

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

На правах рукописи

Мамаева Елизавета Андреевна

Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf
в опухолевом субстрате костной плазмцитомы
у пациентов с множественной миеломой

3.1.28. Гематология и переливание крови.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Менделеева Лариса Павловна

Москва, 2023

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	9
1.1 Множественная миелома, осложненная костными плазмочитами.....	9
1.1.1 Эпидемиология	10
1.1.2 Патогенетические факторы развития костных плазмочитом.....	11
1.2 Патогенетическая роль онкогенов <i>CCND1</i> , <i>NSD2</i> и <i>MAF</i>	14
и их белковых продуктов при ММ	14
1.2.1 Циклин D1	15
1.2.2 NSD2	19
1.2.3 C-Maf.....	22
1.3 Особенности клинической картины ММ, протекающей с костными плазмочитами. Прогностическое значение костных плазмочитом	26
1.4 Терапевтические подходы к лечению ММ, осложненной костными плазмочитами	28
Глава 2. Характеристика больных и методы исследования.....	33
2.1 Характеристика больных	33
2.1.1 Характеристика ретроспективной группы больных	34
2.1.2 Характеристика проспективной группы больных	37
2.2 Методы исследования	40
2.2.1 Гистологическое исследование костного мозга и костных плазмочитом	41
2.2.2 Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмочитом	41
2.2.3 Другие методы исследования	42
2.3 Статистический анализ	43
Глава 3. Особенности клинического течения ММ, осложненной костными плазмочитами... 44	44
3.1 Характеристика клинико-лабораторных параметров заболевания у больных ММ в проспективном исследовании	44
3.1.1 Характеристика лабораторных параметров при диагностике заболевания.....	44
3.1.2 Характеристика локализации и величины костных плазмочитом.....	49
3.1.3 Эффективность противоопухолевой терапии у больных ММ	52
3.2 Показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК.....	57

3.2.1 Показатели выживаемости больных ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом.....	57
3.2.2 Эффективность лечения и показатели выживаемости больных ММ в зависимости от числа и величины костных плазмоцитом.....	58
Глава 4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом больных ММ.....	66
4.1 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптатов костного мозга	66
4.2 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов костных плазмоцитом	68
4.3 Сопоставление результатов исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы	74
Глава 5. Характеристика клинического течения ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов (циклина D1, NSD2 и c-Maf).....	78
5.1 Особенности клинической картины ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга.....	78
5.2 Особенности клинической картины ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы	80
5.3 Влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы на показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК.....	89
5.4 Клинические примеры, иллюстрирующие результаты исследования	93
Глава 6. Обсуждение.....	107
Заключение	118
Выводы.....	120
Практические рекомендации.....	121
Список литературы	125
Приложения	145

Введение

Актуальность

Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Симптоматическая ММ диагностируется при обнаружении 10% и более плазматических клеток в костном мозге и/или при наличии гистологически верифицированной плазмоцитомы, а также выявлении клинических проявлений заболевания - симптомокомплекса CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions, гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей) и/или маркеров активности опухоли.

Одним из частых клинических проявлений ММ являются плазмоцитомы — опухолевые новообразования из aberrантных плазматических клеток. Их подразделяют на костные и экстрамедуллярные: костные плазмоцитомы формируются в костномозговой полости, а экстрамедуллярные — в различных органах и тканях, анатомически не связанных с костью. ММ, протекающая с формированием экстрамедуллярных плазмоцитом, бесспорно является одной из самых агрессивных форм течения болезни. В литературе описано их негативное прогностическое влияние [2; 74; 101], изучены некоторые патогенетические аспекты формирования экстрамедуллярных плазмоцитом [8; 58; 83].

Некоторые исследовательские группы на основании собственного терапевтического опыта определяют ММ, протекающую с костными плазмоцитомами, как отдельную клиническую форму ввиду особенностей течения болезни [118]. В настоящее время продолжается изучение патогенеза ММ, осложненной костными плазмоцитомами. При этом ряд патогенетических механизмов требует уточнения: как изменяется экспрессия молекул адгезии на поверхности опухолевых клеток, насколько они зависимы от микроокружения и в какой степени способны самостоятельно активировать неоангиогенез, какие хромосомные aberrации и мутации определяют генетически уникальный портрет aberrантных плазматических клеток костной плазмоцитомы. Активно развивается теория клональной гетерогенности ММ: удобной моделью для изучения этого феномена является форма болезни с образованием костных плазмоцитом. При сравнении результатов молекулярно-биологического исследования aberrантных плазматических клеток костного мозга и опухолевых клеток из нескольких костных плазмоцитом доказана пространственная гетерогенность ММ [164]. Спорным остается вопрос о прогностическом значении костных плазмоцитом: ряд авторов полагает, что данная форма не отличается низкими показателями выживаемости [74] в сравнении с пациентами без плазмоцитом, другие исследователи указывают на негативное

влияние костных плазмочитом на течение и прогноз заболевания [101], третьи считают эту форму прогностически благоприятной [158].

