

*На правах рукописи*

**Мельникова Мария Владимировна**

**ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ  
ФАКТОРОВ TWIST1, MEF2B, С-МУС, P53  
ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЯХ И ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ  
ЛИМФОМЕ**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

3.3.2. – Патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Кандидат медицинских наук

Соловьева Майя Валерьевна

Доктор биологических наук

Ковригина Алла Михайловна

**Официальные оппоненты:**

**Митина Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

**Байков Вадим Валентинович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» мая 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте [www.blood.ru](http://www.blood.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Патогенез плазмноклеточной миеломы можно представить в виде клональной эволюции плазматической клетки от моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) через этап тлеющей миеломы (ТМ) к симптоматической множественной миеломе (ММ) и плазмноклеточному лейкозу (ПКЛ). Все эти нозологии образуют группу плазмноклеточных новообразований (ПН), объединенных общим происхождением из В-клеток терминального этапа постфолликулярной дифференцировки, однако различающихся клиническими проявлениями [Heider et al. 2021; Классификация Всемирной Организации Здравоохранения гематолимфоидных опухолей, 2024; Arber et al. 2025]. Изучение экспрессии транскрипционного фактора Twist1 на различных этапах трансформации плазматической клетки позволит оценить его роль в патогенезе различных нозологий ПН, влияние на морфологическое строение опухоли и клинико-лабораторную характеристику больных.

Существующие диагностические алгоритмы далеко не во всех случаях позволяют разграничить ПН с плазмобластной морфологией, особенно экстрамедуллярные плазмоцитомы, и плазмобластную лимфому (ПБЛ), что обуславливает задачу поиска новых более точных диагностических маркеров [Ahn et al. 2017; Chen et al. 2020; Mori et al. 2021]. 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 плазмоцитом.

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 повышения эффективности терапии [Zanwar et al. 2025]. В этой связи актуальным представляется изучение экспрессии транскрипционных факторов p53 и c-Myc в субстрате ММ и уточнение их прогностической значимости.

### **Степень разработанности темы исследования**

Экспрессия транскрипционного фактора Twist1 в спектре ПН ранее была описана в единичных публикациях при ММ и в субстрате плазмоцитомы [14, 15]. В этой связи большой интерес представляет изучение экспрессии белка Twist1 на различных этапах эволюции заболевания, а также её взаимосвязь с клиническими проявлениями ММ.

В научной литературе отсутствуют работы, посвященные сопоставлению параметров экспрессии Twist1 и регулятора лимфомагенеза MEF2B при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании в субстрате ПБЛ и плазмоцитом. Определение дифференциально-диагностической

значимости экспрессии эти транскрипционных факторов важно для решения актуальной проблемы совершенствования диагностических алгоритмов ПБЛ.

Данные о взаимосвязи параметров экспрессии белков p53 и c-Myc при ИГХ-исследовании в субстрате ММ с показателями выживаемости больных ММ противоречивы и представлены в немногочисленных публикациях. В этой связи перспективным представляется определение прогностической значимости экспрессии белков c-Myc и p53 в субстрате ММ.

#### **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 и проведено сопоставление параметров экспрессии транскрипционных факторов Twist1 и MEF2B в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмцитом. Определен дополнительный диагностический признак моноклональной гаммапатии неопределенного значения, учитывающий долю Twist1-позитивных плазматических клеток. Разработан дополнительный диагностический критерий плазмобластной лимфомы, учитывающий параметры экспрессии белка Twist1.

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 плазмцитом 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 плазмцитомы.

Сопоставление экспрессии Twist1 при ИГХ-исследовании с клиничко-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-Мус 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 плазмклеточным лейкозом (ПКЛ), 35 больных ПБЛ, 20 пациентов с плазмцитомы, 10 человек из контрольной группы. На срезах, изготовленных из парафиновых блоков 190 трепанобиоптатов костного мозга и 55 биоптатов опухоли, проведено ИГХ-исследование с использованием антител к Twist1 с сопоставлением параметров экспрессии транскрипционного фактора в исследованных группах. На срезах, изготовленных из парафиновых блоков 55 биоптатов опухоли, проведено ИГХ-исследование с использованием антител к MEF2B с сопоставлением параметров экспрессии транскрипционного фактора в исследованных группах. На срезах, изготовленных из 56 парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга больных ММ, проведено ИГХ-исследование с использованием антител к p53, c-Мус с последующим сопоставлением с показателями выживаемости.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Экспрессия Twist1 различается на разных этапах трансформации плазматической клетки при плазмклеточных 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 плазмцитомы 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 с-Мус 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 с-Мус – бессобытийной выживаемости.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Основные положения диссертации представлены в устных докладах «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 с-Мус 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).

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).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 костного мозга (КМ) больных (МГНЗ, ТМ, ММ, ПКЛ), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2018 года по апрель 2025 года. Первичный отбор трепанобиоптатов КМ 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 ядродержащих 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.

