A. Veryaskina и соавторы обнаружили, что уровень экспрессии гена *MEF2B* при ПЦР-исследовании был повышен в 2,5 раза в клетках ММ по сравнению с нормальными клетками кроветворной ткани ($p < 0,05$) [155].

Крайне важным представляется изучение экспрессии транскрипционного фактора MEF2B на этапе терминальной плазмоклеточной дифференцировки В-клеток. В нашем исследовании экспрессия MEF2B была обнаружена в 90,0% случаев плазмоцитом (18/20) и в 91,4% случаев ПБЛ (32/35). Наличие MEF2B-негативных случаев может быть обусловлено как большей выборкой пациентов, так молекулярно-генетическими особенностями опухолевого субстрата. В субстрате ПБЛ и плазмоцитом не обнаружено достоверных различий доли MEF2B-позитивных опухолевых клеток, интенсивности и характера реакции ($p > 0,05$). Эти данные не позволяют использовать MEF2B в качестве дифференциально-диагностического маркера. В рамках молекулярного патогенеза ПН обнаруженный нами феномен характеризует ещё одно важное звено транскрипционной регуляции опухолевых В-клеток на этапе терминальной плазмоклеточной дифференцировки.

Мы проанализировали клинико-лабораторные и патоморфологические характеристики больных ММ в зависимости от параметров экспрессии транскрипционного фактора Twist1 при ИГХ-исследовании. Нами обнаружена значимая ассоциация высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с интерстициальным/интерстициальным с формированием паратрабекулярных пластов, нодулярным/интерстициально-нодулярным характером расположения плазмоклеточного инфильтрата (медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток 3,9% и 3,6% против 0,6% при ММ с диффузным/саркоматозным характером расположения плазмоклеточного инфильтрата; $p = 0,0084$). Также установлены достоверные различия доли Twist1-позитивных плазматических клеток в зависимости от гистологической стадии: так, при I-II гистологической стадии медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток составляла 4,8% и почти в 2 раза превышала медиану доли Twist1-позитивных плазматических клеток при ММ III гистологической стадии (2,6%).

При сопоставлении доли Twist1-позитивных плазматических клеток с клинико-лабораторными параметрами нами обнаружена слабая корреляция с показателями гемоглобина ($p = 0,0007$, $r_s = 0,33$), отмечена тенденция к ассоциации с наличием плазматических клеток в периферической крови ($p = 0,066$). Наблюдалась слабая корреляция высоких значений доли Twist1-позитивных плазматических клеток с низкими показателями β_2 -микроглобулина ($p = 0,0192$, $r_s = -0,27$). Достоверной корреляции с другими клинико-лабораторными параметрами (долей плазматических клеток в периферической крови, концентрацией ЛДГ, СРБ, креатинина, общего кальция в сыворотке крови) не выявлено.

Нами не получено достоверной ассоциации остеодеструктивного процесса и доли Twist1-позитивных плазматических клеток, интенсивности и характера экспрессии ($p > 0,05$). Мы не обнаружили корреляции между долей Twist1-позитивных плазматических клеток, наличием плазмоцитом и их размерами ($p > 0,05$).

При сопоставлении со стадиями ММ в соответствии с ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024 нами обнаружена значимая ассоциация высокой доли Twist1-позитивных плазматических клеток с грациями, отражающими стандартный риск. Так, в группах ММ ISS I, II и III доля Twist1-позитивных плазматических клеток в среднем составляла 3,5%, 4,5% и 2,0% соответственно. В группе R-ISS I-II медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток составляла 3,5%, что почти в 2 раза превышало значение медианы при R-ISS III (1,8%). При ММ стандартного риска медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток также почти в 2 раза превышала медиану ММ высокого риска по IMS/IMWG 2024 (4,1% против 2,2%). Интенсивность и характер экспрессии были ассоциированы с группами риска по шкале IMS/IMWG 2024 ($p = 0,0216$ и $p = 0,0099$ соответственно). Отсутствие Twist1-позитивных плазматических клеток отмечалось только при ММ высокого риска. По нашим данным снижение экспрессии Twist1 характеризует развернутые стадии патологического процесса, что отражает снижение роли транскрипционного фактора в молекулярном патогенезе ММ при клональной эволюции заболевания.

Подобные результаты могут быть объяснены как выраженной гетерогенностью групп, в которых наблюдались высокие показатели доли Twist1-позитивных плазматических клеток, так и вероятно, происходящими молекулярно-генетическими событиями, инициирующими прогрессию заболевания.

В контексте патогенеза ММ задействованы различные механизмы взаимодействия цитогенетической аномалии высокого риска $t(4;14)$ и генов семейства *RAS*. Известно, что при $t(4;14)$ происходит гиперэкспрессия *FGFR3* (рецептор фактора роста фибробластов 3), активирующего передачу сигналов *RAS* через *GRB2* (белок 2, связанный с рецептором фактора роста) и *SOS* (Son of Sevenless). Активирующие мутации *FGFR3* редко выявляются при ММ, однако связаны с неблагоприятным прогнозом. Мутация гена *BRAF* V600E, нижестоящего эффектора *RAS*, активирует «классическую» передачу сигналов *MAPK* через *MEK* и *ERK* [156]. Помимо этого, при $t(4;14)$ происходит активация *NSD2*, который в свою очередь кратно повышает продукцию белка *KRAS*, кодируемого одноименным онкогеном [14, 15, 17]. В то же время *NSD2* активирует транскрипционный фактор *Twist1*, выступая в роли драйвера ЭМП. Высокая экспрессия белка *Twist1* при раке легкого с мутацией в гене *KRAS* также способствует ускорению онкогенеза и прогрессированию заболевания. В эксперименте на мышиных моделях показано, что нокдаун *Twist1* снижает миграцию клеток, тогда как гиперэкспрессия белка в клеточных линиях увеличивает миграцию и инвазию клеток *in vitro* [15].

С целью уточнения ассоциации экспрессии *Twist1* и наличия $t(4;14)$ (p16;q32) мы проспективно отобрали 17 больных ММ, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с марта 2022 года по январь 2025 года, с наличием

транслокации (4;14) по данным FISH-исследования. Затем мы провели сопоставление параметров экспрессии транскрипционного фактора с результатами FISH-исследования. Достоверной ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток и наличия t(4;14) (p16;q32) не обнаружено ($p = 0,35$). Также не получено достоверной ассоциации доли Twist1-позитивных плазматических клеток, интенсивности, характера реакции и наличия иных цитогенетических нарушений хромосомы 14 ($p > 0,05$).

Медиана доли Twist1-позитивных клеток в трепанобиоптатах КМ больных ММ, достигших ПО, составляла 5,4% (0,0–15,0%), что в 6 раз больше показателя медианы больных ММ (0,9%), у кого наблюдалась прогрессия заболевания в ответ на индукционную терапию. Однако в группе больных ММ, достигших стабилизации заболевания, также отмечалось высокое значение медианы доли Twist1-позитивных плазматических клеток – 4,8% против 2,9% при ЧО и ОХЧО. Тем не менее достоверной ассоциации экспрессии Twist1 и полученного противоопухолевого ответа нами не обнаружено ($p = 0,94$). При сопоставлении показателей общей и бессобытийной выживаемости с экспрессией Twist1 значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Эти результаты могут быть объяснены генетической гетерогенностью опухолевого субстрата и многообразием вышестоящих регуляторов Twist1 и рядом внешних факторов (цитокинов, гормонов, γ -облучения) [106–130].

Мы провели сопоставление экспрессии Twist1 с другими цитогенетическими нарушениями высокого риска: делецией 17p13/*TP53*, амплификацией 1q21 и делецией 1p32. Нами обнаружена ассоциация между долей Twist1-позитивных плазматических клеток и наличием делеции 1p32 ($p = 0,0077$) и тенденция к ассоциации с наличием сочетания амплификации 1q21 и делеции 1p32 ($p = 0,015$). При этом не найдено литературных данных, описывающих или объясняющих подобное наблюдение.

Делеция 17p13 – один из критериев ММ высокого риска, затрагивает ген *TP53*, что приводит к продукции мутантной формы белка p53. Частота выявляемости этого цитогенетического нарушения высокого риска при впервые диагностированной ММ составляет 8,0-13,0% [40, 138]. В настоящее время сведения о взаимосвязи наличия делеции 17p13/*TP53* и уровня экспрессии p53 при ИГХ-исследовании противоречивы, равно как и данные о прогностическом значении экспрессии p53 [20–23].

Мы изучали экспрессию белка p53 у 56 больных ММ, у 51 из которых были доступны результаты FISH-исследования. В группе ММ с наличием делеции 17p13/*TP53* по сравнению с группой без делеции 17p13/*TP53* была выше доля случаев с долей p53-позитивных плазматических клеток $> 60,0\%$ ($p = 0,0259$).

При сопоставлении параметров экспрессии p53 с показателями общей выживаемости, результатами цитогенетического исследования, нами определены критерии высокой экспрессии

p53 при ИГХ-исследовании в субстрате ММ: более 60,0 % p53-позитивных плазматических клеток, наличие умеренной/интенсивной экспрессии. Высокая экспрессия белка p53 при ИГХ-исследовании значимо ассоциирована с делецией 17p13/*TP53* при FISH-исследовании ($p = 0,0111$).

Более того, в группе ММ с наличием делеции 17p13/*TP53* экспрессия p53 была значимо ассоциирована с общей ($p < 0,0001$) и бессобытийной ($p = 0,0288$) выживаемостью. При сопоставлении экспрессии белка p53 в группе плазмноклеточной миеломы без делеции 17p13/*TP53* или отсутствием результатов цитогенетического исследования нами была обнаружена значимая ассоциация с общей выживаемостью ($p = 0,0002$). Следует отметить, что из 5 больных с высокой экспрессией p53 без цитогенетически подтвержденной делеции 17p13, у одного пациента FISH-исследование в дебюте ММ не проводилось. У одного пациента была double-hit ММ (наличие t(4;14) и сочетания амплификации 1q21 и делеции 1p32), у другого – сочетание амплификации 1q21 и делеции 13q/моносомии 13, в третьем случае выявлена делеция 1p32, еще в одном обнаружена делеция 13q/моносомия 13. Как известно, помимо мутаций *TP53*, повышенному содержанию транскрипционного фактора p53 в ядре клетки способствуют различные внешние факторы, такие как ультрафиолетовое облучение, ионизирующее излучение, применение ингибиторов протеасом. К повышенному накоплению в ядре клетки белка p53 дикого типа приводят различные молекулярно-генетические события, затрагивающие другие белки и сигнальные пути, в частности утрата MDM2 или нарушение его связывания с белком p53, взаимодействие p53 с шаперонами, высокий уровень β -катенина, снижающего протеолитическую деградацию и повышающего транскрипционную активность p53 [157]. Все это в свою очередь находит свое отражение в наблюдаемой нами высокой экспрессии p53 при иммуногистохимическом исследовании.

При сопоставлении с патоморфологическими параметрами во всех случаях ММ с высокой экспрессией p53 определялась III гистологическая стадия ($p = 0,0317$). У больных ММ с высокой экспрессией p53 достоверно чаще выявлялись плазматические клетки в периферической крови (27,3% случаев против 2,2%; $p = 0,0211$). При этом не обнаружено достоверной ассоциации высокой экспрессии белка p53 со стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie Salmon, ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024. Пациенты с высокой экспрессией p53 в 3 раза реже достигали противоопухолевой ответ на индукционную терапию по сравнению с пациентами с низкой экспрессией белка (9,1% против 2,4%, $p = 0,16$).

Белок c-Мус кодирует онкоген *MYC*, являющийся активатором генов, связанных с процессами метаболизма, роста, пролиферации, выживания клеток и репликации ДНК. Экспрессия *MYC* определяется в В-клетках, инициирующих реакцию в темной зоне зародышевых центров, и части В-клеток светлой зоны зародышевых центров. Для активированных В-клеток,

расположенных в светлой зоне, характерна повышенная регуляция NF-κB. Посредством сигнального пути NF-κB *IRF4/MUM1* повышает регуляцию *BLIMP1*, что, в свою очередь, подавляет экспрессию гена *PAX5*. Предшественники плазмобластов экспрессируют IRF-4/MUM-1 с потерей экспрессии *BCL-6* и последующей индукцией *BLIMP1*. *BLIMP1* служит транскрипционным репрессором *MYC*. Нормальная дифференцировка плазматических клеток зависит от экспрессии и влияния *IRF4/MUM1*, *BLIMP1* и *XPB1*. В процессе дифференцировки плазматических клеток транскрипционные факторы IRF4, *BLIMP1*, *BCL-6* и *XPB1* подавляют экспрессию *MYC*. Транслокации и амплификации *MYC* приводят к его гиперэкспрессии и способствуют преодолению регуляторных эффектов *BCL-6* или *BLIMP1*. Прогностическое значение цитогенетических нарушений *MYC* по-прежнему остается предметом споров и обсуждений [24–28, 140].