Первичными генетическими событиями в патогенезе ММ являются транслокации с вовлечением хромосомы 14 и гипердиплоидия [36]. При ММ в опухолевых клетках чаще всего диагностируют 3 транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, расположенных на длинном плече хромосомы 14: $t(11;14)(q13;q32)$, $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$. При этих хромосомных поломках происходит дерегуляция протоонкогенов *NSD2*, *CCND1* и *MAF* [68; 87; 187]. Интерес к изучению этих онкогенов во многом был вызван определением влияния транслокаций с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов на течение ММ. Онкогены усиливают пролиферативную активность, участвуют в нарушении эпигенетической регуляции транскрипции и взаимодействии опухолевой клетки со стромой костного мозга через молекулы адгезии [10; 134; 184]. В последующем было показано, что частота экспрессии рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белкового продукта онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* в опухолевых клетках костного мозга больных ММ выше частоты выявления транслокаций с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Это обусловлено другими путями дерегуляции онкогенов: активацией сигнальных путей [115], амплификацией локуса гена [16] и другими сложными хромосомными перестройками [105]. Поэтому продолжается как изучение путей дерегуляции онкогенов, так и их роли в патогенезе ММ.

Дерегуляция онкогенов и их белковых продуктов определяется молекулярно-биологическими, цитогенетическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. В частности, в работе Т. Murase и соавт. сопоставлены цитогенетический и ИГХ методы [95]. В этом исследовании авторы выполнили цитогенетический анализ методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и ИГХ анализ костного мозга больных ММ. Получена достоверная корреляция между двумя методами: обнаружение цитогенетических aberrаций $t(4;14)$, $t(11;14)$ и $t(14;16)$ совпадало с экспрессией белков *NSD2*, циклина D1 и c-Maf в опухолевых клетках, что, по мнению авторов, позволяет использовать ИГХ метод для стратификации риска у больных ММ.

Таким образом, высокая частота развития плазмочитом при ММ и малоизученные пути патогенеза диктуют необходимость детального изучения субстрата опухоли. Прогностическое значение гиперэкспрессии белков циклина D1, *NSD2* и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы в настоящее время не установлено. Представленные в литературе исследования посвящены изучению популяции опухолевых клеток в костном мозге и периферической крови. Представляет интерес сопоставление экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмочитомы. Кроме того, важно проанализировать

клиническое течение ММ, осложненной костными плазмочитомами, в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате опухоли.

Цель исследования:

Изучить особенности клинического течения множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами, в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмочитомы.

Задачи исследования

1. Определить экспрессию белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы и костного мозга у больных множественной миеломой при диагностике заболевания.
2. Сопоставить экспрессию белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате парных образцов костной плазмочитомы и костного мозга.
3. Изучить влияние сочетанной экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате плазмочитомы на прогноз заболевания.
4. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами.
5. Оценить частоту достижения противоопухолевого ответа у пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия костных плазмочитом.
6. Проанализировать особенности клинического течения множественной миеломы в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы.

Научная новизна

Впервые проанализирована частота выявления экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы.

Впервые выполнено сопоставление экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в парных образцах костного мозга и костной плазмочитомы. Продемонстрирована высокая частота выявления клональной гетерогенности опухоли.

Изучено влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов на течение ММ и показатели выживаемости. Определена группа больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, характеризующаяся наиболее агрессивным течением заболевания.

Впервые продемонстрировано влияние числа и размеров костных плазмочитом на течение заболевания. Показана взаимосвязь между наличием ≥ 2 крупных костных

плазмоцитом и низкими показателями выживаемости, прослежена корреляция с факторами агрессивного течения ММ (высокий цитогенетический риск).

Практическая значимость

Представлены преимущества ИГХ метода для определения дерегуляции белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf: относительная простота исследования, экономическая доступность и возможность исследования архивного материала блоков плазмоцитом.

Полученные результаты ИГХ исследования позволили определить группу больных с наиболее агрессивным течением заболевания и обнаружить высокую частоту клональной гетерогенности у больных ММ.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказана клональная гетерогенность множественной миеломы на основании различия экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы.
2. Определена частота экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы.
3. Экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы является маркером агрессивного течения множественной миеломы.
4. Определены особенности течения множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами. Показано негативное влияние наличия нескольких крупных костных плазмоцитом на прогноз заболевания.
5. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток эффективна при лечении больных множественной миеломой с формированием костных плазмоцитом.

Апробация

Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на:

1. VI Конгрессе гематологов России (Москва, 2022 год),
2. XIX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2022 год),
3. 27 и 28 Конгрессах Европейского общества гематологов (Вена, 2022 год; Франкфурт, 2023 год),
4. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2022 год),

5. Научно-практической конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования. Множественная миелома: от патогенеза и диагностики к прорывным терапевтическим решениям» (Москва, 2023 год).

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2023 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол № 7).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 24 тезисных сообщения (19 на русском языке, 5 на английском языке).