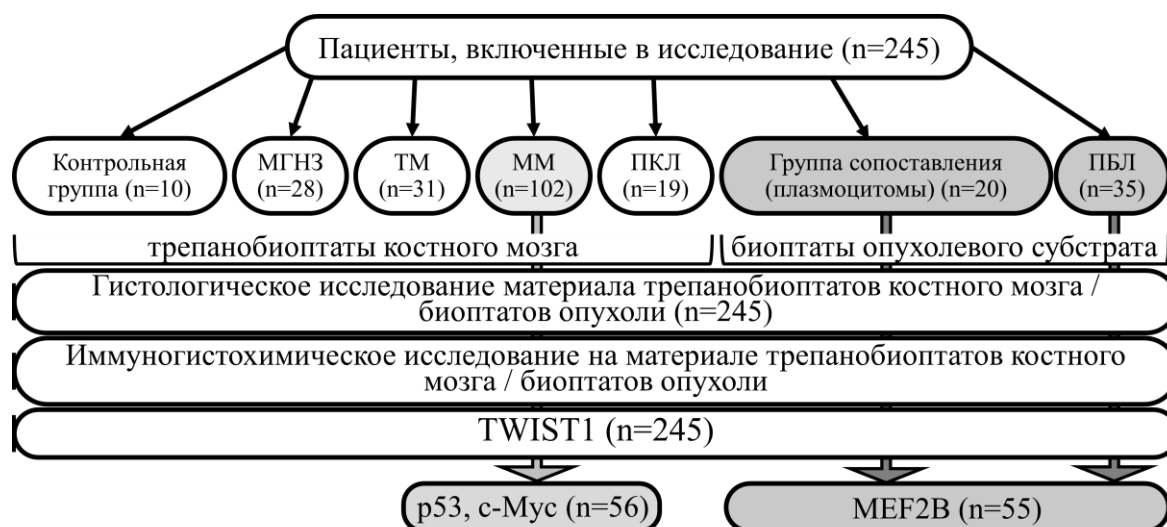
На втором этапе отбора материал трепанобиоптатов КМ и биоптатов опухолевой ткани был проанализирован «слепым методом» с последующим сопоставлением с полным объемом клинико-лабораторных и инструментальных данных. По результатам второго этапа селекции были сформированы следующие группы пациентов, полностью удовлетворяющие современным критериям диагностики в соответствии с рекомендациями Международной Рабочей группы по изучению ММ (IMWG – 2014 г.) и пятого издания Классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) гематолимфоидных опухолей (2024): группа 1 – с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (28 пациентов); группа 2 – с тлеющей миеломой (31 пациент); группа 3 – с симптоматической множественной миеломой (102 пациента); группа 4 – с плазмочлеточным лейкозом (19 пациентов).

Формирование группы больных ПБЛ 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 ПБЛ, установленным в соответствии с критериями пятого издания Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей (2024).

В результате пересмотра группа больных ПБЛ с наличием достаточного объема антигенно сохранного первичного материала и сопроводительной медицинской документации составила 35 больных, группа сопоставления (с плазмочитомами) – 20 больных.

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, включавшего в себя материал 180 трепанобиоптатов КМ и 55 биоптатов 235 больных, а также материал 10 трепанобиоптатов КМ контрольной группы, представлен на Рисунке 1.



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 190 трепанобиоптатов КМ и 55 биоптатов опухолевой ткани. Для проведения морфологического исследования использовалось окрашивание гематоксилином и эозином. С использованием вышеописанных методов исследования для решения поставленной научной задачи всего изготовлено и проанализировано 245 гистологических препаратов и 530 иммуногистохимических препаратов.

При изучении изменений трепанобиоптатов КМ и биоптатов опухоли больных с ПН проводился анализ следующих параметров: морфологии плазматических клеток, гистологической стадии и характера расположения плазмочеточного инфильтрата в костном мозге в соответствии с классификацией, предложенной R. Bartl и соавторами в 1987 году.

При гистологическом исследовании биоптатов плазмобластной лимфомы оценивалась морфология опухолевых клеток.

ИГХ-исследование проведено с использованием иммуноштейнера Leica Bond-Max и ручного метода окраски, реакций с антителами к Twist1 (Polyclonal, Affinity Biosciences), c-Myc (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-Myc	EP121	Cell Marque	1:20
5	Kappa	Polyclonal	Dako	1:10000
6	Lambda	Polyclonal	Dako	1:15000

При ИГХ-исследовании на материале трепанобиоптатов КМ (Рисунок 2) плазматическая клетка считалась позитивной при наличии ядерного (при реакциях с антителами к Twist1, или c-Myc, или p53)/ядерно-цитоплазматического (при реакциях с антителами к Twist1) типа реакции. Подсчет позитивных плазматических клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении x400. Доля позитивных плазматических клеток рассчитывалась по формуле: (n позитивных плазматических клеток с ядерным (Twist1, или c-Myc, или p53) или ядерно-цитоплазматическим (Twist1) типом реакции / n всех плазматических клеток) x 100,0%. Также оценивались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