Мы изучали экспрессию белка с-Мус у 56 больных ММ, у 52 из которых были доступны результаты FISH исследования. Достоверной ассоциации между долей с-Мус-позитивных плазматических клеток, интенсивностью, характером реакции и наличием транслокации с вовлечением локуса гена *MYC/8q24* не наблюдалось ($p > 0,05$). Также не обнаружено достоверной ассоциации вышеуказанных параметров с другими цитогенетическими нарушениями хромосомы 8 ($p > 0,05$).

При сопоставлении уровня экспрессии с-Мус обнаружена значимая ассоциация экспрессии с-Мус с бессобытийной выживаемостью ($p = 0,0029$).

При сопоставлении с патоморфологическими параметрами при высокой экспрессии с-Мус чаще отмечался интерстициально-нодулярный характер роста (41,7%; $p = 0,0127$). Достоверной ассоциации высокой экспрессии белка с-Мус со стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie Salmon, ISS, R-ISS или группой риска по IMS/IMWG 2024 не выявлено. У больных ММ без высокой экспрессии с-Мус чаще наблюдалось отсутствие плазмоцитом в дебюте заболевания (34,3% против 8,3%; $p = 0,0523$). В ответ на первую линию терапии при ММ с высокой экспрессией с-Мус 3 раза чаще отмечалась прогрессия заболевания, по сравнению с пациентами с низкой экспрессией (8,3% против 2,4%; $p = 0,34$).

Полученные результаты могут быть обусловлены тем, что к активации белка с-Мус приводят не только мутации в одноименном гене, но влияние многочисленных вышестоящих регуляторов. В эту пользу свидетельствует также отсутствие значимой ассоциации уровня с-Мус-позитивных клеток и наличия транслокации с вовлечением локуса гена *MYC/8q24*. Кроме того, согласно литературным данным, в контексте онкогенеза *MYC* оказывает онкогенное влияние только при взаимодействии с другими онкогенами [24–28, 140].

Проведенный нами многофакторный анализ продемонстрировал значимость фактора экспрессии транскрипционного фактора p53 (доля p53-позитивных плазматических клетках в

субстрате плазмноклеточной миеломы $> 60,0\%$ и наличие умеренной/интенсивной экспрессии; $p < 0,0001$) для общей выживаемости, в то время как для бессобытийной выживаемости значимым фактором являлся уровень экспрессии с-Мус (доля с-Мус-позитивных плазматических клетках в субстрате плазмноклеточной миеломы $\geq 45,0\%$; $p = 0,0027$). Результаты проведенного многофакторного анализа свидетельствуют о значимости экспрессии р53 и с-Мус при ИГХ-исследовании для определения прогноза пациентов, выделении больных высокого риска и возможной оптимизации терапевтических стратегий. Обращает на себя внимание и тот факт, что для более точного определения прогноза следует проводить ИГХ-исследование с обоими маркерами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования с использованием клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных, а также результатов гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптатов костного мозга разработан алгоритм определения субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломы.

В результате проведенной работы обнаружены достоверные различия параметров экспрессии транскрипционного фактора Twist1 при иммуногистохимическом исследовании в плазматических клетках костного мозга контрольной группы и субстрате плазмочеточных новообразований. На основании полученных данных определен дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения.

Проведенное сопоставление параметров экспрессии белков Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмцитом позволило оценить диагностическое значение иммуногистохимического исследования транскрипционных факторов. На основании полученных результатов разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток, интенсивность и характер экспрессии, дополняющий и оптимизирующий алгоритм дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и солитарной плазмцитомы.

Результаты работы позволяют оптимизировать диагностику моноклональной гаммапатии неопределенного значения и проведение дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы с солитарной плазмцитомой с использованием диагностических критериев, учитывающих параметры экспрессии Twist1.

Обнаружена ассоциация высоких значений доли Twist1-позитивных клеток в субстрате множественной миеломы с группой стандартного риска по IMS/IMWG 2024, R-ISS I-II и I-II гистологической стадией.

Разработаны критерии высокой экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы при иммуногистохимическом исследовании. Высокая экспрессия p53 значимо ассоциирована с наличием делеции 17p13/TP53. Определена прогностическая значимость экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc в субстрате множественной миеломы: высокая экспрессия p53 ассоциирована с более низкими показателями общей выживаемости ($p < 0,0001$), c-Myc – с более низкими показателями бессобытийной выживаемости ($p = 0,0027$). В этой связи представляется целесообразным сочетанное проведение иммуногистохимического исследования с антителами к p53 и c-Myc для определения больных

множественной миеломой из группы высокого риска, дополнения существующих систем стратификации риска и оптимизации терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

1. Параметры экспрессии транскрипционного фактора Twist1 в субстрате плазмноклеточных новообразований и плазматических клетках контрольной группы достоверно различаются ($p < 0,05$). Определен дополнительный информативный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения – доля Twist1-положительных плазматических клеток $\geq 2,0\%$. Для дифференциальной диагностики ПБЛ и солитарной плазмцитомы разработан дополнительный информативный диагностический критерий ПБЛ на основе параметров экспрессии Twist1 (доля Twist1-положительных опухолевых клеток $\geq 3,0\%$; высокая интенсивность экспрессии; мономорфный характер экспрессии);

2. Высокие значения доли Twist1-положительных плазматических клеток ассоциированы с ММ стандартного риска по IMS/IMWG 2024 (медиана доли Twist1-положительных плазматических клеток ММ стандартного риска 4,1 % против 2,2% при ММ высокого риска; $p = 0,0047$);

3. В субстрате ПБЛ и плазмцитом не обнаружено достоверных различий доли MEF2B-положительных опухолевых клеток, интенсивности и характера экспрессии, что не позволяет использовать MEF2B в качестве дифференциально-диагностического маркера;

4. Разработаны критерии высокой экспрессии белков p53 (доля p53-положительных плазматических клеток в субстрате ММ $> 60,0\%$, умеренная/интенсивная экспрессия) и c-Myc (доля c-Myc-положительных плазматических клеток в субстрате ММ $\geq 45,0\%$). Определено, что высокая экспрессия p53 значимо ассоциирована с делецией 17p13/*TP53*. В группе больных ММ с высокой экспрессией p53 достоверно ниже показатели ОВ (на сроке 36 месяцев – 36,4% против 66,7%; $p < 0,0001$), в то время как у больных с высокой экспрессией c-Myc – более низкие показатели БСВ (на сроке 36 месяцев – 16,7% против 36,4%; $p = 0,0027$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты работы позволяют рекомендовать проведение гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга с последующим иммуногистохимическим исследованием с антителами к kappa, lambda для определения субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломы. При этом следует проводить подсчёт доли монотипичных плазматических клеток в «горячих точках» на большом увеличении ($\times 400$) в ≥ 5 полях зрения с расчетом среднего значения. Данная методика внедрена в диагностическую работу патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Предложенную методику дифференциальной диагностики моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломы с использованием полуколичественной оценки монотипичных плазматических клеток целесообразно внедрять в практику повседневной работы патологоанатомических отделений.

В сложных диагностических случаях в качестве дополнительного диагностического признака моноклональной гаммапатии неопределенного значения рекомендуется использовать значение доли Twist1-позитивных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции, равное 2,0% и более.

При дифференциальной диагностике плазмобластной лимфомы и солитарной плазмоцитомы рекомендуется применять дополнительный диагностический критерий, учитывающий долю Twist1-позитивных опухолевых клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции ($\geq 3,0\%$), наличие высокой интенсивности и мономорфного характера экспрессии. Алгоритм дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы внедрен в практику работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Высокая экспрессия p53 в субстрате множественной миеломы (доля p53-позитивных плазматических клеток $> 60,0\%$; умеренная/интенсивная экспрессия) значимо ассоциирована с более низкими показателями общей выживаемости ($p < 0,0001$). Высокая экспрессия c-Myc в субстрате множественной миеломы (доля c-Myc-позитивных плазматических клеток $\geq 45,0\%$) достоверно ассоциирована с более низкими показателями бессобытийной выживаемости ($p = 0,0027$). Рекомендуется проведение сочетанного иммуногистохимического исследования на материале трепанобиоптатов костного мозга с антителами к p53, c-Myc для определения больных множественной миеломой с неблагоприятным прогнозом и оптимизации тактики ведения пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AESOP – Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmocytoma, аденопатия и распространенное кожное пятно над плазмоцитомой
- АКТ – protein kinase B, протеинкиназа B
- АКТ2 – protein kinase B β , RAC-бета-серин/треонин-протеинкиназа
- ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase, киназа анапластической лимфомы
- AMP (АМФ) – adenosine monophosphate, аденозинмонофосфат
- Ang-1 – Angiopoietin-1, ангиопоэтин 1
- APRIL – A proliferation-inducing ligand, лиганд, индуцирующий пролиферацию
- AREG – amphiregulin, амфирегулин
- ARK5 – AMP related protein kinase 5, АМФ-зависимая протеинкиназа 5
- ARF – ADP ribosylation factor, фактор аденозиндифосфат-рибозилирования
- АТМ – ataxia telangiectasia mutated, мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок
- AUC – area under the ROC curve, площадь под кривой ROC
- BAFF – B-cell activating factor, фактор активации В-клеток
- BCL – B-cell lymphoma, белок В-клеточной лимфомы
- BCMA – B-cell maturation antigen, антиген созревания В-клеток
- Bmi-1 – B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1, поликомбовый белок 1 сайта интеграции вируса мышиноного лейкоза Молони, специфичного для В-клеток
- ВТК – Bruton tyrosine kinase, тирозинкиназа Брутона
- CAR-T — Chimeric Antigen Receptor T-cell, Т-клетки с химерным антигенным рецептором
- CCL2 – C-C motif chemokine ligand-2, лиганд хемокина-2, также MCP-1
- CCL3 – C-C motif chemokine ligand-3, лиганд хемокина-3, также MIP-1 α
- CCL5 – C-C motif chemokine ligand-5, лиганд хемокина-5, также RANTES
- CCL7 – C-C motif chemokine ligand 7, лиганд хемокина-7, также MCP-1
- CCL8 – C-C motif chemokine ligand 8, лиганд хемокина 8, также моноцит хемоаттрактантный белок 2 (MCP2)
- CCR1 – CC-motif chemokine receptor type 1, хемокиновый рецептор 1 типа, CD191
- CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки
- CDK – cyclin-dependent kinase, циклин-зависимая киназа
- СК2 – casein kinase 2, казеиновая киназа 2
- c-Мус – myelocytomatosis viral oncogene homolog; фактор транскрипции, гомолог вируса миелоцитоматоза

CoMMpass – clinical outcomes in multiple myeloma to personal assessment of genetic profile, клинические исходы при множественной миеломе для индивидуальной оценки генетического профиля

CPC – circulating clonal plasma cells, циркулирующие клональные плазматические клетки

CRAB – hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions, гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей

CXCL-8 – chemokine ligand-8, лиганд хемокина-8, также IL-8

CXCL10 – CXC-motif chemokine ligand type 10, лиганд хемокина-10 типа CXC, также IP-10

CXCL12 – CXC-motif chemokine ligand type 12, лиганд хемокина-12 типа CXC, также SDF-1

CXCR1 – α -рецептор интерлейкина-8 (interleukin 8 receptor alpha, CXC-motif chemokine receptor type 1), CD181

CXCR4 – рецептор фактора-1, продуцируемого стромальными клетками (CXC-motif chemokine receptor type 4), также фузин, CD184

DAG – diglyceride, диацилглицерин

DKK1 – Dickkopf1, Диккопф-1

DLX4 – distal-less homeobox 4, гомеобоксный белок дистальный-менее 4

DVL – Dishevelled, белок-компонент сигнальных путей Wnt

EBNA – Epstein-Barr virus nuclear antigen, ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр

EGF – epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста

EMC92 – EMC-92-Gene Signature, прогностическая система, основанная на профиле экспрессии 92 генов

EPHA2 – Ephrin type-A receptor 2, рецептор тирозинкиназы, член семейства рецепторов эфринов типа А 2

Erk – extracellular signal-regulated kinase, киназа, управляемая внеклеточным сигналом

ESR1 – estrogen receptor 1, ген, кодирующий рецептор эстрогена альфа (ER α)

E2F – семейство белков-факторов транскрипции

FBXL14 — F-box and leucine-rich repeat protein 14 белок семейства F-box из богатых лейцином повторов 14

FGF-2 – fibroblast growth factor-2, фактор роста фибробластов-2

FGFR3 – fibroblast growth factor receptor 3, рецептор фактора роста фибробластов 3