Объем и структура работы

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст работы содержит 33 таблицы, 34 рисунка. Список литературы включает 8 отечественных и 191 зарубежный источник.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Множественная миелома, осложненная костными плазмочитами¹

Костная плазмочита — опухолевое образование из плазматических клеток, которое развивается в костномозговых полостях костей скелета и может разрушить корковый слой кости с последующим выходом опухолевого пролиферата в окружающие ткани. Согласно номенклатуре, утвержденной Международной рабочей группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), костная плазмочита относится к проявлениям остеодеструктивного синдрома при симптоматической ММ [109]. Также костная плазмочита может рассматриваться в качестве самостоятельной нозологии (солитарная костная плазмочита без поражения костного мозга, солитарная костная плазмочита с минимальным вовлечением костного мозга), иногда встречается при редких синдромах POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin disorder, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражение кожи) и AESOP (Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmocytoma, аденопатия и распространенное кожное пятно над плазмочитомой).

Также при ММ возможно развитие экстрамедуллярных плазмочитом. В отличие от костных плазмочитом, эти опухолевые новообразования из плазматических клеток анатомически не связаны с костью и формируются в результате гематогенной диссеминации клеток патологического клона в различные органы и ткани [143]. Экстрамедуллярная плазмочита может рассматриваться и в качестве отдельной нозологической формы [82].

Костные плазмочитомы в большинстве случаев представлены плазматическими клетками со зрелой морфологией. Субстрат экстрамедуллярных плазмочитом часто представлен незрелыми клетками — проплазмочитами и плазмобластами [3; 44]. Наличие экстрамедуллярных плазмочитом характеризует агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз [1; 102; 145; 163]. Некоторые авторы под термином «экстрамедуллярная плазмочита» подразумевают любое опухолевое образование, вышедшее за пределы костномозговой полости вне зависимости от наличия связи с костью [20; 79; 101; 106; 198]. В 2021 году в Британском гематологическом журнале опубликован консенсус экспертов, в котором дана четкая дефиниция терминам «костная плазмочита» и «экстрамедуллярная плазмочита»: костная плазмочита формируется в костномозговой полости и разрушает окружающую кость, экстрамедуллярная — образуется в результате

¹ По материалам этого раздела написана статья Мамаева, Е.А. Множественная миелома, осложненная костными плазмочитами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы) / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 303–310. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-3-303-310.

гематогенной диссеминации опухолевых клеток [76]. Целесообразность разделения на костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы продиктована особенностями патогенеза, поведения опухолевого клона и, как следствие, необходимостью дифференцированного терапевтического подхода.

1.1.1 Эпидемиология

По литературным данным частота встречаемости костных плазмоцитом в дебюте ММ колеблется от 7 до 57,5 % [19; 101]. В исследовании S. Mangiacavalli и соавт., 318 пациентам в рамках диагностики парапротеинемического гемобластоза была выполнена низкодозная компьютерная томография (КТ) костей скелета [99]. У 191 пациента были выявлены литические очаги в костях скелета: из них у 70 % больных выявлялись множественные остеодеструкции, у 10 % больных обнаружены костные плазмоцитомы с выходом опухоли за пределы кости. Коллектив авторов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в своем исследовании при выполнении низкодозной КТ костей скелета в дебюте заболевания указывает, что у 49,6 % больных в дебюте ММ диагностируются костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя кости и выходом опухоли за пределы кости, у 83,5 % больных визуализировались очаги остеодеструкций [5]. Низкие значения частоты встречаемости костных плазмоцитом, вероятно, обусловлены ограниченными возможностями инструментальной диагностики в более ранних работах. Так, в исследовании Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) замечено, что частота выявления костных плазмоцитом при диагностике ММ с 2004 по 2015 год возросла с 6,5 до 23,4 %. Увеличение доли больных с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами с течением времени связывают с улучшением диагностических методов визуализации (применение низкодозной КТ костей скелета, магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)) [96].

Частота встречаемости костных плазмоцитом в рецидиве / прогрессии ММ, по данным различных авторов, составляет от 9 до 27,4 % [61; 101]. Существует некоторая закономерность в клиническом течении рецидива / прогрессии ММ у больных с костными плазмоцитомами в дебюте заболевания: по различным данным у 32–59 % больных, у которых при диагностике были обнаружены плазмоцитомы, в рецидиве появлялись новые костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы [61; 100; 101; 140; 145]. Частота выявления костных и экстрамедуллярных плазмоцитом увеличивается при констатации каждого последующего рецидива: в первый рецидив заболевания — у 8 % больных, в третий — у 54 % больных. При этом у 2/3 больных опухолевое поражение костного мозга не диагностируется. У некоторых из этих пациентов

ответ на противорецидивную терапию был парадоксальным: на фоне лечения удавалось санировать костный мозг, однако в то же время продолжался рост экстрамедуллярного очага [85]. При проведении мультивариантного анализа возникновение костных и экстрамедуллярных плазмоцитом в рецидиве заболевания было связано с большой продолжительностью лечения и проведением более 2 линий терапии [181]. В работе британских авторов высказана гипотеза о том, что частое возникновение костных и экстрамедуллярных плазмоцитом в паравертебральных тканях и яичках после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), вероятно, связано с низкой концентрацией химиопрепаратов в некоторых тканях [144]. В последние два десятилетия благодаря внедрению новых классов лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела) и широкому распространению методик высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК удалось добиться значимого увеличения выживаемости больных ММ. При этом у пациентов возможно развитие нескольких рецидивов заболевания, каждый из которых может осложниться формированием новых как костных, так и экстрамедуллярных плазмоцитом на продвинутых стадиях заболевания [84; 101; 198].