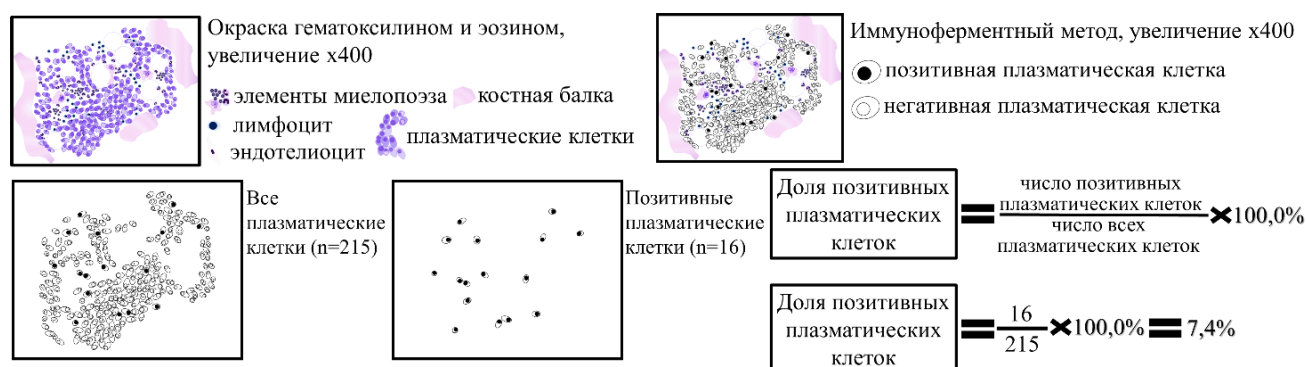


Рисунок 2 – Определение доли позитивных плазматических клеток в трепанобиоптатах костного мозга

При ИГХ-исследовании на материале биоптатов опухолевого субстрата (Рисунок 3) опухолевая клетка считалась позитивной при наличии ядерного/ядерно-цитоплазматического окрашивания при реакции с антителами к Twist1 или ядерного типа реакции при реакции с антителами к MEF2B. Подсчет позитивных опухолевых клеток проводился в 5 и более полях зрения на увеличении  $\times 400$ . Доля Twist1-позитивных и MEF2B-позитивных опухолевых клеток рассчитывалась по формуле:  $(n \text{ позитивных опухолевых клеток} / n \text{ всех опухолевых клеток}) \times 100,0\%$ . Учитывались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) экспрессии.

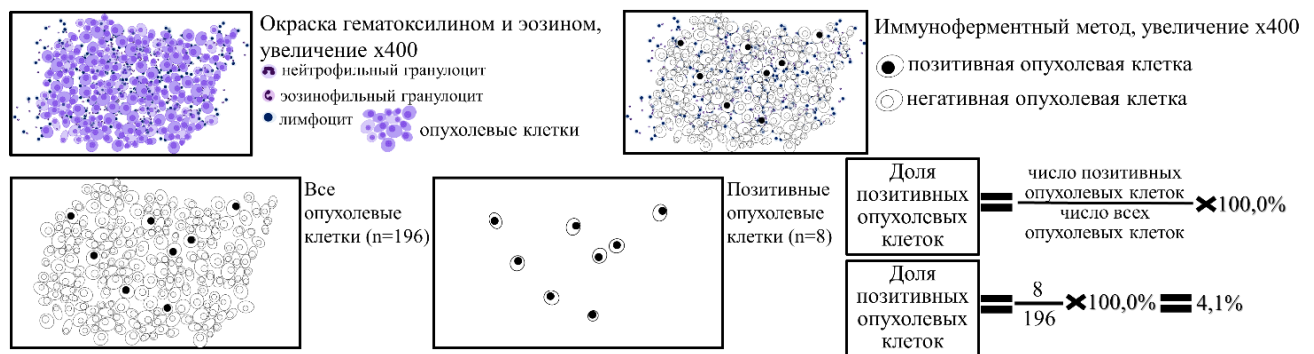


Рисунок 3 – Определение доли позитивных опухолевых клеток в биоптатах опухолевого субстрата

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  $\geq 10$  (рестрикция kappa-цепи) или lambda+/kappa+ плазматические клетки  $\geq 5$  (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  $\geq 5$  «горячих точках».

### Статистическая обработка данных

Для сопоставления данные клинико-лабораторных, инструментальных исследований, результаты морфологического и ИГХ-исследований внесены в сводную таблицу. Статистический анализ полученных данных проведен при взаимодействии с информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд., к.т.н. С.М. Куликов). В работе использованы классические методы статистического анализа: описательный, частотный, корреляционный, событийный. Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение «SAS 9.4» (Sas institute inc., Cary, NC, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-патоморфологическая характеристика больных

В группу МГНЗ включено 28 больных (11 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 27 до 78 лет (медиана возраста – 58 лет). 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.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных МГНЗ 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).