FISH – fluorescence in situ hybridization, флюоресцентная in situ гибридизация

FOXA1 – forkhead box A1/hepatocyte nuclear factor 3-alpha, белок А3 с раздвоенной головкой

FOXM1 – forkhead box M1, белок M1 с раздвоенной головкой

FZD – frizzled, семейство атипичных рецепторов, связанных с G-белком

GEP – gene expression profiling, профилирование экспрессии генов

GSK-3 β – glycogen synthase kinase 3 β , киназа гликогенсинтазы 3 β

G3BP2 – Ras GTPase-activating protein-binding protein 2, активирующий Ras-ГТФазу-связывающий белок 2

HER2 (HER2/neu) – human epidermal growth factor receptor 2, рецептор второго типа к человеческому эпидермальному фактору роста

HGF – hepatocyte growth factor, фактор роста гепатоцитов

HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1 subunit alpha, индуцируемый гипоксией фактор 1 α

HMG2 – high mobility group AT-hook 2, белок негистоновой хромосомной группы AT-крючок 2 с высокой подвижностью

IAC-50 – Iacobus-50, прогностическая модель на основе машинного обучения, предназначенная для оценки риска и выживаемости больных множественной миеломой

ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1, молекула межклеточной адгезии 1, также CD54

ICOS-L – inducible co-stimulator ligand, лиганд индуцируемого Т-клеточного костимулятора

IFN – interferon, интерферон

Ig – immunoglobulin, иммуноглобулин

IGF-1 – insulin-like growth factor 1, инсулиноподобный фактор роста 1

IKK – I κ B kinase, киназный комплекс I κ B

I κ B – inhibitor- κ B, ингибитор NF- κ B

IL – interleukin, интерлейкин

IMS – The International Myeloma Society, Международное общество по изучению множественной миеломы

IMWG – International Myeloma Working Group, Международная Рабочая группа по изучению множественной миеломы

IRE1 α – inositol requiring enzyme 1 α , инозитол-требующий фермент 1 α

IRS – insulin receptor substrate, субстрат рецептора инсулина

ISS – International Staging System, Международная система стадирования

JAK – Janus kinase, янус-киназы

JNK – Jun N-terminal Kinase, c-Jun-N-терминальные киназы

KRT18 – Keratin 18, ген, кодирующий цитокератин 18

LMP – latent membrane protein, латентный мембранный белок

LOH – loss of heterozygosity, потеря гетерозиготности

LRP5/6 – low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, белки, связанные с рецептором липопротеинов низкой плотности

LYN — Src family tyrosine kinase, нерецепторная тирозин-протеинкиназа семейства SRC

MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы

MASS – myeloma advanced staging system, усовершенствованная система стадирования миеломы

MDM2 – mouse double minute 2 homolog, убиквитин-протеинлигаза E3, негативный регулятор белка p53

MEF2B – myocyte enhancer factor 2B, фактор усиления миоцитов 2B

MHC-II – major histocompatibility complex class II, основной комплекс гистосовместимости класса II

MIP1 α – macrophage inflammatory protein 1 α , воспалительный белок макрофагов 1 α

MKK – mitogen-activated protein kinase kinase, киназы MAP-киназы

MMP – matrix metalloproteinase, матриксные металлопротеиназы

mSMART – Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy, модифицированная стратификация больных с впервые выявленной множественной миеломой и риск-адаптированной терапии клиники Mayo

MSX2 – Msh Homeobox 2, гомеобоксный белок Msh 2

mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих

MYD88 – myeloid differentiation factor 88, фактор миелоидной дифференцировки 88

NFAT – nuclear factor of activated T-cells, ядерный фактор активированных T-клеток

NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор каппа-В

NLS – nuclear localization signals, сигналы ядерной локализации

NSD2 – Nuclear Receptor SET Domain-Containing 2, ядерный рецептор, содержащий 2 домен SET

NuRD – Nucleosome Remodeling and Deacetylase, комплекс белков, обладающих АТФ-зависимым ремоделированием хроматина и активностью гистондеацетилазы

PAX5 – paired box 5 (BSAP, активаторный белок, специфичный для линии В-клеток), транскрипционный фактор парный бокс 5

PCAF – P300/CBP- associated factor, гистонацетилтрансфераза, фактор, связанный с P300/CBP

PDGFR α – platelet-derived growth factor receptor alpha, рецептор фактора роста тромбоцитов альфа

PD-1 – programmed cell death 1, рецептор запрограммированной клеточной гибели 1

- PD-L1 – programmed cell death 1 ligand, лиганд запрограммированной клеточной гибели 1
- PEA3 – активатор энхансера полиомы 3
- PI3-киназа – фосфоинозитид-3-киназа
- PKC – protein kinase C, протеинкиназа C
- POEMS – Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin disorder, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражение кожи
- pRB – protein RB, белок ретинобластомы
- p15 – ингибитор циклинзависимой киназы 2B (CDKN2B)
- p16 – ингибитор циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A)
- p21 – ингибитор циклинзависимой киназы 1
- p27 – ингибитор циклин-зависимой киназы 1B (CDKN1B)
- p38 – белок, специфично связывающий цитокины
- p53 – связанный с трансформацией белок 53
- RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma, быстроразвивающаяся фибросаркома, серин-треониновая киназа
- Ras* – retrovirus associated DNA sequences, последовательности ДНК, ассоциированные с ретровирусом
- RAS – семейство белков, кодируемые генами *Ras*
- Rb – retinoblastoma, белок ретинобластомы
- R-ISS – Revised International Staging System, Пересмотренная Международная система Стадирования
- R2-ISS – Second Revision of the International Staging System, второй пересмотр Международной системы стадирования
- RUNX2 – Runt-related transcription factor 2, ген, кодирующий транскрипционный фактор, связанный с дифференцировкой остеобластов
- SKY92 – прогностическая система, основанная на профиле экспрессии 92 генов, разработанная SkylineDx
- SNAI2 (SLUG) – snail family transcriptional repressor 2, транскрипционный репрессор семейства snail 2
- SRC – nuclear receptor coactivator/steroid receptor coactivator, коактиватор ядерного рецептора
- STAT – signal transducer and activator of transcription, преобразователь сигнала и активатор транскрипции
- TAK1 – TGF- β -activated kinase 1, TGF- β -активированная киназа 1

TCF – T-cell factor, фактор транскрипции

TIP60 — HIV-1 Tat interactive protein, 60 kD, мультифункциональный фермент, комплекс лизинацетилтрансферазы, катализатор ацетилирования гистоновых и негистоновых белков

TGF- β – transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета

TLR – Toll-like receptors, Toll-подобные рецепторы

TP53 – tumor protein p53, ген-супрессор опухолей, регулирующий клеточный цикл и апоптоз

TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6, фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей

UAMS GEP70 – University of Arkansas for Medical Sciences, gene expression profiling, диагностический тест, разработанный Университетом медицинских наук Арканзаса для оценки экспрессии 70 генов в клетках множественной миеломы методом профилирования экспрессии генов

Usp51 – ubiquitin specific peptidase 51, убиквитинспецифическая пептидаза

VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, CD106

VIM – vimentin, виментин

VLA-4 – very late antigen 4, очень поздний антиген-4

VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

XBP1 – X-box binding protein 1, X-бокс связывающий белок 1

YB-1 – Y-box binding protein 1, Y-бокс-связывающий белок 1

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БСВ – бессобытийная выживаемость

БПВ – выживаемость без прогрессирования

ВДП – время до прогрессирования

ВДХТ — высокодозная химиотерапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВЭБ – EBV, вирус Эпштейна–Барр

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГСК — гемопоэтические стволовые клетки

ГМП – бипотентные гранулоцитарно-макрофагальные предшественники

Д-ГСК – CD34–долгоживущие гемопоэтические стволовые клетки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимия

ИИКТ – ингибирование иммунных контрольных точек

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

К-ГСК – CD34+ короткоживущие гемопоэтические стволовые клетки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛД-ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, прекоммитированные к лимфоидному направлению дифференцировки

ЛИС – лабораторная информационная система

Л-КМ – лимфоциты, инфильтрирующие костный мозг

ЛЛТ – локальная лучевая терапия

ЛПМП – лимфоид-праймированные мультипотентные предшественники

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения

МД-ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, прекоммитированные к миелоидному направлению дифференцировки

МИС – медицинская информационная система

микроРНК (miRNA) – micro ribonucleic acid, малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

ММ – множественная миелома

МПП – мультипотентные клетки-предшественницы

М-протеин – моноклональный протеин

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСК-КМ – мезенхимальные стромальные клетки костного мозга

МЭП – мегакариоцитарно-эритроцитарные предшественники

ОАМ – опухолеассоциированные макрофаги

ОВ – общая выживаемость

ОЛП – общие лимфоидные предшественники

ОМП – общие миелоидные предшественники

ОПП – острое почечное повреждение

ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПБЛ – плазмобластная лимфома

П-ГСК – промежуточные гемопоэтические стволовые клетки

ПКЛ – плазмоклеточный лейкоз

ПН – плазмноклеточные новообразования

ПО – полный ответ

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФП – радиофармпрепарат

Синдекан-1 – syndecan-1, мембранный белок, протеогликан семейства синдеканов, продукт гена человека SDC1, также CD138

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛЦ – свободные легкие цепи

СОД – суммарная очаговая доза

сПО – строгий полный ответ

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦФ – циклофосфамид

ЧО – частичный ответ

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

Схемы лечения

СНОР – доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон

Dara-VMP – даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон

Dara-VRD – даратумумаб, бортезомиб, леналидомид и дексаметазон

ЕРОСН – этопозид, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон

mNHL-BFM-90: блок А – ифосфамид, метотрексат, винкристин, доксорубин, цитарабин, этопозид, дексаметазон; блок В – метотрексат, винкристин, доксорубин, циклофосфамид, дексаметазон

Rd – леналидомид, дексаметазон

VCD – бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон

VD – бортезомиб, дексаметазон

VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон

VRD – бортезомиб, леналидомид, дексаметазон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma current treatment algorithms. / S.V. Rajkumar, S. Kumar. // *Blood Cancer Journal*. – 2020 – Vol. 10. – №9 – P.94. – DOI:10.1038/s41408-020-00359-2.
2. Гапонова, А.В. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии. / А.В. Гапонова, С. Родин, А.А. Мазина, П.В. Волчков // *Acta Naturae*. – 2020 – Т. 12– №3 – С.4-23. – DOI:10.32607/actanaturae.11010.
3. Molecular mechanisms of TWIST1- regulated transcription in EMT and cancer metastasis / X. Yu, T. He, Z. Tong [et al.]. // *EMBO reports*. – 2023. – Vol. 24. – №. 11. – P. e56902. – DOI: 10.15252/embr.202356902.
4. Khales, S. A. TWIST1 activates cancer stem cell marker genes to promote epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis in esophageal squamous cell carcinoma / S. A. Khales, S. Mozaffari-Jovin, D. Geerts, M.R. Abbaszadegan // *BMC cancer*. – 2022. – Vol. 22. – №. 1. – P. 1272. – DOI: 10.1186/s12885-022-10252-9.
5. Croset, M. TWIST1 expression in breast cancer cells facilitates bone metastasis formation / M. Croset, D. Goehrig, A. Frackowiak [et al.]. // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2014. – Т. 29. – №. 8. – PP. 1886-1899. – DOI: 10.1002/jbmr.2215.
6. Elucidated tumorigenic role of MAML1 and TWIST1 in gastric cancer is associated with *Helicobacter pylori* infection / A.A. Hamidi, M.M. Forghanifard, M. Gholamin [et al.]. // *Microbial Pathogenesis*. – 2022. – Vol. 162. – P. 105304. – DOI:10.1016/j.micpath.2021.105304.
7. Twist1 is up-regulated in gastric cancer-associated fibroblasts with poor clinical outcomes / C.O. Sung, K.W. Lee, S. Han [et al.]. // *The American journal of pathology*. – 2011. – Vol.179. – №. 4. – PP. 1827-1838. – DOI:10.1016/j.ajpath.2011.06.032.
8. Rab31 promotes metastasis and cisplatin resistance in stomach adenocarcinoma through Twist1-mediated EMT / K. Chen, J. Xu, Y.L. Tong [et al.]. // *Cell Death & Disease*. – 2023. – Vol. 14. – №. 2. – P. 115. – DOI: 10.1038/s41419-023-05596-4.
9. Targeting TWIST 1 through loss of function inhibits tumorigenicity of human glioblastoma / A.M. Mikheev, S.A. Mikheeva, L.J. Severs [et al.]. // *Molecular oncology*. – 2018. – Vol. 12. – №. 7. – PP. 1188-1202. – DOI: 10.1002/1878-0261.12320.
10. Jia, C. Expression levels of TWIST1 are associated with the clinicopathological stage of B-cell non-Hodgkin lymphoma / C. Jia, L. Liang, L. Zhao, J. Bai // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2014. – Vol. 8. – №. 5. – PP. 1489-1493. – DOI: 10.3892/etm.2014.1962.
11. Twist and Zeb1 expression identify mycosis fungoides patients with low risk of disease progression. / M.J. Häyrynen, P.M. Uotila, H. Sahi [et al.]. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 34. – PP. e95-e98. – DOI:10.1111/jdv.16009.