1.1.2 Патогенетические факторы развития костных плазмоцитом

Морфологически костная плазмоцитома представляет собой опухолевый пролиферат из плазматических клеток, который разрушает окружающую его костную ткань. Еще в 1969 году М. W. Pasmantier и Н. А. Azar описали фазы развития плазмоцитомы при ММ. Исследователи выделили 3 стадии: I — при локализации опухолевого пролиферата в пределах кости, II — при росте опухоли за пределы кости с разрушением костных структур, III стадия устанавливалась при обнаружении опухолевых масс в органах и тканях, анатомических дистанцированных от костных структур [139].

В костном мозге на ранних стадиях заболевания плазматическая клетка крайне зависима от окружающей ее стромы костного мозга. Для распространения опухоли необходимо соответствующим образом подготовленное микроокружение [137]. Через молекулы адгезии строма защищает плазматические клетки от воздействия лекарственных препаратов, повреждающих дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), и предотвращает апоптоз. От стромы через цитокины (интерлейкины 6, -1β , -3 , -10 , -15 , -21 , IGF-1, TNF- α , TGF- β , SDF-1) плазмоцит получает стимул к пролиферации, и строма же под влиянием опухолевых клеток усиливает неоангиогенез в костном мозге [185]. Показано, что костномозговые опухолевые клетки и клетки плазмоцитомы могут иметь общего клонального предшественника, поскольку у них выявляются идентичные последовательности генов тяжелых цепей иммуноглобулинов [150]. Различные патогенетические пути могут приводить к частичной или полной независимости

плазматических клеток от костномозгового микроокружения. При совместном применении ПЭТ/КТ и секвенирования генома плазматических клеток из различных очагов поражения больных ММ продемонстрировано, что в дебюте заболевания может выявляться несколько независимых клонов опухолевых клеток. В каждом из них с течением времени появляются субклоны, отличающиеся от родоначального приобретением новых хромосомных поломок или мутаций. Значительное преимущество имеют субклоны, способные выжить в иных, чем в костном мозге, условиях [164].

На ранних стадиях опухолевые плазматические клетки располагаются внутри костномозговых ниш. Гипоксия может способствовать их выходу за пределы костного мозга за счет уменьшения экспрессии молекул адгезии. Затем aberrантные плазмоциты приобретают способность к экстравазации в других тканях [89].

Утрата молекул адгезии на поверхности плазматических клеток может способствовать распространению опухолевого пролиферата за пределы костного мозга при формировании как костных, так и экстрамедуллярных плазмоцитом. Показано, что экспрессия CXCR4 и CD56 на опухолевых клетках костного мозга достоверно выше у пациентов без костных плазмоцитом. Отсутствие CD56 на aberrантных плазматических клетках костного мозга является предиктором неблагоприятного прогноза и увеличивает риск развития костных плазмоцитом [8]. Снижение экспрессии CD44, CD56 и VLA-4 не позволяет опухолевым клеткам закрепиться на эндотелии в костном мозге, приводит к их гематогенной диссеминации и формированию уже экстрамедуллярных плазмоцитом [83]. При анализе экспрессии CD56 и CD44 на клетках парных образцов костного мозга и экстрамедуллярной плазмоцитомы было продемонстрировано, что клетки плазмоцитомы достоверно реже экспрессируют CD56 и чаще CD44, в отличие от опухолевых клеток из костного мозга [64].

При изменении взаимодействия с костномозговым микроокружением aberrантная плазматическая клетка может создавать петлю аутокринной регуляции. Клетки костной плазмоцитомы приобретают способность самостоятельно продуцировать ростовые факторы, ангиопоэтины и многое другое [185]. Для приспособления к новым условиям опухолевые клетки способны усиливать неоангиогенез. Клетки плазмоцитомы активно экспрессируют гены, связанные с усилением неоангиогенеза и проницаемости сосудистой стенки — *ANGPT1*, *SPARC*, *NOTCH3*, *THBS2*, *TIMP3*, *PDGFA*, *FNI* [106]. Большая плотность микрососудов коррелирует с быстрой трансформацией солитарной костной плазмоцитомы в симптоматическую ММ [154]. При ИГХ исследовании образцов костных и экстрамедуллярных плазмоцитом отмечалась интенсивная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в цитоплазме клеток опухоли. При этом экспрессия VEGF положительно коррелировала с незрелой морфологией плазматических клеток [193].