В группу ТМ включен 31 больной (7 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 37 до 81 года (медиана возраста – 58 лет). 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%) отмечались критерии ТМ промежуточного и высокого риска по Mayo 20/2/20 [Mateos et al. 2020]. Притом в 57,1% случаев обнаружены цитогенетические нарушения, ассоциированные с риском прогрессирования в ММ [Zanwar et al. 2025]: 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.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных ТМ 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%).

В группу ММ включено 102 больных (40 мужчин, 62 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана возраста – 59 лет). Сроки наблюдения за пациентами составляли от 0,4 до 77 месяцев (медиана — 37,3 месяцев).

В 61,8% наблюдений у больных ММ в дебюте заболевания при обследовании были обнаружены плазмоцитомы. Большую часть пациентов с плазмоцитомами составляли больные ММ с костными поражениями (59/63, 93,7%).

Индукционная терапия проводилась 100 больным (39 мужчин, 61 женщина) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана – 59 лет) по бортезомибсодержащим схемам. Трансплантационный этап лечения на момент анализа выполнен 43 больным ММ. Локальная лучевая терапия на область плазмоцитомы проводилась 7 больным (из 102, 6,8%), СОД – 18–50 Гр.

Данные о проведенном лечении и полученном противоопухолевом ответе представлены и проанализированы у 97 больных ММ. Достижение ответа отмечено в 84,5 % (82/97) случаев ММ, отсутствие – в 15,5% (15/97) случаев. Время до неблагоприятного события составляло от 0,4 до 77 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%).

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных ММ 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 преобладали интерстициальный характер роста с формированием пластов (38/102; 37,3%) и расположение в виде интерстициально-очагового инфильтрата (28/102; 27,5%). Как правило, отмечалась III гистологическая стадия (69/102; 67,6%).

В группу ПКЛ включено 19 больных (12 мужчин, 7 женщин) в возрасте от 34 до 72 лет (медиана возраста – 54 года). Сроки наблюдения за больными составляли от 3,2 до 76,6 месяца (медиана – 19,6 месяцев).

В 47,4% наблюдений в дебюте ПКЛ при обследовании обнаружены плазмоцитомы, причем преобладали костные поражения (5/9, 55,6%).

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ больных ПКЛ клеточный состав в подавляющем большинстве наблюдений (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 плазмклеточный инфильтрат. Превалировала (18/19; 94,7%) III гистологическая стадия.

В группу ПБЛ включено 35 больных (22 мужчины, 13 женщин) в возрасте от 19 до 72 лет (медиана возраста – 46 лет). 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%).

Данные о 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.

При гистологическом исследовании биоптатов опухолевого субстрата ПБЛ 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.

Группа сопоставления включала 20 больных с плазмоцитомами (10 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 40 до 75 лет (медиана возраста – 58 лет). В 7 (из 20; 35%) случаях установлен диагноз

«солитарная плазмоцитома», у 13 (из 20; 65%) больных на биопсийном материале подтверждён субстрат плазмоцитомы в дебюте ММ.

### Изучение субстрата моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломы при иммуногистохимическом исследовании с антителами к kappa, lambda

При ИГХ-исследовании с антителами к kappa, lambda доля монотипичных плазматических клеток в субстрате МГНЗ составляла от 2,0 до 9,0% (медиана – 6,4%), а в субстрате ТМ – от 11,0 до 58,0% (медиана – 25,5%) ядродержащих элементов кроветворной ткани, в то время как по данным миелограммы доля плазматических клеток при МГНЗ (n = 23) составляла от 0,0 до 10,4% (медиана – 3,3%), при ТМ (n = 28) – от 0,0 до 23,2 % (медиана – 6,1%), по данным проточной цитометрии доля клеток с aberrантным фенотипом от всех клеток при МГНЗ (n = 13) составляла от 0,0 до 2,1% (медиана – 0,7%), при ТМ (n = 21) – от 0,1 до 11,3% (медиана – 2,5%).

При сопоставлении МГНЗ и ТМ доля плазматических клеток значительно 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 4).