12. TOX, TWIST1, STAT4, and SATB1 protein expressions in early-stage mycosis fungoides / S. Örneк, S. Ozekinci, T. Ipin [et al.]. //Journal of Cutaneous Pathology. – 2024. – Vol. 51. – №. 3. – PP. 232-238. – DOI:10.1111/cup.14557.
13. Clonal MDS/AML cells with enhanced TWIST1 expression reprogram the differentiation of bone marrow MSCs / H. Li, Y. Wang, F. Yang [et al.]. //Redox Biology. – 2023. – Vol. 67. – PP. 102900. – DOI:10.1016/j.redox.2023.102900.
14. High nuclear expression of Twist1 in the skeletal extramedullary disease of myeloma patients predicts inferior survival / J.Z. Yang, W.G. Lian, L. X. Sun [et al.]. //Pathology-Research and Practice. – 2016. – Vol. 212. – №. 3. – PP. 210-216. – DOI:10.1016/j.prp.2015.12.011.
15. Twist-1 is upregulated by NSD2 and contributes to tumour dissemination and an epithelial-mesenchymal transition-like gene expression signature in t (4; 14)-positive multiple myeloma / C.M. Cheong, K.M. Mrozik, D.R. Hewett [et al.]. //Cancer letters. – 2020. – Vol. 475. – PP. 99-108. – DOI: 10.1016/j.canlet.2020.01.040.
16. NSD2 dimethylation at H3K36 promotes lung adenocarcinoma pathogenesis / D. Sengupta, L. Zeng, Y. Li [et al.] //Molecular cell. – 2021. – Vol. 81. – №. 21. – PP. 4481-4492. e9. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.034.
17. NSD2 overexpression drives clustered chromatin and transcriptional changes in a subset of insulated domains / P. Lhoumaud, S. Badri, J. Rodriguez-Hernaez [et al.] //Nature communications. – 2019. – Vol. 10. – №. 1. – PP. 4843. DOI: 10.1038/s41467-019-12811-4
18. MEF2B instructs germinal center development and acts as an oncogene in B cell lymphomagenesis / P. Brescia, C. Schneider, A.B. Holmes [et al.]. //Cancer cell. – 2018. – Vol. 34. – №. 3. – PP. 453-465. e9. – DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.006.
19. Pattern of MEF2B expression in lymphoid tissues and in malignant lymphomas / D. Krenács, Z. Borbényi, J. Bedekovics [et al.]. //Virchows Archiv. – 2015. – Vol. 467. – №. 3. – PP. 345-355. – DOI: 10.1007/s00428-015-1796-6.
20. Клинические рекомендации: Множественная миелома / Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, И. Г. Рехтина [и др.]. // Москва. – 2024.
21. De Novellis, D. High-Risk Genetic Multiple Myeloma: From Molecular Classification to Innovative Treatment with Monoclonal Antibodies and T-Cell Redirecting Therapies / D. De Novellis, P. Scala, V. Giudice, C. Selleri //Cells. – 2025. – Vol. 14. – №. 11. – P. 776. – DOI: 10.3390/cells14110776.
22. Chang, H. Aberrant nuclear p53 protein expression detected by immunohistochemistry is associated with hemizygous P53 deletion and poor survival for multiple myeloma / H. Chang, J. Yeung, C. Qi, W. Xu //British journal of haematology. – 2007. – Vol. 138. – №. 3. – PP. 324-329. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06649.x.

23. Yeung, J. Genomic aberrations and immunohistochemical markers as prognostic indicators in multiple myeloma / J. Yeung, H. Chang // *Journal of clinical pathology*. – 2008. – Vol. 61. – №. 7. – PP. 832-836. – DOI: 10.1136/jcp.2007.049585.
24. MYC translocation is a valuable marker for the development and relapse of extramedullary disease in multiple myeloma / Y. Song, J. Du, X. Jin [et al.]. // *European Journal of Haematology*. – 2024. – Vol. 113. – №. 6. – PP. 824-832. – DOI: 10.1111/ejh.14296.
25. Testa, U. Plasma cell neoplasms with spreading in the blood and tissues: extramedullary myeloma disease, a rare aggressive form of multiple myeloma (first of two parts) / U. Testa, G. Leone // *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. – 2025. – Vol. 17. – №. 1. – P. e2025005. – DOI: 10.4084/MJHID.2025.005.
26. Cristóbal-Vargas, S. MYC alterations in multiple myeloma: Genetic insights and prognostic impact / S. Cristóbal-Vargas, M. Cuadrado, N.C. Gutiérrez // *Neoplasia*. – 2025. – Vol. 66. – P. 101177. – DOI: 10.1016/j.neo.2025.101177.
27. Molecular cytogenetic analysis of chromosome 8 aberrations in patients with multiple myeloma examined in 2 different stages, at diagnosis and at progression/relapse / M. Mlynarcikova, J. Balcarikova, P. Mickova [et al.]. // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2016. – Vol. 16. – №. 6. – PP. 358-365. – DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.038.
28. Myc protein overexpression is a feature of progression and adverse prognosis in multiple myeloma / H. E. H. Møller, B. S. Preiss, P. Pedersen [et al.] // *European journal of haematology*. – 2018. – Vol. 101. – №. 5. – PP. 585-590. DOI: 10.1111/ejh.13141.
29. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma / J.S. Ahn, R. Okal, J.A. Vos [et al.]. // *Journal of clinical pathology*. – 2017. – Vol. 70. – №. 9. – PP. 775-780. – DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204294.
30. Chen, B. J. Lymphoid neoplasms with plasmablastic differentiation: a comprehensive review and diagnostic approaches / B. J. Chen, S. S. Chuang // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2020. – Vol. 27. – №. 2. – PP. 61-74. – DOI: 10.1097/PAP.0000000000000253.
31. Heterogeneity in the diagnosis of plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma, and plasmablastic neoplasm: a scoping review / H. Mori, M. Fukatsu, H. Ohkawara [et al.]. // *International Journal of Hematology*. – 2021. – Vol. 114. – №. 6. – PP. 639-652. – DOI: 10.1007/s12185-021-03211-w.
32. MYC protein expression is detected in plasma cell myeloma but not in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) / R. Xiao, J. Cerny, K. Devitt [et al.]. // *The American journal of surgical pathology*. – 2014. – Vol. 38. – №. 6. – PP. 776-783. – DOI: 10.1097/PAS.0000000000000213.

33. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas / K.M. Chisholm, C.D. Bangs, C.E. Bacchi [et al.]. // *The American journal of surgical pathology*. – 2015. – Vol. 39. – №. 3. – PP. 294-303. – DOI: 10.1097/PAS.0000000000000365.
34. Overexpression of c-myc is associated with adverse clinical features and worse overall survival in multiple myeloma / A.G. Szabo, A.O. Gang, M.Ø. Pedersen [et al.]. // *Leukemia & lymphoma*. – 2016. – Vol. 57. – №. 11. – PP. 2526-2534. – DOI: 10.1080/10428194.2016.1187275.
35. Clinical and biological implications of MYC activation: a common difference between MGUS and newly diagnosed multiple myeloma / W.J. Chng, G.F. Huang, T.H. Chung [et al.]. // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – №. 6. – PP. 1026-1035. – DOI: 10.1038/leu.2011.53.
36. Plasmacytoma in patients with multiple myeloma: morphology and immunohistochemistry / M.V. Firsova, L.P. Mendeleeva, A.M. Kovrigina [et al.]. // *BMC cancer*. – 2020. – Vol. 20. – №. 1. – P. 346. – DOI: 10.1186/s12885-020-06870-w.
37. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмцитомой / М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, А.М. Ковригина [и др.]. // *Онкогематология*. – 2018. – Т.13. – №.2. – С.73-81. – DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81.
38. Эффективность индукционной терапии у первичных больных множественной миеломой в зависимости от уровня экспрессии гена с-MYC в дебюте заболевания / М.В. Нарейко, Л.П. Менделеева, В.Л. Сурин [и др.]. // *Гематология и трансфузиология*. – 2016. – Т. 61. – №.1. – С.10-16. – DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-10-16.
39. Does immunohistochemical staining predict mobilization success in multiple myeloma patients? / F.K. Karadag, M. Aysin, N. Soyer [et al.]. // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2024. – Vol. 63. – №. 6. – P. 104004. – DOI: 10.1016/j.transci.2024.104004.
40. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. // *International Agency for Research on Cancer*: [сайт]. – 2024. URL: <https://publications.iarc.who.int/637/> - Текст: электронный.
41. The International Consensus Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms. / D.A. Arber, M. Borowitz, J. Cook [et al.]. – Wolters Kluwer. – 2025. – First Edition. – ISBN-10: 1975222598; ISBN-13: 978-1975222598.
42. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee / E. Campo, E.S. Jaffe, J.R. Cook [et al.]. // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2022. – Vol. 140. – №. 11. – PP. 1229-1253. – DOI: 10.1182/blood.2022015851.

43. Fend, F. Plasma cell neoplasms and related entities—evolution in diagnosis and classification / F. Fend, A. Dogan, J.R. Cook // *Virchows Archiv.* – 2023. – Vol. 482. – №. 1. – PP. 163-177. – DOI: 10.1007/s00428-022-03431-3.
44. Ribatti, D. A historical perspective on milestones in multiple myeloma research / D. Ribatti // *European journal of haematology.* – 2018. – Vol. 100. – №. 3. – PP. 221-228. – DOI: 10.1111/ejh.13003.
45. Kyle, R. A. History of multiple myeloma / R. A. Kyle, D. P. Steensma // *Multiple myeloma.* – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011. – PP. 3-23. – DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_1.
46. Kyle, R. A. ASH 50th anniversary review / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – №. 6. – PP. 2962-2972. – DOI: 10.1182/blood-2007-10-078022.
47. Миеломная болезнь [Текст]: (Плазмноклеточный парапротеинем. ретикулоз) / Г. А. Алексеев, Н. Е. Андреева // Академия медицинских наук СССР. – М. : Медицина, 1966. – С. 7-18.
48. Ribatti, D. The discovery of plasma cells: an historical note / D. Ribatti // *Immunology letters.* – 2017. – Vol. 188. – PP. 64-67. – DOI: 10.1016/j.imlet.2017.06.006.
49. Ahlstrom, J. Patient and Physician Perspectives on Multiple Myeloma Data Presented at ASCO and EHA 2025: A Podcast. / J. Ahlstrom, L.J Costa // *Oncology and therapy.* – Epub ahead of print. – PMID: 41123867.P – DOI:10.1007/s40487-025-00389-5
50. Краевский, Н.А. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов / Н. А. Краевский // *Акад. мед. наук СССР.* — М. : Медицина, 1965. — 420 с. ил.; 22.
51. Kyle, R. A. Smoldering multiple myeloma / R. A. Kyle, P.R. Greipp // *N Engl. J.* – 1980. DOI: 10.1056/NEJM198006123022405.
52. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management / S. V. Rajkumar // *American journal of hematology.* – 2022. – Vol. 97. – №. 8. – PP. 1086-1107. – DOI: 10.1002/ajh.26590.
53. NCCN Guidelines on Multiple Myeloma, Version 3.2026 /NCCN// 2025.
54. Kreiniz, N. Understanding high-risk smoldering multiple myeloma / N. Kreiniz, M. A. Gertz // *Leukemia & Lymphoma.* – 2023. – Vol. 64. – №. 8. – PP. 1361-1372. – DOI: 10.1080/10428194.2023.2216818.
55. Anaplastic myeloma with massive extramedullar involvement: Report of two cases / K. Foucar, M. Raber, E. Foucar [et al.]. // *Cancer.* – 1983. – Vol. 51. – №. 1. – PP. 166-174. – DOI: 10.1002/1097-0142(19830101)51:1<166::aid-cnrcr2820510132>3.0.co;2-7.