В качестве одного из механизмов формирования костных плазмоцитом рассматривается экспрессия аберрантными плазматическими клетками гепараназы-1, фермента, разрушающего молекулу гепарансульфата. Разрушение внеклеточного матрикса способствует снижению адгезии и усилению миграции опухолевых клеток, росту новых сосудов, высвобождению ростовых факторов и цитокинов, связанных с гепараном. На мышинной модели продемонстрировано, что плазмоциты, экспрессирующие гепараназу-1, метастазировали преимущественно в кости скелета. Костные плазмоцитомы у этих животных росли быстрее. Кроме того, экспрессия опухолевыми клетками гепараназы-1 коррелировала с большей плотностью микрососудов в ткани опухоли. Гепараназы-1 способствовала экстравазации и интравазации опухолевых клеток, метастазированию из внутрикостного очага в другие кости [90].

Дерегуляция протоонкогенов и появление новых хромосомных поломок дают опухолевым клеткам ряд преимуществ. Возникновение вторичных генетических событий является маркером агрессивности опухоли. Выявление гиперэкспрессии *MAF* коррелировало с наличием костных плазмоцитом в дебюте заболевания [79].

Роль дерегуляции гена *TP53* в патогенезе костных плазмоцитом продолжает изучаться. По данным ряда авторов, в клетках как костных, так и экстрамедуллярных плазмоцитом достоверно чаще встречаются делеция локуса гена *TP53* и аберрантная ядерная экспрессия белка p53 при сравнении с исследованием CD138-позитивных клеток костного мозга [58; 136; 161]. В случае экстрамедуллярной плазмоцитомы del17p13 чаще всего встречалась в клетках плазмоцитомы и не определялась в опухолевых клетках костного мозга [58].

При развитии рецидива или прогрессии ММ с формированием новых костных плазмоцитом в клетках опухоли возрастает число хромосомных aberrаций: чаще всего приобретенными аномалиями являются del13q14, del17p13, amplq21 и транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов — преимущественно t(4;14) *de novo*. При сравнении CD138-позитивных клеток костного мозга в дебюте и клеток плазмоцитомы, возникшей в рецидиве заболевания, у 31 пациента в клетках плазмоцитомы достоверно реже выявлялась гипердиплоидия [57].

Стоит отметить, что при одновременном цитогенетическом исследовании костного мозга и плазмоцитомы новые хромосомные поломки чаще обнаруживаются в ткани экстрамедуллярной плазмоцитомы. Предположительно, клетки костной плазмоцитомы ближе по своим свойствам к костномозговым, чем к клеткам экстрамедуллярной плазмоцитомы, что может указывать на различные патогенетические пути [58].

1.2 Патогенетическая роль онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* и их белковых продуктов при ММ

Значимую роль в патогенезе злокачественных новообразований играют протоонкогены — гены, которые в результате мутаций или усиления экспрессии способны привести к опухолевой трансформации клетки. Мутировавший протоонкоген именуют онкогеном. В патогенезе ММ самыми изученными онкогенами являются *NSD2* (хромосома 4), *CCND1* (хромосома 11) и *MAF* (хромосома 16). Наиболее изученным путем активации этих онкогенов являются транслокации с вовлечением локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, который расположен на хромосоме 14 в локусе 14q32. В результате хромосомных перестроек протоонкогены попадают под действие одного из двух (5', μ -энхансер или 3') сильных энхансеров генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, что приводит к гиперэкспрессии гена и увеличению продукции белка. При ММ частота встречаемости этих цитогенетических aberrаций составила [6; 38; 130]:

- t(4;14)(p16;q32): в 10–13 % случаев,
- t(11;14)(q13;q32): в 14,9–25 % случаев,
- t(14;16)(q32;q23): в 1,9–5 % случаев.

Существуют и другие механизмы активации протоонкогенов: амплификация локуса гена, эпигенетические изменения, мутации промотора гена и другие.

Транслокации t(4;14) и t(14;16) являются факторами неблагоприятного прогноза и учитываются в системах стадирования R-ISS (Revised International Staging System, Пересмотренная Международная система стадирования), mSMART (Стратификация клиники Мейо миеломы и риск-адаптированная терапия, Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy) [12; 46]. Также введены категории «double-hit» и «triple-hit» миелома — наличие двух и более цитогенетических аномалий высокого риска. Исследователями клиники Мейо показано, что накопление хромосомных aberrаций с дерегуляцией онкогенов достоверно ухудшает прогноз заболевания [157]. Неблагоприятное прогностическое влияние протоонкогенов *NSD2* и *MAF* было подтверждено не только цитогенетическими, но и молекулярно-генетическими методами. Исследователи из Арканзасского университета на основании данных профиля экспрессии генов продемонстрировали неблагоприятное влияние экспрессии *MAF* и *NSD2* на показатели выживаемости больных ММ. Циклин D1-позитивная ММ, напротив, отличается благоприятным течением и продолжительной выживаемостью [43].