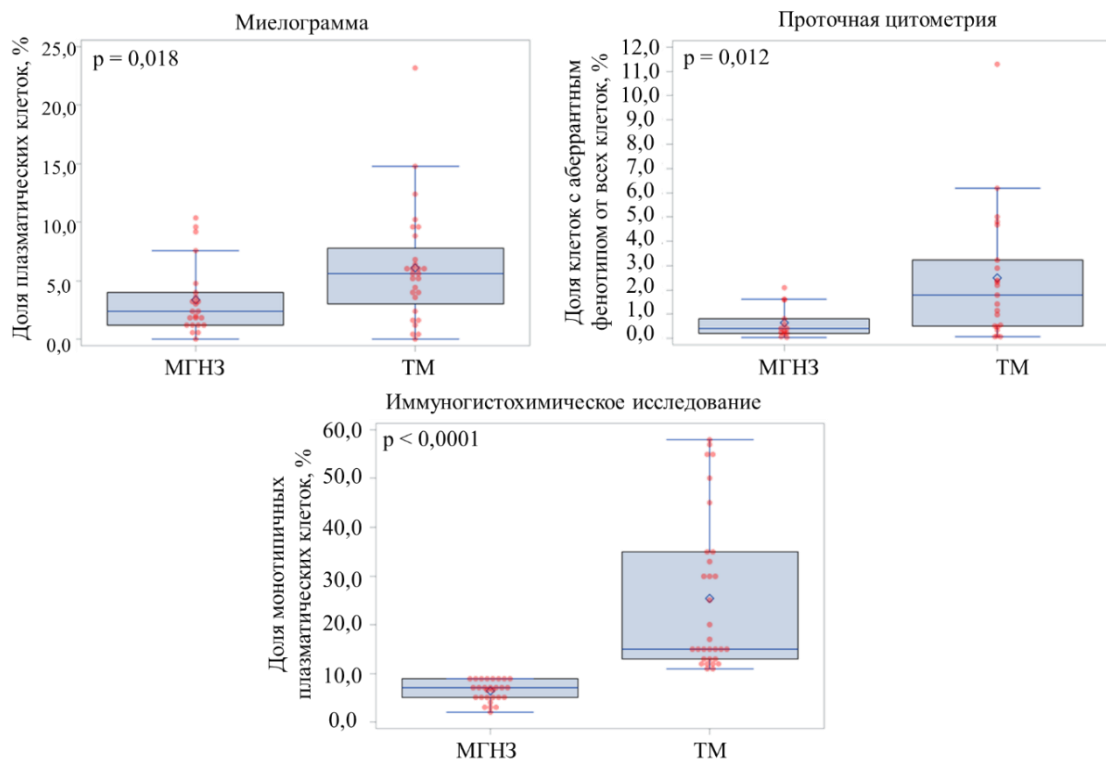


Рисунок 4 – Доля плазматических клеток в костном мозге при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломе в зависимости от метода исследования

### Сопоставление параметров экспрессии белка Twist1 в субстрате плазматических новообразований

При ИГХ-исследовании наибольшая доля Twist1-положительных плазматических клеток отмечалась в группах больных ПКЛ (0,0–30,0%, медиана – 4,4%), наименьшая – в контрольной группе (0,0–1,0%, медиана – 0,2%). 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%). Во всех Twist1-положительных 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%). При сопоставлении параметров экспрессии Twist1 в субстрате ПН и плазматических клетках контрольной группы статистически значимо различались доля положительных плазматических клеток с ядерным/ядерно-цитоплазматическим типом реакции ( $p = 0,0019$ ), интенсивность ( $p = 0,0003$ ) и характер экспрессии ( $p = 0,0015$ ).

При сопоставлении параметров экспрессии Twist1 в субстрате МГНЗ и плазматических клетках в трепанобиоптатах костного мозга контрольной группы мы обнаружили достоверные различия доли Twist1-положительных плазматических клеток (при МГНЗ медиана доли Twist1-положительных плазматических клеток составляла 4,1 %, в контрольной группе – 0,2%;  $p < 0,0001$ ) и интенсивности экспрессии (в группе МГНЗ в отличие от контрольной группы присутствовали случаи с интенсивной реакцией: 32,1% против 0,0%;  $p = 0,0314$ ).

По результатам проведенного классического ROC-анализа в качестве оптимального порога для дифференциальной диагностики был выбрано значение доли Twist1-положительных плазматических клеток, равное 2,0%. Во всех случаях контрольной группы (10/10, 100,0%) и лишь в 28,6% случаев МГНЗ доля Twist1-положительных плазматических клеток составляла менее 2,0%, в то время как в 71,4% случаев МГНЗ группе значение доли Twist1-положительных плазматических клеток было равно 2,0% и более (Рисунок 5). Таким образом предложенная шкала на нашей выборке пациентов продемонстрировала диагностическую значимость и может быть использована в качестве дополнительного информативного диагностического признака.

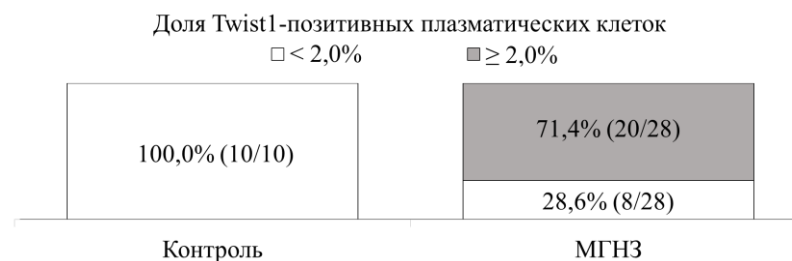


Рисунок 5 – Распределение по диагностическому признаку моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ) в группе МГНЗ и контрольной группе

## Сопоставление параметров экспрессии Twist1 в субстрате плазмобластной лимфомы и плазмоцитом

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

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 ( $p > 0,05$ ), что может быть обусловлено 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 дополнительные диагностические признаки ПБЛ: пороговое значение доли Twist1-позитивных опухолевых клеток  $> 3,0\%$ , интенсивная реакция, мономорфный характер экспрессии. При использовании суммарного критерия ПБЛ (Рисунок 6) 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.