56. Differential diagnosis of aggressive neoplasms with plasmablastic and late post-follicular differentiation / G.D. Leopold, S. Dotlić, A.J. Mahdi [et al.]. //Diagnostic Histopathology. – 2020. – Vol. 26. – №. 9. – PP. 421-439. – DOI: 10.1016/j.mpdhp.2020.07.001.
57. Anaplastic multiple myeloma: case series and literature review / J. Wu, E. Chu, C.C. Chase [et al.]. //Asploro journal of biomedical and clinical case reports. – 2022. – Vol. 5. – №. 1. – P. 1. – DOI: 10.36502/2022/asjbccr.6255.
58. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – илл. – 178 с. ISBN 978-5-85502-311-4.
59. Multiple myeloma and related disorders / G. Gahrton, B. G. M. Durie, D. M. Samson (editors) – London, UK. : Arnold, 2004. – DOI: 10.1201/b13347.
60. Drug resistance in multiple myeloma: soldiers and weapons in the bone marrow niche / A.G. Solimando, E. Malerba, P. Leone [et al.]. //Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 973836. – DOI: 10.3389/fonc.2022.973836.
61. Грачев, А. Е. Плазмоклеточная лейкемия—новые возможности терапии / А. Е. Грачев, И. М. Накастоев, В. В. Рыжко //Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57. – №. Приложение. – С. 103.
62. Heider, M. Multiple myeloma: molecular pathogenesis and disease evolution / M. Heider, K. Nickel, M. Högner, F. Bassermann // Oncology Research and Treatment. – 2021. – Vol. 44. – №. 12. – PP. 672-681. – DOI: 10.1159/000520312.
63. Шевелева, О. Н. Гемопоэтическая стволовая клетка и начальные стадии гемопоэза: методы исследований и современные представления / О. Н. Шевелева, И. В. Лядова // Онтогенез. – 2022. – Т. 53. – № 6. – С. 419-436. – DOI: 10.31857/S0475145022060076.
64. Cheng, H. New paradigms on hematopoietic stem cell differentiation / H. Cheng, Z. Zheng, T. Cheng //Protein & cell. – 2020. – Vol. 11. – №. 1. – PP. 34-44. – DOI:10.1007/s13238-019-0633-0.
65. Zhang, B. Twist1 as a pivotal regulator of hematopoietic stem cell fate / B. Zhang //Blood Science. – 2021. – Vol. 3. – №. 3. – PP. 96-97. – DOI: 10.1097/BS9.0000000000000079
66. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А. А. Лушова, Э. А. Жеремян, Е. А. Астахова [и др.]. //Иммунология. – 2019. – Т. 40. – №. 6. – С. 63-76.
67. Epigenetic crosstalk between malignant plasma cells and the tumour microenvironment in multiple myeloma / A. Allegra, M. Casciaro, P. Varone [et al.]. //Cancers. – 2022. – Vol. 14. – №. 11. – P. 2597. – DOI: 10.3390/cancers14112597.
68. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I / С. С. Бессмельцев //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6. – №. 3. – С. 237-257.

69. Bolomsky, A. Pathogenic signaling in multiple myeloma / A. Bolomsky, R. M. Young // *Seminars in oncology*. – WB Saunders, 2022. – Vol. 49. – №. 1. – PP. 27-40. – DOI: 10.1053/j.seminoncol.2022.01.005.
70. Pathogenesis and treatment of myeloma-related bone disease / Y.C. Gau, T.J. Yeh, C.M. Hsu [et al.]. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – №. 6. – P. 3112. – DOI:10.3390/ijms23063112
71. Hervás-Salcedo, R. A journey through the inter-cellular interactions in the bone marrow in multiple myeloma: Implications for the next generation of treatments / R. Hervás-Salcedo, B. Martín-Antonio // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – №. 15. – P. 3796. – DOI: 10.3390/cancers14153796.
72. Iannozzi, N. T. Deciphering the bone marrow microenvironment's role in multiple myeloma immunotherapy resistance / N. T. Iannozzi, N. Giuliani, P. Storti // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1613265. – DOI: 10.3389/fimmu.2025.1613265.
73. García-Ortiz, A. The Role of Tumor Microenvironment in Multiple Myeloma Development and Progression / A. García-Ortiz, Y. Rodríguez-García, J. Encinas // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – №. 2. – P. 217. DOI: 10.3390/cancers13020217.
74. Zeissig, M. N. Tumour dissemination in multiple myeloma disease progression and relapse: a potential therapeutic target in high-risk myeloma/ M. N. Zeissig, A. C. W. Zannettino, K. Vandyke // *Cancers*. – 2020. – T. 12. – №. 12. – C. 3643. – DOI: 10.3390/cancers12123643.
75. Wylie, C. Extracellular vesicles in multiple myeloma: pathogenesis and therapeutic application / C. Wylie, R. Rowan, D. Malinova, L. Crawford // *The FEBS Journal*. – 2025. – Vol. 292 – №19 – PP. 4979-4991. – DOI: 10.1111/febs.70093.
76. Pathogenesis and treatment of multiple myeloma / P. Yang, Y. Qu, M. Wang [et al.]. // *MedComm*. – 2022. – Vol. 3. – №. 2. – P. e146. – DOI: 10.1002/mco2.146.
77. Samart, P. A novel E-cadherin/SOX9 axis regulates cancer stem cells in multiple myeloma by activating Akt and MAPK pathways / P. Samart, Y. Rojanasakul, S. Issaragrisil, A. Luanpitpong // *Experimental hematology & oncology*. – 2022. – Vol. 11. – №. 1. – P. 41. – DOI: 10.1186/s40164-022-00294-x.
78. Bashiri, H. Autophagy: a potential therapeutic target to tackle drug resistance in multiple myeloma / H. Bashiri, H. Tabatabaieian. // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24. – №. 7. – P. 6019. – DOI: 10.3390/ijms24076019.
79. Ogiya, D. The JAK-STAT pathway regulates CD38 on myeloma cells in the bone marrow microenvironment: therapeutic implications / D. Ogiya // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2020. – Vol. 136. – №. 20. – PP. 2334-2345. – DOI: 10.1182/blood.2019004332.
80. Cheong, C. M. The Role of TWIST1 in Multiple Myeloma : Research by Publication. – University of Adelaide, Adelaide Medical School, 2016. – DOI: 10.4225/55/59a79260fe6aa.

81. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg //cell. – 2011. – Vol. 144. – №. 5. – PP. 646-674. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
82. TWIST1 upregulation affects E-cadherin expression in brain metastases / P. Brlek, A. Bukovac, A. Kafka, N. Pećina-Šlaus [et al.]. //Clinical and Translational Oncology. – 2021. – Vol. 23. – №. 6. – PP. 1085-1095. – DOI: 10.1007/s12094-020-02496-3.
83. Lin, W. H. Cadherins and catenins in cancer: connecting cancer pathways and tumor microenvironment / W.H. Lin, L.M. Cooper, P.Z. Anastasiadis //Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2023. – Vol. 11. – PP. 1137013. – DOI: 10.3389/fcell.2023.1137013.
84. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмоцитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение / М. В. Фирсова, Н. В. Рисинская, М. В. Соловьев [и др.]. //Онкогематология. – 2022. – Т. 17. – №. 4. – С. 67-80.
85. Fujino, M. The histopathology of myeloma in the bone marrow / M. Fujino //Journal of clinical and experimental hematopathology. – 2018. – Vol. 58. – №. 2. – PP. 61-67. – DOI: 10.3960/jslrt.18014.
86. Histologic classification and staging of multiple myeloma: a retrospective and prospective study of 674 cases / R. Bartl, B. Frisch, A. Fateh-Moghadam [et al.]. //American journal of clinical pathology. – 1987. – Vol. 87. – №. 3. – PP. 342-355. – DOI: 10.1093/ajcp/87.3.342.
87. Engelhardt, M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible / M. Engelhardt, K.M. Kortüm, H. Goldschmidt, M. Merz //Haematologica. – 2024. – Vol. 109. – №. 8. – P. 2420. – DOI: 10.3324/haematol.2023.283058.
88. Hagen, P. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions / P. Hagen, J. Zhang, K. Barton //Blood cancer journal. – 2022. – Vol. 12. – №. 5. – P. 83. – DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5.
89. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project / M. D'Agostino, D.A. Cairns, J.J. Lahuerta [et al.]. //Journal of clinical oncology. – 2022. – Vol. 40. – №. 29. – PP. 3406-3418. – DOI: 10.1200/JCO.21.02614.
90. Current main topics in multiple myeloma / S. Morè, L. Corvatta, V.M. Manieri [et al.]. //Cancers. – 2023. – Vol. 15. – №. 8. – P. 2203. – DOI: 10.3390/cancers15082203.
91. Zanwar, S. Current risk stratification and staging of multiple myeloma and related clonal plasma cell disorders: MULTIPLE MYELOMA, GAMMOPATHIES / S. Zanwar, S. V. Rajkumar //Leukemia. – 2025. – PP. 1-8. – DOI: 10.1038/s41375-025-02654-y.
92. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection / H. Delecluse, I. Anagnostopoulos, F.E. Dallenbach [et al.]. //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 1997. – Vol. 89. – №. 4. – PP. 1413-1420.

93. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications / E. Campo, S.H. Swerdlow, N.L. Harris [et al.]. //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2011. – Vol. 117. – №. 19. – PP. 5019-5032. – DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.

94. Chan, J. K. C. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future / J. K. C. Chan //Hematological oncology. – 2001. – Vol. 19. – №. 4. – PP. 129-150. – DOI: 10.1002/hon.660.

95. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group / E. Tchernonog, P. Faurie, P. Coppo [et al.]. //Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28. – №. 4. – PP. 843-848. – DOI: 10.1093/annonc/mdw684.

96. Plasmablastic lymphoma: An update / J. Bailly, N. Jenkins, D. Chetty [et al.]. //International Journal of Laboratory Hematology. – 2022. – Vol. 44. – PP. 54-63. – DOI:10.1111/ijlh.13863.

97. NCCN Guidelines on B-Cell Lymphomas, Version 3.2025 /NCCN// 2025.

98. Outcomes of patients with limited- stage plasmablastic lymphoma: a multi- institutional retrospective study/ B.T. Hess, A. Giri, Y. Park, [et al.]. //American journal of hematology. – 2023. – Vol. 98. – №. 2. – PP. 300-308. – DOI: 10.1002/ajh.26784.

99. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma / F. Frontzek, A.M. Staiger, M. Zapukhlyak [et al.]. //Nature communications. – 2021. – Vol. 12. – №. 1. – P. 5183. –DOI: 10.1038/s41467-021-25405-w.

100. Integrative genomic and transcriptomic analysis in plasmablastic lymphoma identifies disruption of key regulatory pathways / H. M. Witte, A. Künstner, N. Hertel [et al.]. // Blood Advances. – 2022. – Vol. 6. – №. 2. – PP. 637-651. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005486.

101. Плазмобластная лимфома с первичным поражением костного мозга у пациента с ВИЧ-отрицательным статусом: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение / М. В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина [и др.]. //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. 4. – С. 356-364.

102. Castillo, J. J. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma / J. J. Castillo, M. Bibas, R.N. Miranda //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2015. – Vol. 125. – №. 15. – PP. 2323-2330. – DOI: 10.1182/blood-2014-10-567479

103. Sukswai, N. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update / N. Sukswai, K. Lyapichev, J.D. Khoury, L.J. Medeiros //Pathology. – 2020. – Vol. 52. – №. 1. – PP. 53-67. – DOI: 10.1016/j.pathol.2019.08.013.

104. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты российского многоцентрового ретроспективного исследования / М.О. Попова, И.В. Цыганков, Я.В. Гудожникова [и др.]. //Клиническая онкогематология. Фундаментальные

исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 28-41. – DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-28-41.

105. Клинические рекомендации: Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов с-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома / Е. Н. Паровичникова, И. В. Поддубная, Н. А. Фалалеева [и др.]. // Москва. – 2024.

106. Tseng, J. C. A twist tale of cancer metastasis and tumor angiogenesis / J. C. Tseng, H. F. Chen, K. J. Wu //Histology and histopathology: cellular and molecular biology. – 2015. – Vol. 30. – №. 11. – PP. 1283-1294. – DOI: 10.14670/HH-11-638.

107. Qin, Q. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms / Q. Qin, Y. Xu, T. He, C. Qin, J. Xu //Cell research. – 2012. – Vol. 22. – №. 1. – PP. 90-106. – DOI: 10.1038/cr.2011.144.

108. TWIST1 interacts with β/δ -catenins during neural tube development and regulates fate transition in cranial neural crest cells / J.W. Bertol, S. Johnston, R. Ahmed [et al.]. //Development. – 2022. – Vol. 149. – №. 15. – P. dev200068. – DOI: 10.1242/dev.200068.

109. Zhao, Z. Multiple biological functions of Twist1 in various cancers / Z. Zhao, M.A. Rahman, Z.G. Chen, D.M. Shin //Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – №. 12. – P. 20380. – DOI: 10.18632/oncotarget.14608.

110. Ning, X. Emerging role of Twist1 in fibrotic diseases / X. Ning, K. Zhang, Q. Wu, M. Liu, S. Sun //Journal of cellular and molecular medicine. – 2018. – Vol. 22. – №. 3. – PP. 1383-1391. – DOI: 10.1111/jcmm.13465.