Таким образом, активация онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* влияет на прогноз заболевания и терапевтическую тактику, что диктует необходимость изучения особенностей их функционирования в опухолевой плазматической клетке.

1.2.1 Циклин D1

Белок циклин D1 кодируется геном *CCND1* / *PRAD1* / *BCL1*, который расположен на длинном плече хромосомы 11 в локусе 11q13. Является представителем семейства циклинов — белков, регулирующих клеточный цикл [67].

Физиологическая роль. Наиболее изученная функция циклина D1 — это усиление пролиферативной активности в комплексе с циклинзависимыми киназами. Этот комплекс оказывает влияние на удвоение centrosом, функции митохондрий, клеточную адгезию и моделирование цитоскелета. Циклин D1 регулирует переход из G1- в S-фазу клеточного цикла. В комплексе с циклин-зависимыми киназами Cdk4 и Cdk6 циклин D1 фосфорилирует белок ретинобластомы (pRB), разрушая его связь с транскрипционным фактором E2F. E2F способен активировать транскрипцию многих генов, необходимых для синтеза ДНК. К некаталитическим функциям циклина D1 (не ассоциированным с фосфорилированием pRB) относят взаимодействие с ферментами, модифицирующими хроматин, и воздействие на промоторы транскрипционных факторов. Также циклин D1 способен активировать репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации [49].

В норме циклин D1 экспрессируется в клетках эпителиальных тканей, макрофагах, фибробластах и дендритных клетках. В лимфоидной ткани в норме переход из G1- в S-фазу регулируют циклины D2 и D3 [52].

Роль в онкогенезе. Гиперэкспрессия циклина D1, предположительно, делает клетку более чувствительной к пролиферативным стимулам и нечувствительной к ингибирующим сигналам. В эксперименте на мышинной модели было продемонстрировано, что у трансгенных мышей с переносом гена *CCND1* в 3' регуляторную область генов тяжелых цепей иммуноглобулинов увеличивалась доля В-лимфоцитов в G1-фазе клеточного цикла, но одновременно с этим усиливался апоптоз лимфоцитов. Это дало основания авторам предположить, что дерегуляция циклина D1 не является ключевым событием в патогенезе лимфом. Онкогенный потенциал циклина D1 могут обеспечивать другие факторы, например, определяющие его ядерную локализацию [11].

Среди гемобластозов экспрессия циклина D1 отмечается во всех случаях мантийноклеточной лимфомы (диффузное ядерное окрашивание), некоторых случаях хронического лимфолейкоза и волосатоклеточного лейкоза (точечная, глобулярная окраска ядра), но не встречается при агрессивных лимфомах, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Беркитта [55].

Механизмы дерегуляции CCND1 при ММ. Одним из механизмов гиперэкспрессии *CCND1* при ММ является t(11;14)(q13;q32). В результате переноса генетического материала с хромосомы 11 на хромосому 14 *CCND1* попадает под действие сильного 5' энхансера генов

тяжелых цепей иммуноглобулинов. По данным различных авторов, транслокация t(11;14)(q13;q32) обнаруживается в CD138+ селектированных клетках костного мозга методом FISH [74,76,85,86]:

- при моноклональной гаммапатии неясного значения (МГНЗ) и тлеющей ММ — 12,7–25 % случаев,
- при симптоматической ММ — в 14,9–21 % случаев,
- при первичном плазмоклеточном лейкозе — в 33–50 % случаев.

Существуют и другие цитогенетические поломки, ведущие к гиперэкспрессии циклина D1: амплификация локуса гена *CCND1* и трисомия хромосомы 11 [54; 63]. Биаллельная дисрегуляция *CCND1* выявлена при гипердиплоидном кариотипе в отсутствие t(11;14) и при дерегуляции генов *NSD2* и *MAF* [50]. При активации сигнальных путей RAS – MEK – ERK и PI3K усиливается экспрессия циклина D1 [49].

Клиническое течение ММ при дерегуляции CCND1. Течение ММ с дерегуляцией циклина D1 отличает ряд особенностей. Предикторами гиперэкспрессии циклина D1 считают лимфоплазмочитарную дифференцировку опухолевых клеток и экспрессию CD20 [33]. T(11;14) чаще встречалась у пациентов моложе 40 лет с малосекретирующей ММ (концентрация парапротеина менее 10 г/л), с продукцией только свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов и редко наблюдалась у больных с экстрамедуллярными плазмочитомами [38; 127]. Исследовательская группа Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) показала, что у больных с секрецией парапротеина IgM и IgE и с несекретирующей формой ММ чаще выявляется t(11;14) [188]. Китайские исследователи отметили, что при t(11;14) чаще встречались: секреция парапротеина IgD, IgM и несекретирующая форма ММ, экспрессия CD20 и CD79a, отсутствие CD56 [171]. Н. Hundemer и соавт показали, что у больных с t(11;14) отсутствие экспрессии CD56 не является маркером неблагоприятного течения заболевания в случае выполнения ауто-ТГСК [112].