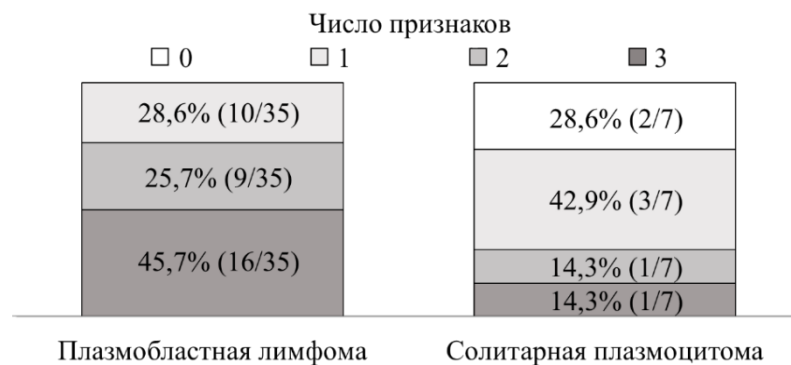


Рисунок 6 – Распределение по суммарному критерию плазмобластной лимфомы ( $n = 35$ ) и солитарной плазмоцитомы ( $n = 7$ ) на основании параметров экспрессии Twist1. Диагностические признаки плазмобластной лимфомы: доля Twist1-позитивных опухолевых клеток  $\geq 3,0\%$ ; высокая интенсивность; мономорфный характер экспрессии. Примечание: 0 – отсутствие диагностических признаков; 1–3 – число признаков

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

Мы провели сопоставление параметров экспрессии MEF2B при ИГХ-исследовании в субстрате ПБЛ и плазмоцитом. При ПБЛ медиана доли MEF2B-позитивных клеток составляла 71,0% (0,0–100,0%) против 74,0% (0,0–100,0%) при плазмоцитомах ( $p = 0,8$ ). В субстрате ПБЛ по сравнению с плазмоцитомами несколько чаще отмечалась интенсивная экспрессия (17,1% против 10,0%,  $p = 0,9$ ). Почти в трети случаев ПБЛ (31,4%) отмечался мономорфный характер экспрессии, в то время при плазмоцитомах он отмечался лишь в 5,0% случаев ( $p = 0,07$ ). Тем не менее, полученные различия не были статически достоверными ( $p > 0,05$ ).

### **Сопоставление параметров экспрессии Twist1 с патоморфологическими особенностями опухолевого субстрата и клинико-лабораторной характеристикой больных симптоматической множественной миеломой**

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 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, типа и размеров плазмоцитом не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

При сопоставлении с результатами цитогенетического исследования мы обнаружили ассоциацию доли Twist1-позитивных плазматических клеток с делецией 1p32 ( $p = 0,0077$ ) и сочетанием амплификации 1q21 и делеции 1p32 ( $p = 0,015$ ), но не с  $t(4;14)(p16;q32)$ , делецией 17p13/TP53, амплификацией 1q21, транслокацией гена MYC/8q24 ( $p > 0,05$ ).

Нами обнаружены значимые различия доли Twist1-позитивных плазматических клеток по стадиям ISS (медиана доли Twist1-позитивных плазматических клеток при MM 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 MM стандартного риска против 2,2% при MM высокого риска;  $p = 0,0047$ ), но не по стадиям MM по Durie-Salmon ( $p = 0,26$ ).

Нами не обнаружено достоверной ассоциации параметров экспрессии Twist1 с показателями выживаемости больных MM и достигнутого ими противоопухолевого ответа на индукционную терапию ( $p > 0,05$ ).

### **Экспрессия белка с-Мус в субстрате симптоматической множественной миеломы**

Иммуногистохимическое исследование с антителами к с-Мус проведено 56 больным MM (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.

Достоверной ассоциации параметров экспрессии с-Мус в субстрате MM и транслокации с вовлечением локуса гена *MYC/8q24* или другими цитогенетическими нарушениями хромосомы 8 не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

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

Мы определили критерий высокой экспрессии с-Мус: доля с-Мус-позитивных плазматических клеток в субстрате множественной миеломы  $\geq 45,0\%$ .

Далее мы провели ROC-survival-анализ (Рисунок 7), по результатам которого была обнаружена значимая ассоциация высокой экспрессии с-Мус с бессобытийной ( $p = 0,0029$ ), тенденция к ассоциации с общей ( $p = 0,0631$ ) выживаемостью.