111. Twist as a new prognostic marker in hematological malignancies / F. Norozi, A. Ahmadzadeh, M. Shahjehani [et al.]. //Clinical and translational oncology. – 2016. – Vol. 18. – №. 2. – PP. 113-124. – DOI: 10.1007/s12094-015-1357-0.

112. Wang, T. Twist1 as a target for prevention of cutaneous squamous cell carcinoma / T. Wang, O. Rho, F. Eguiarte-Solomon, J. DiGiovanni //Molecular carcinogenesis. – 2023. – Vol. 62. – №. 1. – PP. 62-76. – DOI: 10.1002/mc.23482.

113. Yu, L. Cross-talk between Myc and p53 in B-cell lymphomas / L. Yu, T. T. Yu, K. H. Young //Chronic diseases and translational medicine. – 2019. – Vol. 5. – №. 03. – PP. 139-154. DOI: 10.1016/j.cdtm.2019.08.001.

114. Activated protein C ameliorates diabetic cardiomyopathy via modulating OTUB1/YB-1/MEF2B axis / X. Zhong, T. Wang, Y. Xie, [et al.] //Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 758158. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.758158.

115. Functional role of ALK-related signal cascades on modulation of epithelial-mesenchymal transition and apoptosis in uterine carcinosarcoma / H. Inoue, M. Hashimura, M. Akiya [et al.] //Molecular Cancer. – 2017. – Vol. 16. – №. 1. – P. 37. DOI: 10.1186/s12943-017-0609-8.

116. Piccinin, S. A “twist box” code of p53 inactivation: twist box: p53 interaction promotes p53 degradation / S. Piccinin, E. Tonin, S. Sessa [et al.] //Cancer cell. – 2012. – Vol. 22. – №. 3. – PP. 404-415. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.003.

117. A comprehensive exploration of twist1 to identify a biomarker for tumor immunity and prognosis in pan-cancer / Y. Wang, C. Li, T. Jiang [et al.] //Medicine. – 2024. – Vol. 103. – №. 15. – P. e37790. DOI: 10.1097/MD.00000000000037790.

118. AKT-ions with a TWIST between EMT and MET / H. Tang, D. Massi, B. A. Hemmings [et al.] //Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. – №. 38. – P. 62767. DOI: 10.18632/oncotarget.11232.

119. The emerging role of Twist proteins in hematopoietic cells and hematological malignancies / N. Merindol, A. Riquet, V. Szablewski [et al.] //Blood cancer journal. – 2014. – Vol. 4. – №. 4. – PP. e206-e206. DOI: 10.1038/bcj.2014.22.

120. Matrix rigidity controls epithelial-mesenchymal plasticity and tumor metastasis via a mechanoresponsive EPHA2/LYN complex / L. Fattet, H. Y. Jung, M. Matsumoto [et al.] //Developmental cell. – 2020. – Vol. 54. – №. 3. – PP. 302-316. e7. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.031.

121. Laidlaw, B. J. Transcriptional regulation of memory B cell differentiation / B. J. Laidlaw, J. G. Cyster //Nature Reviews Immunology. – 2021. – Vol. 21. – №. 4. – PP. 209-220. DOI: 10.1038/s41577-020-00446-2.

122. Yu, X. TWIST1 drives cytotoxic CD8+ T-cell exhaustion through transcriptional activation of CD274 (PD-L1) expression in breast cancer cells / X. Yu, J. Xu //Cancers. – 2024. – Vol. 16. – №. 11. – P. 1973. DOI: 10.3390/cancers16111973.

123. P300/CBP- associated factor regulates Y- box binding protein- 1 expression and promotes cancer cell growth, cancer invasion and drug resistance / M. Shiota, A. Yokomizo, Y. Tada [et al.] //Cancer science. – 2010. – Vol. 101. – №. 8. – PP. 1797-1806. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01598.x.

124. Transcription factor 4 is a key mediator of oncogenesis in neuroblastoma by promoting MYC activity / N. A. Aljouda, D. Shrestha, C. DeVaux [et al.] //Molecular Oncology. – 2025. – Vol. 19. – №. 3. – PP. 808-824. DOI: 10.1002/1878-0261.13714.

125. Matrix stiffness drives epithelial–mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1–G3BP2 mechanotransduction pathway / S. C. Wei, L. Fattet, J. Tsai [et al.] //Nature cell biology. – 2015. – Vol. 17. – №. 5. – PP. 678-688. DOI: 10.1038/ncb3157.

126. Bahar, M. E. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies / M. E. Bahar, H. J. Kim, D. R. Kim //Signal transduction and targeted therapy. – 2023. – Vol. 8. – №. 1. – P. 455. DOI: 10.1038/s41392-023-01705-z.

127. USP51 promotes non-small cell lung carcinoma cell stemness by deubiquitinating TWIST1 / J. Chen, Z. Wu, W. Deng [et al.] //Journal of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 21. – №. 1. – P. 453. DOI: 10.1186/s12967-023-04304-2.
128. Shiota, M. Twist and p53 reciprocally regulate target genes via direct interaction / M. Shiota, H. Izumi, T. Onitsuka //Oncogene. – 2008. – Vol. 27. – №. 42. – PP. 5543-5553. DOI: 10.1038/onc.2008.176.
129. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A suppresses the expression of HER2 via a pathway involving TWIST and YB-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas / Y. W. Zhang, X. X. Zhao, C. Tan [et al.] //Oncotarget. – 2014. – Vol. 6. – №. 1. – P. 207. DOI: 10.18632/oncotarget.2702.
130. Protein kinase C α -mediated phosphorylation of Twist1 at Ser-144 prevents Twist1 ubiquitination and stabilizes it / R. Tedja, C. M. Roberts, A. B. Alvero [et al.] //Journal of Biological Chemistry. – 2019. – Vol. 294. – №. 13. – PP. 5082-5093. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005921.
131. C-reactive protein promotes bone destruction in human myeloma through the CD32–p38 MAPK–Twist axis / J. Yang, Z. Liu, H. Liu [et al.] //Science signaling. – 2017. – Vol. 10. – №. 509. – P. ean6282. DOI: 10.1126/scisignal.aan6282.
132. Role of human Myocyte Enhancer Factor 2 (MEF2) proteins in cancer: structural insights, functional diversity, and regulatory mechanisms / A. Khandelwal, A.H. Fathi, S. Shetty [et al.]. //Cancer Cell International. – 2025. – Vol. 25. – №. 1. – PP. 1-15. – DOI: 10.1186/s12935-025-03995-5.
133. MEF2B C-terminal mutations enhance transcriptional activity and stability to drive B cell lymphomagenesis / C. Yu, Q. Shen, A. B. Holmes [et al.]. //Nature Communications. – 2024. – Vol. 15. – №. 1. – PP. 7195. – DOI: 10.1038/s41467-024-51644-8.
134. Torabi, A. MEF2B is the ideal immunohistochemical marker to highlight neoplastic LP cells in nodular lymphocyte- predominant Hodgkin lymphoma / A. Torabi, J. R. Fromm, K. N. Naresh //EJHaem. – 2023. – Vol. 4. – №. 2. – P. 517. – DOI: 10.1002/jha2.690.
135. Freed-Pastor, W. A. Mutant p53: one name, many proteins / W. A. Freed-Pastor, C. Prives //Genes & development. – 2012. – Vol. 26. – №. 12. – PP. 1268-1286. – DOI: 10.1101/gad.190678.112.
136. Копнин, Б. П. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухоли супрессирующих и онкогенных активностей. / Б. П. Копнин, П. Б. Копнин, Н. В. Хромова, Л. С. Агапова //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1. – №. 1. – С. 2-9.
137. Liu, Y. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression / Y. Liu, Z. Su, O. Tavana, W. Gu //Cancer cell. – 2024. – Vol. 42. – №. 6. – PP. 946-967. – DOI: 10.1016/j.ccell.2024.04.009.

138. Prognosis, biology, and targeting of TP53 dysregulation in multiple myeloma / E. Flynt, K. Bisht, V. Sridharan [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – №. 2. – P. 287. DOI: 10.3390/cells9020287.

139. Transcriptional signature of TP53 biallelic inactivation identifies a group of multiple myeloma patients without this genetic condition but with dismal outcome / C. De Ramón, E.A. Rojas, I. J. Cardona-Benavides [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2022. – Vol. 199. – №. 3. – PP. 344-354. DOI: 10.1111/bjh.18410.

140. Myc rearrangement redefines the stratification of high- risk multiple myeloma / X. Jin, H. Li, D. Zhang [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – №. 11. – P. e7194.

141. Клинические рекомендации: Плазмноклеточный лейкоз / Л. П. Менделеева, М. В. Соловьев, И. Г. Рехтина [и др.]. // Москва. – 2024.

142. Clarke, S. E. Chromosomal defects in multiple myeloma / S. E. Clarke, K. A. Fuller, W. N. Erber // *Blood Reviews*. – 2024. – Vol. 64. – P. 101168. – DOI: 10.1016/j.blre.2024.101168

143. Genomic classification and individualized prognosis in multiple myeloma / F. Maura, A.R. Rajanna, B. Ziccheddu [et al.]. // *Journal of clinical oncology*. – 2024. – Vol. 42. – №. 11. – PP. 1229-1240. – DOI: 10.1200/JCO.23.01277.

144. Evaluation of an innovative new method for quantitation of plasma cells on CD138 immunohistochemistry / E. Gantana, N. Mashigo, I. Abdullah [et al.]. // *Journal of Clinical Pathology*. – 2023. – Vol. 76. – №. 4. – PP. 261-265. – DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207828.

145. Malherbe, J. A. J. Immunohistochemical enumeration of plasma cells: manual or digital? / J. A. J. Malherbe, K. A. Fuller, W. N. Erber // *Journal of Clinical Pathology*. – 2023. – Vol. 76. – №. 10. – PP. 719-720. – DOI: 10.1136/jcp-2023-208996.

146. Evaluation of a new technique using artificial intelligence for quantification of plasma cells on CD138 immunohistochemistry / E.J. Gantana, E.M. Nell, E. Musekwa [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2024. – Vol. 46. – №. 1. – PP. 50-57. – DOI:10.1111/ijlh.14161

147. Cytoplasmic expression of Twist1, an EMT-related transcription factor, is associated with higher grades renal cell carcinomas and worse progression-free survival in clear cell renal cell carcinoma / A. Rasti, Z. Madjd, M. Abolhasani [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2018. – Vol. 18. – №. 2. – PP. 177-190. – DOI: 10.1007/s10238-017-0481-2.

148. Expressions of TWIST1 and CD105 markers in colorectal cancer patients and their association with metastatic potential and prognosis / F. Fattahi, L. Saeednejad Zanjani, S. Vafaei [et al.] // *Diagnostic Pathology*. – 2021. – Vol. 16. – №. 1. – P. 26. – DOI: 10.1186/s13000-021-01088-1.

149. Singh S. Characterization of sequences in human TWIST required for nuclear localization / S. Singh, A. O. Gramolini // *BMC cell biology*. – 2009. – Vol. 10. – №. 1. – P. 47. – DOI: 10.1186/1471-2121/10/47.

150. Functional analysis of natural mutations in two TWIST protein motifs / N. Funato, S. R. Twigg, N. Higashihori [et al.] //Human mutation. – 2005. – Vol. 25. – №. 6. – PP. 550-556. – DOI: 10.1002/humu.20176.

151. Мельникова, М. В. Плазмобластная лимфома и плазмобластная миелома: диагностическая дилемма (обзор литературы) / М. В. Мельникова, А. М. Ковригина, М. В. Соловьева //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17. – №. 2. – С. 129-140. – DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-129-140.

152. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma / R. D. Morin, M. Mendez-Lago, A. J. Mungall [et al.] //Nature. – 2011. – Vol. 476. – №. 7360. – PP. 298-303. – DOI: 10.1038/nature10351.

153. Basso, K. Biology of germinal center B cells relating to lymphomagenesis / K. Basso //Hemasphere. – 2021. – Vol. 5. – №. 6. – P. e582. – DOI: 10.1097/HS9.0000000000000582.

154. Correlation Analysis Between the Expression of MEF2B, and Germinal Center and Nongerminal Center Markers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma / A. Salama, B. K. Marcellino, A. G. Saad, [et al.] //Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM. – 2020. – Vol. 28. – №. 7. – PP. e63-e64. – DOI: 10.1097/PAI.0000000000000813.

155. Multiple Myeloma: Genetic and Epigenetic Biomarkers with Clinical Potential / Y.A. Veryaskina, S.E. Titov, N.V. Skvortsova [et al.]//International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25. – №. 24. – P. 13404. – DOI: 10.3390/ijms252413404.

156. Activating KRAS, NRAS, and BRAF mutants enhance proteasome capacity and reduce endoplasmic reticulum stress in multiple myeloma / F. Shirazi, R.J. Jones, R.K. Singh [et al.]. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117. – №. 33. – PP. 20004-20014. – DOI: 10.1073/pnas.2005052117.