Показано, что наличие или отсутствие CD20 при дерегуляции циклина D1 оказывает влияние на прогноз заболевания. При определении профиля генетической экспрессии в исследовании Total Therapy 3 экспрессия CD20 являлась показателем благоприятного прогноза: хотя ремиссия и достигалась в течении длительного времени, но была самой продолжительной. Среди больных с экспрессией *CCND1* и отсутствием CD20 быстрее и чаще достигался полный ответ, однако рано развивался рецидив ММ [165]. При добавлении в схему лечения бортезомиба и леналидомида экспрессия CD20 сохраняла свое прогностическое значение [43].

Методы определения дерегуляции CCND1 и их сравнение. Деререгуляция онкогена *CCND1* и его одноименного белкового продукта может быть выявлена различными методами. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией экспрессия *CCND1*

обнаруживается в 35,3 % случаев ММ [77]. При использовании ИГХ метода частота выявления экспрессии белка циклина D1 в трепанобиоптатах костного мозга больных ММ в дебюте заболевания составила 16–46,6 % [16; 86]. Ряд авторов делают акцент на следующие особенности опухолевого субстрата при выявлении экспрессии циклина D1: лимфоплазмочитарная дифференцировка, массивная опухолевая инфильтрация костного мозга, низкая пролиферативная активность aberrантных плазматических клеток [16; 37; 51; 53].

В ряде исследований проведено сравнение различных методов определения дерегуляции *CCND1*. Показана взаимосвязь между наличием t(11;14), трисомией хромосомы 11 и усилением экспрессии *CCND1*, выявленной методом ПЦР с обратной транскрипцией [54]. Диагностированная методом FISH амплификация локуса гена *CCND1* достоверно положительно коррелировала с ядерной экспрессией циклина D1, определенной методом ИГХ [16]. Четкую взаимосвязь между наличием t(11;14) и ядерной экспрессией циклина D1 при исследовании костного мозга у больных ММ также подтвердили исследователи из клиники Мейо [169] и Арканзасского университета [51]. Коллектив греческих авторов сравнил результаты выявления матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) *CCND1* методом гибридизации *in situ* и циклина D1 методом ИГХ в трепанобиоптатах костного мозга больных ММ. Во всех случаях экспрессии мРНК *CCND1* детектировался белок [53]. Таким образом, результаты трех методов определения дерегуляции *CCND1* значимо коррелировали друг с другом.

Продемонстрирована корреляция между различными цитогенетическими поломками хромосомы 11 и степенью экспрессии циклина D1 опухолевыми клетками. Итальянские авторы отметили несовпадение результатов ИГХ исследования и различных aberrаций хромосомы 11. У всех пациентов с t(11;14) обнаружена экспрессия циклина D1, но среди 13 пациентов с трисомией хромосомы 11 лишь у 2 выявлена экспрессия циклина D1 [94]. При совместном использовании методов FISH, ПЦР с обратной транскрипцией и ИГХ высокие значения экспрессии *CCND1* и ядерная экспрессия циклина D1 отмечались при выявлении t(11;14), средние и низкие показатели экспрессии *CCND1* — при полисомии 11, но при этом экспрессия белка выявлялась только в трети случаев. У нескольких больных выявлена экспрессия *CCND1* в отсутствие цитогенетических аномалий [63]. J. Cook и соавт. показали высокую корреляцию между ИГХ окрашиванием клеточных структур плазматической клетки и наличием цитогенетических аномалий [93]. При выявлении методом FISH t(11;14) отмечалось яркое окрашивание ядра, при наличии амплификации 11q13 — слабое ядерное окрашивание. Швейцарские авторы предположили, что при амплификации локуса гена *CCND1* экспрессия циклина D1 недостаточно высока, чтобы оказывать влияние на регуляцию клеточного цикла [37]. Таким образом, цитогенетические поломки в различной степени влияют на экспрессию

гена *CCND1*, что, вероятно, может оказывать влияние на онкогенный потенциал плазматической клетки.

Прогностическое значение экспрессии циклина D1. Прогностическое значение дерегуляции *CCND1* при ММ продолжает изучаться. В настоящее время t(11;14) является цитогенетической абберацией стандартного риска. Аномалии хромосомы 11 как маркер дерегуляции протоонкогена *CCND1*, выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании и методом FISH, в ранних работах рассматривались как фактор неблагоприятного прогноза [16; 149]. В исследованиях сотрудников клиники Мейо t(11;14) показана как фактор благоприятного прогноза: среди пациентов с t(11;14), получивших лечение по схеме VBMCP (винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон), показатели выживаемости и частота достижения общего ответа не отличались от таковых у больных без цитогенетических аномалий. Авторы выдвинули гипотезу, что клетки с дерегуляцией *CCND1* представляют собой генетически стабильный вариант заболевания, характеризующийся индолентным течением и химиочувствительностью опухоли [38; 127]. В исследовании А. Lakshman и соавт. в результате длительного наблюдения (медиана времени наблюдения 66 мес.) за 1095 больными ММ было показано, что t(11;14) несет скорее промежуточное прогностическое значение [129]. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных с t(11;14) составила 74,4 мес., с другими транслокациями с вовлечением хромосомы 14—49,8 мес., без цитогенетических аномалий — 103,6 мес.