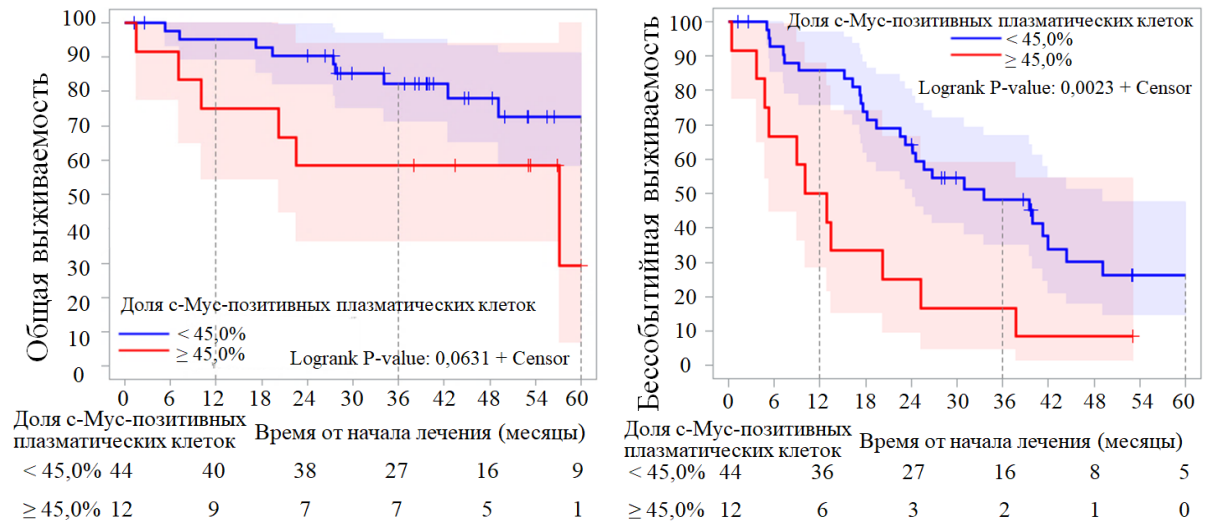


Рисунок 7 – Общая (слева) и бессобытийная (справа) выживаемость в зависимости от доли с-Мус-позитивных плазматических клеток в субстрате множественной миеломы

Высокая экспрессия с-Мус обнаружена у 12 больных ММ (4 мужчины, 8 женщин) в возрасте от 46 до 82 лет (медиана возраста – 60 лет). 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%).

При сопоставлении высокой экспрессии с-Мус с патоморфологическими особенностями субстрата ММ обнаружена ассоциация с характером расположения плазмноклеточного инфильтрата ( $p = 0,0127$ ), но не с морфологией плазматических клеток или гистологической стадией ( $p > 0,05$ ).

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 высокой экспрессии белка с-Мус с лабораторными показателями наличием цитогенетических аномалий высокого риска при FISH-исследовании, стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie-Salmon, ISS, R-ISS и группами риска по IMS/IMWG 2024, достигнутого противоопухолевого ответа не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

При сопоставлении показателей общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от экспрессии с-Мус мы обнаружили значимую ассоциацию 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%).

### **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.

Обнаружена ассоциация делеции 17p13/TP53 с долей p53-позитивных плазматических клеток ( $p = 0,0298$ ) и интенсивностью экспрессии ( $p = 0,018$ ), но не ее характером ( $p = 0,81$ ).

С использованием классического ROC-анализа нами определено пороговое значение доли p53-позитивных плазматических клеток, равное 60,0% (AUC = 0,7176;  $p = 0,0013$ ). При превышении этого порога специфичность значимо 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%,  $p = 0,0259$ ). На основании полученных данных нами разработаны критерии высокой экспрессии p53: доля p53-позитивных плазматических клеток > 60,0%, умеренная/интенсивная экспрессия.

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%).

При сопоставлении высокой экспрессии p53 с патоморфологическими особенностями субстрата ММ обнаружена ассоциация с гистологической стадией ( $p = 0,0317$ ), но не с характером расположения плазмноклеточного инфильтрата или морфологией плазматических клеток ( $p > 0,05$ ).

Высокая экспрессия p53 значимо ассоциирована с делецией 17p13/TP53 ( $p = 0,0111$ ), но не с другими цитогенетическими нарушениями ( $p > 0,05$ ).

У больных из группы ММ с высокой экспрессией p53 достоверно чаще в гемограмме определялись плазматические клетки (27,3% случаев против 2,2%;  $p = 0,0211$ ) и большая их доля (медиана 0,3% против 0,02%;  $p = 0,0045$ ). При сопоставлении с другими лабораторными показателями достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ ).

Достоверной ассоциации высокой экспрессии белка p53 со стадиями в соответствии с системами стадирования по Durie-Salmon, ISS, R-ISS, группами риска по IMS/IMWG 2024, достигнутого противоопухолевого ответа достоверных различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

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 8).