157. Xue, Y. Intratumour heterogeneity of p53 expression; causes and consequences / Y. Xue, B. San Luis, D. P. Lane //The Journal of pathology. – 2019. – Vol. 249. – №. 3. – PP. 274-285. – DOI: 10.1002/path.5328.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Иллюстративный материал литературного обзора

Таблица А.1 – Диагностические критерии моноклональной гаммапатии неопределенного значения, солитарной плазмцитомы, тлеющей миеломы, симптоматической множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза [40]

Нозология		Критерии
Моноклональная гаммапатия	IgM	<p>Должны быть соблюдены все 3 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ М-протеин (IgM) в сыворотке крови менее 3 мг/дл ➤ Лимфоплазмцитарная инфильтрация костного мозга < 10% ➤ Нет признаков анемии, конституциональных симптомов, повышенной вязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии, которые можно было бы отнести к основному лимфопролиферативному заболеванию
	Не-IgM	<p>Должны быть соблюдены все 3 критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ М-протеин (не IgM) в сыворотке крови менее 3 мг/дл ➤ Содержание клональных плазматических клеток в костном мозге < 10% ➤ Отсутствие поражения органов-мишеней (CRAB), характерных для ММ
	СЛЦ	<p>Должны быть соблюдены все критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Нарушение соотношения κ/λ-СЛЦ (< 0,26 или > 1,65) ➤ Повышенный уровень соответствующих вовлеченных СЛЦ (κ при соотношении более 1.65 и λ при соотношении менее 0,26) ➤ Отсутствие тяжелых цепей иммуноглобулина при иммунофиксации ➤ Отсутствие поражения органов-мишеней (CRAB), характерных для ММ ➤ Содержание клональных плазматических клеток в костном мозге < 10% ➤ Секреция М-протеина в суточной моче менее 500 мг

Продолжение таблицы А.1

Нозология	Критерии
Солитарная плазмоцитома	<ol style="list-style-type: none"> 1. Морфологически верифицированное новообразование из клональных плазматических клеток 2. Отсутствие клональных В-клеток (в периферической крови) 3. Отсутствие иных патологических очагов в костях (при физикальном осмотре или обследовании лучевыми методами исследования) 4. Отсутствие поражения органов-мишеней (CRAB), характерных для ММ 5. Отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге (вне очага поражения) или их содержание не превышает 10%, притом плазмоцитомы без вовлечения костного мозга следует отличать от плазмоцитом с минимальным (< 10%) вовлечением костного мозга
Тлеющая миелома	<p>Должны быть соблюдены оба критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Парапротейн в сыворотке крови (IgG или IgA) ≥ 30 г/л, и/или в моче ≥ 500 мг/сутки и/или содержание клональных плазматических клеток в костном мозге 10-60% ➤ Отсутствие симптомов и поражения органов-мишеней, характерных для ММ (CRAB) или амилоидоза
Симптоматическая множественная миелома	<p>Должны быть соблюдены оба критерия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Наличие $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток в костном мозге или подтвержденной на биопсийном материале костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы ➤ Один и более обусловленных ММ симптомов: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Органные повреждения, обусловленные ПН, в частности: <ul style="list-style-type: none"> ○ Гиперкальциемия: содержание кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы более чем на 0,25 ммоль/л (более 1 мг/дл) или более 2,75 ммоль/л (более 11 мг/дл) ○ Почечная недостаточность: клиренс креатинина менее 40 мл/мин или содержание креатинина в сыворотке крови более 177 мкмоль/л (2 мг/дл)

Продолжение таблицы А.1

Нозология	Критерии
Симптоматическая множественная миелома	<ul style="list-style-type: none"> ○ Анемия: уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы более чем на 20 г/л или менее 100 г/л ○ Поражение костей: наличие одного или более литических очагов в костях скелета по данным рентгенологического исследования, компьютерной томографии или ПЭТ/КТ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Наличие в костном мозге $\geq 60\%$ клональных плазматических клеток ▪ Нарушение соотношения к/л-СЛЦ: ≥ 100 или $\leq 0,01$ (уровень вовлеченных СЛЦ ≥ 100 мг/л) <p>Более 1 очага поражения, выявленного при магнитно-резонансной томографии (от 5 мм в диаметре)</p>
Плазмоклеточный лейкоз	Содержание 5% и более циркулирующих плазматических клеток в периферической крови пациентов с плазмоклеточной миеломой.

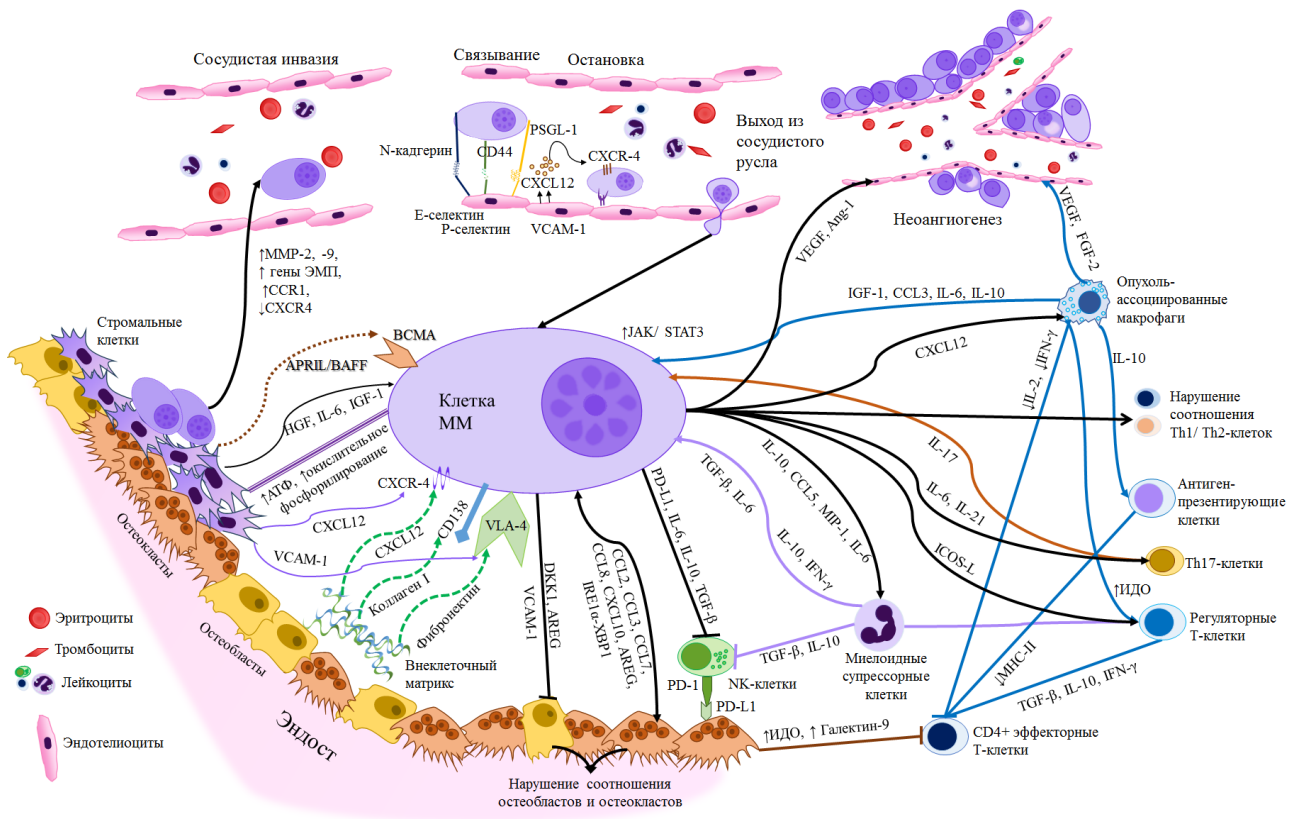


Рисунок А.1 – Взаимодействие клеток множественной миеломы с микроокружением костного мозга [адаптировано на основе 71–75]

Внеклеточный матрикс способствует «привлечению» клеток множественной миеломы (ММ) в костный мозг (КМ). Взаимодействие хемокина CXCL12 с его рецептором CXCR4 опосредует миграцию, закрепление и удержание как нормальных, так и злокачественных плазматических клеток в КМ. Взаимодействие CXCL12–CXCR4 повышает активность интегринов $\alpha 4\beta 1$, обеспечивая высокую степень связывания с их лигандом – белком адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), экспрессируемым на микрососудах КМ. Другими важными молекулами адгезии, опосредующими миграцию клеток ММ в КМ, являются интегрин $\alpha 4\beta 7$, рецептор для MAdCAM-1 и фибронектина, и PSGL-1, который взаимодействует с P- и E-селектином, экспрессируемым на поверхности эндотелиальных клеток.

Стромальные клетки КМ создают в строме благоприятную среду для клеток ММ и способствуют их выживанию посредством переноса митохондрий и проопухолевых сигналов (аденозинтрифосфат (АТФ), окислительное фосфорилирование, IGF-1, IL-6). Стромальные клетки костного мозга секретируют CXCL12, который, наряду с интегринными $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$ и $\alpha L\beta 2$, а также CD44, важен для закрепления и удержания клеток ММ в КМ. Выживанию и пролиферации клеток ММ способствуют также лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL) и фактор активации В-клеток (BAFF), которые связывают антиген созревания В-клеток (BCMA) на поверхности опухолевых клеток, а также IL-6, рецептор которого также экспрессируется на клетках ММ.

При ММ отмечается нарушение соотношения остеобластов и остеокластов: снижение количества остеобластов и одновременное увеличение количества остеокластов приводит к остеопорозу и формированию литических очагов. Остеобласты костного мозга способствуют переходу клеток ММ в состояние покоя, в то время как остеокласты индуцируют реактивацию клеток ММ.

Эндотелиоциты усиливают ангиогенез в костном мозге, способствуя экстрамедуллярному распространению клеток ММ. Снижение экспрессии ключевых молекул адгезии, таких как $\alpha 4\beta 1$, в клетках ММ позволяет им преодолеть удержание в КМ, опосредованное CXCL12. Повышение экспрессии генов, подобных генам эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), CCR1 при одновременном снижении экспрессии CXCR4 приводит к мобилизации клеток ММ, а повышение уровня матриксных металлопротеинов (MMP)-2 и -9 позволяет им проникать в базальные мембраны сосудов и попадать в периферическую кровь. Выход клеток ММ из сосудистого русла зависит от экспрессии ключевых молекул адгезии и хемоаттрактантов. Связывание опосредуется взаимодействием с CD44 и гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 (PSGL-1) клеток ММ с E- и P-селектином эндотелиоцитов, а также адгезией N-кадгерина между клетками ММ и эндотелиоцитами. CXCL12, продуцируемый эндотелием, активирует экспрессируемый клетками ММ интегринный комплекс $\alpha 4\beta 1$, обеспечивая остановку за счет прочных адгезивных

взаимодействий с лигандом VCAM-1 эндотелиоцитов. После остановки плазматические клетки ММ проникают через стенку сосуда вслед за хемоаттрактантами факторами стромальных клеток КМ, макрофагов и остеокластов.

Клетки ММ взаимодействуют с опухоль-ассоциированными макрофагами, регуляторными Т-клетками, миелоидными супрессорными клетками, клетками-«натуральными киллерами» («natural killers», НК-клетками), которые секретируют иммуносупрессивные цитокины (IL-10, TGF- β , IFN- γ). При ММ наблюдается снижение активности CD4-позитивных Т-клеток, за счет снижения экспрессии основного комплекса гистосовместимости II (МНС-II). Остеокласты продуцируют галектин-9 и индоламин 2,3-диоксигеназу (ИДО), регулируя активность НК-клеток через PD-L1. Отмечается нарушение соотношения Th1/Th2-клеток со снижением секреции интерферона- γ (IFN- γ) и интерлейкина-2 (IL-2) и повышенной секрецией IL-6 и IL-10, подавляющих цитотоксические Т-клетки, что приводит к их дисфункции. Клетки ММ и миелоидные супрессорные клетки продуцируют цитокины (IL-2, IL-10, TGF- β , IFN- γ), повышающие функциональную активность регуляторных Т-клеток. Секрета IL-17 Th17-клетками способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения, что в свою очередь благоприятствует росту опухоли [71–75].

Таблица А.2 – Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска больных ММ [адаптировано на основе 85-88]

Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска	Критерии, описание
Классификация В. Durie и S. Salmon	<p>Критерии I стадии – совокупность следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Уровень гемоглобина > 10 г/дл ➤ Нормальный уровень кальция сыворотки ➤ Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения ➤ Низкий уровень М-протеина: IgG < 50 г/л; IgA < 30 г/л; белок Бенс-Джонса < 4 г/сут <p>Критерии II стадии – показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям</p>

Продолжение таблицы А.2

Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска	Критерии, описание
Классификация В. Durie и S. Salmon	<p>Критерии III стадии – один или более из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Уровень гемоглобина < 8,5 г/дл ➤ Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения ➤ Множественные поражения костей (> 3 литических очагов) ➤ Высокий уровень М-протеина: IgG > 70 г/л; IgA > 50 г/л; белок Бенс-Джонса > 12 г/сут <p>Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек: А – нормальная (креатинин сыворотки < 177 мкмоль/л или 2 мг/дл); В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 177 мкмоль/л или 2 мг/дл).</p>
ISS	<p>Стадия I: уровень альбумина ≥ 3,5 г/дл, β2-микроглобулина в сыворотке < 3,5 мг/л.</p> <p>Стадия II: несоответствие критериям стадий I или III.</p> <p>Стадия III: уровень β2-микроглобулина в сыворотке > 5,5 мг/л.</p> <p>β2-микроглобулин: свидетельствует об увеличении опухолевой нагрузки и снижении функции почек. На показатель сывороточного альбумина влияют воспалительные цитокины (IL-6), микроокружение костного мозга.</p>
R-ISS	<p>Стадия I: ISS I и отсутствие делеции 17p13, t(4;14), t(14;16).</p> <p>Стадия II: несоответствие критериям стадий I или III.</p> <p>Стадия III: ISS II/III и либо высокий уровень ЛДГ, либо наличие делеции 17p13, t(4;14), t(14;16).</p> <p>У больных ММ со стадией III медиана БРВ составляет 29 месяцев, а медиана ОВ — 37 месяцев.</p>

Продолжение таблицы А.2

Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска	Критерии, описание
R2-ISS	Определяется по сумме баллов, где ISS-III – 1,5 балла, ISS-II 1 балл, 17p13/ <i>TP53</i> 1 балл, высокий уровень ЛДГ – 1 балл, t(4;14) – 1 балл и 1q21+ – 0,5 балла. При этом низкий риск характеризуется суммой, равной 0 баллов, промежуточный – 0,5-1,0 балл, промежуточный высокий риск – 1,5-2,5 балла, высокий риск – сумма 3-5 балла.
IMS/IMWG 2024	Критерии MM высокого риска: наличие делеции 17p13 и/или биаллельной мутации <i>TP53</i> , или сочетание наличия t(4;14), t(14;16), t(14;20) с амплификацией 1q21 или делецией 1p32, или сочетание делеции 1p32 с амплификацией 1q21, или концентрация β2-микроглобулина > 5,5 мг/л при креатинине < 120,0 г/л
IMWG	Низкий риск: возраст < 55 лет, ISS I/II и отсутствие t(4;14), делеции 17p13/ <i>TP53</i> , 1q21+ Стандартный риск: несоответствие критериям низкого или высокого риска Высокий риск: ISS II/III и наличие делеции 17p13, t(4;14).
MASS	Определяется по сумме баллов, где ISS-III – 1 балл, высокий уровень ЛДГ – 1 балл, транслокации высокого риска – 1 балл, aberrации хромосомы 17 – 1 балл, 1q+ – 1 балл. При этом MASS I характеризуется суммой, равной 0 баллов, MASS II – 1 баллу, MASS III ≥ 2 баллов.
mSMART	Стандартный риск включает факторы, не относящиеся к высокому риску, в том числе трисомии, t(11;14) и t(6;14) К высокому риску относят t(4;14), t(14;16), t(14;20), делецию 17p13, mut <i>TP53</i> , 1q+, R-ISS III, большое количество плазматических клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, высокий риск по экспрессионному профилю.

Продолжение таблицы А.2

Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска	Критерии, описание
EMC92/SYK92 – профилирование ММ	Для определения группы риска применяется сигнатура высокого риска из 92 генов. Многофакторный анализ не выявил зависимости сигнатуры от используемых в настоящее время прогностических факторов.
UAMS GEP70 или MyPRS	Для определения группы риска применяется сигнатура высокого риска из 70 генов. Пятилетняя непрерывная полная ремиссия наблюдается у 60% больных ММ стандартного риска по сравнению с 20% трехлетней БРВ больных ММ высокого риска. Однако в первоисточнике не раскрыто значение «ранней смерти, связанной с болезнью».
CoMMpass	На основании результатов NGS определены 12 подтипов миеломы, стратифицированные по риску и терапевтическому подходу
Модель IAC-50	Учитывает клинические и геномные особенности (сигнатура экспрессии 46 генов, бета-2-микроглобулин, стадия ISS и схема лечения первой линии). Эффективность, подтвержденная на внешней когорте, превосходит UAMS70 в прогнозировании ОВ, особенно в первые 2 года после установления диагноза.
EMC92-ISS	Выделяет 4 группы, предиктор ОВ, учитывающий геномные особенности ISS и EMC92
SKY-RISS	Сочетает геномные сигнатуры R-ISS и SKY92; предиктор ответа на иммуномодулирующие агенты
SKY92 + FISH	Сочетание SKY92 и FISH определяет ММ «высочайшего риска»
ПКЛ-подобный транскриптом+ R2-ISS	Идентификация ММ исключительно высокого риска в дебюте заболевания со средней ОВ 7 месяцев
Цитогенетический прогностический индекс	Дополнение R-ISS результатами цитогенетического исследования (делеция 17p13; t(4;14); делеция 1p32; 1q21+)

Продолжение таблицы А.2

Прогностические системы, модели, шкалы стратификации риска	Критерии, описание
CPC + R-ISS	Подсчет циркулирующих плазматических клеток методом проточной многопоточной цитометрии может улучшить R-ISS в подгруппе больных с впервые установленным диагнозом ММ I и II стадии, позволяя определить пациентов с худшей, по сравнению с ожидаемой, выживаемостью
Номограмная прогностическая модель	Использование циркулирующих опухолевых клеток в качестве независимого предиктора БРВ и ОВ у больных с впервые диагностированной ММ. Номограммы, предсказывающие БРВ и ОВ, разработаны на основе циркулирующих плазматических клеток, уровня лактатдегидрогеназы и креатинина

Таблица А.3 – Диагностические критерии плазмобластной лимфомы [40]

Диагностические критерии плазмобластной лимфомы	
Обязательные	Желательные:
1. Лимфома с плазмобластной/иммунобластной морфологией	ВЭБ-инфекция (EBER+ в ~60% случаев).
2. Экспрессия маркеров плазмочитарной дифференцировки (MUM1, CD138, BLIMP1 и др.)	Определение перестройки гена <i>MYC</i>
3. Отсутствие экспрессии CD20, PAX5, ALK и KSHV/HHV8	Определение перестроек моноклонального иммуноглобулина

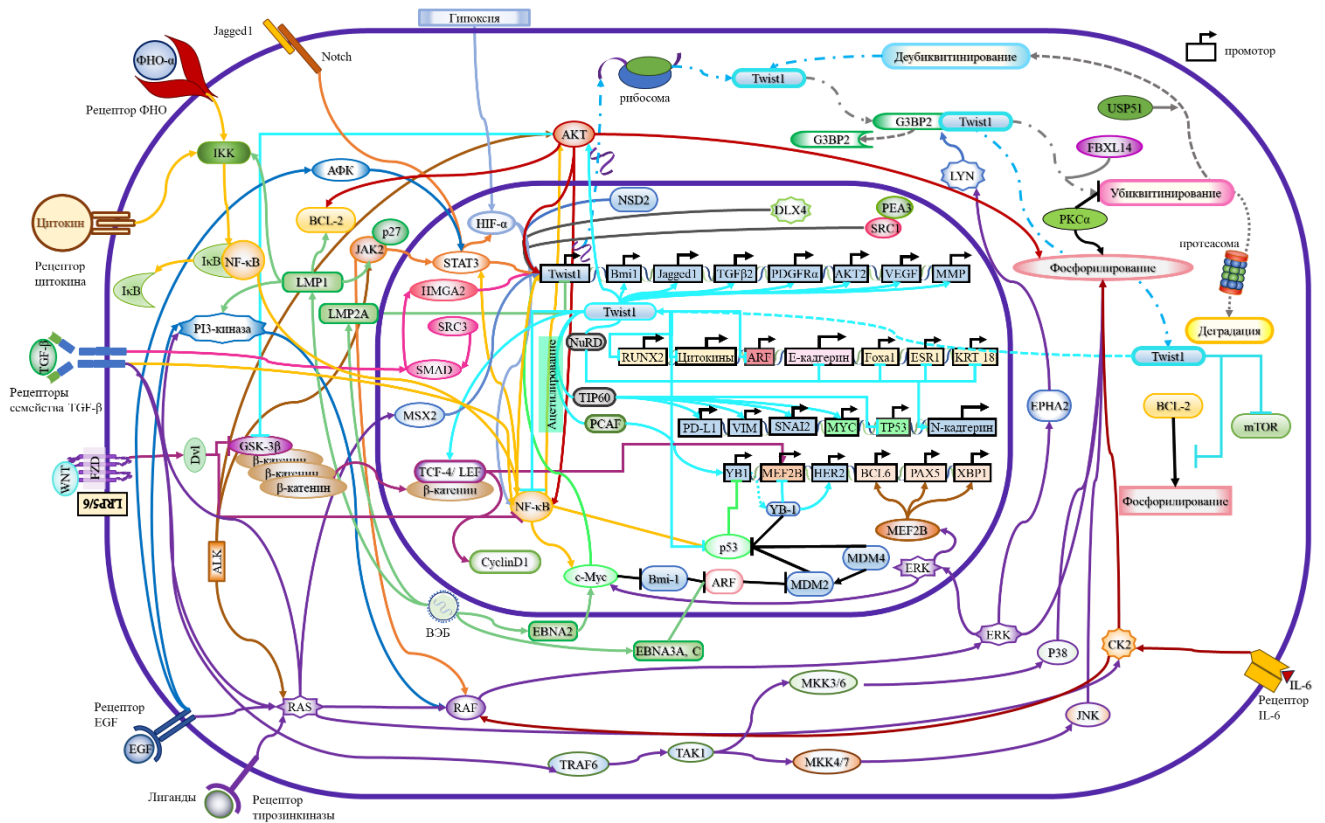


Рисунок А.2 – Ключевые сигнальные пути регуляции транскрипционного фактора TWIST [адаптировано на основе 3, 18, 106-130, 136]

Регуляция экспрессии гена *Twist1* и белка Twist1 осуществляется посредством сигналов от внешних эффекторов (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), лигандов рецепторов тирозинкиназы, WNT, TGF- β , Jagged1, эпидермального фактора роста (EGF), гипоксии и других), поступающих в клетку через трансмембранные рецепторы, и внутриклеточных медиаторов в цитоплазме (MAPK, AKT) и ядре (NF- κ B, MSX2, β -катенин, SMAD, HMGA2, STAT3 и HIF-1 α). После трансляции Twist1 подвергается фосфорилированию, опосредованному различными киназами (Akt, MAPK, CK2 и другими) в зависимости от контекста. Высокая жесткость ВКМ приводит к лиганд-независимому фосфорилированию эфринового рецептора EphA2 – активатору LYN-киназы, которая в свою очередь способствует фосфорилированию Twist1 за счёт разъединения его с цитоплазматическим якорем G3BP2. Белок Twist1 осуществляет свои функции как фактор транскрипции путем регуляции экспрессии различных генов-мишеней в ядре, либо непосредственным взаимодействием с другими белками. \rightarrow – индукция; \perp – ингибирование [3, 18, 106-130, 136].

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Критерии оценки ответа больных множественной миеломой на противоопухолевую терапию в соответствии с IMWG (2016) [20]

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 100 мг/л. Соотношение к/л СЛЦ иммуноглобулинов также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/л СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26-1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/л СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37–3,1.

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть $< 5\%$. Мягкотканые плазмоцитомы при ПР отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ (методом нефелометрии) иммуноглобулинов. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ иммуноглобулинов к/л (0,26-1,65).

Строгий полный ответ (строгая ПО/ПР): ПР при нормальном соотношении СЛЦ иммуноглобулинов и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлуоресцентного методов.

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на $\geq 90\%$, а М-протеина в моче до уровня < 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, требуется снижение отношения уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 90% и более.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на $\geq 50\%$, а в моче на $\geq 90\%$, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть < 200 мг/сут. Размеры мягкотканых плазмоцитом должны уменьшиться на $\geq 50\%$. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, частичный

ответ устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 50%.

Стабилизация: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы.

Прогрессия заболевания: повышение уровня М-градиента на $\geq 25\%$ от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на ≥ 5 г/л), в моче (увеличение на ≥ 200 мг/сут). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ иммуноглобулинов на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствуют увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (не менее 10%), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки $> 11,5$ мг/дл или $2,75$ ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.