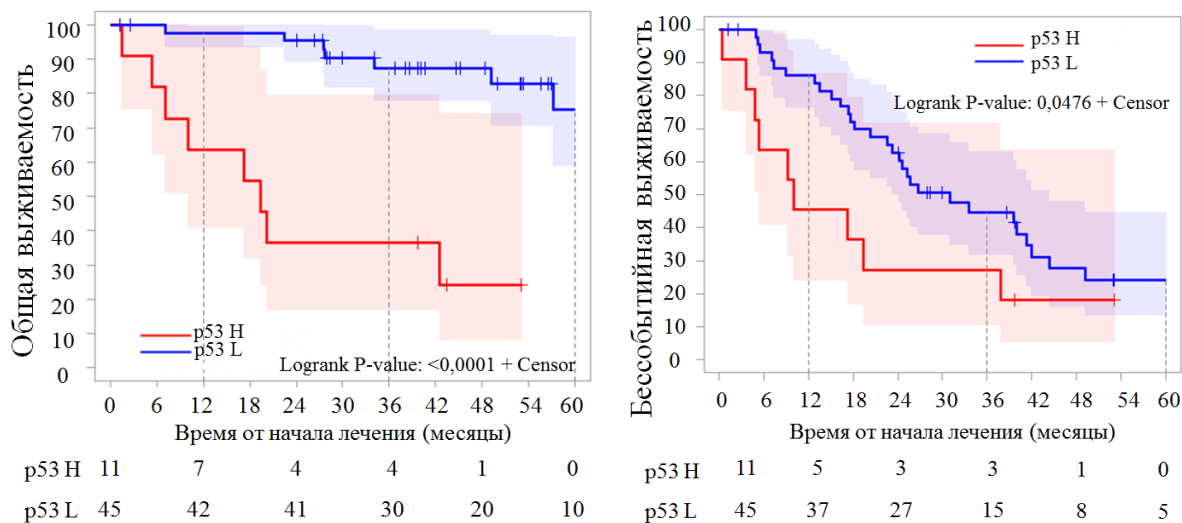


Рисунок 8 – Общая (слева) и бессобытийная (справа) выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от экспрессии p53. p53 H: доля p53-позитивных плазматических клеток  $> 60,0\%$ , умеренная/интенсивная экспрессия; p53 L – отсутствие критериев p53 H

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%.

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 вошёл только фактор экспрессии с-Мус (доля с-Мус-позитивных плазматических клетках в субстрате множественной миеломы  $\geq 45,0\%$ ;  $p = 0,0027$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования с использованием клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных данных, результатов гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптатов костного мозга разработаны дифференциально-диагностические критерии 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 плазмноклеточных 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 сочетание проведения 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-позитивных плазматических клеток  $\geq 2,0\%$ . Для дифференциальной диагностики ПБЛ и солитарной плазмоцитомы разработан дополнительный информативный диагностический критерий ПБЛ на основе параметров экспрессии Twist1 (доля Twist1-позитивных опухолевых клеток  $\geq 3,0\%$ ; высокая интенсивность экспрессии; мономорфный характер экспрессии);

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

3. В субстрате ПБЛ и плазмоцитом не обнаружено достоверных различий доли MEF2B-позитивных 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-позитивных плазматических клеток в субстрате ММ  $> 60,0\%$ , умеренная/интенсивная экспрессия) и с-Мус (доля с-Мус-позитивных 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 ОБ (на сроке 36 месяцев – 36,4% против 66,7%;  $p < 0,0001$ ), в то время как у больных с высокой экспрессией с-Мус – 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 (x400) в  $\geq 5$  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 плазмцитомы 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. 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.
2. Мельникова, М. В. Экспрессия белка TWIST1 при плазмноклеточных неоплазиях и плазмобластной лимфоме / М. В. Мельникова, А. М. Ковригина, М. В. Соловьева [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2026. – Т. 19. – №. 1. – С. 70-80. – DOI: 10.21320/2500-2139-2026-19-1-70-80.
3. Соловьева, М.В. Экспрессия белка c-MAF при множественной миеломе / М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, М.В. Мельникова [и др.] // Онкогематология. - 2025. - Т. 20. - №3. - С. 52-59. – DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59.

4. Мельникова, М. В. Экспрессия MEF2B при В-клеточных опухолях с плазмобластной морфологией / М. В. Мельникова, Н. Л. Дейнеко, А. М. Ковригина, М. В. Соловьева // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 63.

5. Investigation of c-MAF protein expression in patients with Multiple myeloma with t(14;16) / M. Soloveva, M. Soloviev, M. Melnikova [et al.] // HemaSphere. – 2025. – Vol. 9, No. S1. – P. 1300-1302. – DOI: 10.1002/hem3.70153.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

c-Мус – myelocytomatosis viral oncogene homolog; фактор транскрипции, гомолог вируса миелоцитоматоза

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

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

ISS – International Staging System, Международная система стадирования

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

p53 – связанный с трансформацией белок 53

R-ISS – Revised International Staging System, Пересмотренная Международная система Стадирования

Twist1 – Twist Family basic helix-loop-helix Transcription Factor 1, транскрипционный фактор из семейства белков «спираль-петля-спираль», кодируемый геном TWIST1

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ЛИС – лабораторная информационная система

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения

МИС – медицинская информационная система

ММ – множественная миелома

ОВ – общая выживаемость

ПБЛ – плазмобластная лимфома

ПКЛ – плазмоклеточный лейкоз

ПН – плазмоклеточные новообразования

ТМ – тлеющая миелома