В исследовании Т. Kelley и соавт. среди больных ММ, получивших индукционную терапию по схеме VAD + талидомид (винкристин, доксорубицин, дексаметазон), экспрессия циклина D1 оказывала негативное влияние на выживаемость без прогрессирования (ВБП) (2,3 года против 2,8 лет среди больных без экспрессии циклина D1), однако различие было погранично достоверным ($p = 0,053$) [42]. В работе А. Tasidou и соавт., экспрессия циклина D1 у 130 больных ММ, получивших индукционную терапию по различным схемам как с включением бортезомиба, так и талидомида, негативно влияла на ОВ: 41 мес. при экспрессии циклина D1 против 62 мес. при отсутствии экспрессии циклина D1, $p = 0,03$ [103]. Стоит отметить, что в исследовании американских авторов ауто-ТГСК не выполнялась, а в работе греческих авторов ауто-ТГСК выполнена лишь 16,5 % больных.

Высказано мнение, что ауто-ТГСК оказывает значительный терапевтический эффект при дерегуляции циклина D1. Среди пациентов, которым была проведена однократная или тандемная ауто-ТГСК после индукции по полихимиотерапевтическим схемам, гиперэкспрессия *CCND1* являлась фактором благоприятного прогноза [54]. Исследовательская группа IFM назвала t(11;14) предиктором длительной выживаемости после ауто-ТГСК [159]. Несколько иные результаты получили исследователи из клиники Мейо и Онкологического центра им. М.Д. Андерсона при Техасском университете. В группе больных, получивших ауто-ТГСК,

показатели выживаемости не отличались в зависимости от наличия или отсутствия t(11;14) [41; 98]. При AL-амилоидозе t(11;14) является фактором неблагоприятного прогноза, однако именно консолидация высокодозным мелфаланом значимо улучшает прогноз заболевания у этой категории пациентов [153].

В настоящее время проводится изучение эффективности ингибитора BCL-2 — венетоклакса в лечении ММ. Представлены данные исследования BELLINI, где добавление венетоклакса к бортезомибу и дексаметазону при лечении рефрактерно-рецидивирующей ММ позволило достичь двухкратного увеличения ВВП, особенно при выявлении t(11;14) [194]. Эффективность венетоклакса при ММ связывают с повышенной экспрессией BCL-2 в опухолевых клетках, гиперэкспрессией В-клеточных генов, преимущественной экспрессией CD20 и CD79 α , замедлением дифференцировки в плазматическую клетку [195].

1.2.2 NSD2

Белок NSD2 кодируется геном *NSD2* / *MMSET* / *WHSC1*, расположенным на коротком плече хромосомы 4 в локусе 4p16.3.

Физиологическая роль. Одна из важнейших функций NSD2 — репарация ДНК. Метилтрансфераза NSD2 участвует в негомологичном соединении концов двуцепочечной спирали ДНК. NSD2 подавляет такой механизм как гомологичная рекомбинация, при котором реже возникают ошибки при восстановлении. Негомологичное соединение концов ДНК может происходить во всех фазах клеточного цикла, однако является механизмом, склонным к ошибкам. Высказано предположение, что в В-лимфоцитах NSD2 играет важную роль в восстановлении двуцепочечных разрывов ДНК при переключении класса тяжелой цепи иммуноглобулина. Нокаут гена *NSD2* приводит к глубокому гуморальному иммунодефициту вследствие нарушения созревания В-лимфоцитов [92].

В норме NSD2 играет значительную роль в онтогенезе. Делеция короткого плеча хромосомы 4, на котором находится в том числе и ген *NSD2*, приводит к развитию синдрома Вольфа-Хиршхорна, характеризующегося пороками сердца, микроцефалией и нарушением ментального развития [197].

Роль в онкогенезе. Гиперэкспрессия NSD2 описана при таких солидных новообразованиях, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак молочной железы, рак легкого, рак почки и рак предстательной железы [184]. Показана важная роль NSD2 в эпителиально-мезенхимальной трансформации: при гиперэкспрессии NSD2 уменьшается экспрессия Е-кадгерина и усиливается экспрессия N-кадгерина на поверхности опухолевых клеток. Значительная экспрессия мРНК N-кадгерина обнаружена в плазматических клетках 83 %

больных ММ с t(4;14). Отсутствие экспрессии N-кадгерина при ММ связывают с увеличением числа циркулирующих опухолевых клеток и нарушением хоуминга в костном мозге [128].

При гиперэкспрессии NSD2 происходят значительные изменения в эпигеноме клетки. Наибольшее количество гиперметилированных генов встречается именно в плазматических клетках с перестройкой t(4;14) [14]. NSD2 может взаимодействовать с гистондеацетилазами и совместно подавлять экспрессию некоторых генов. NSD2 усиливает экспрессию генов, регулирующих апоптоз и клеточный цикл: *BAX*, *BCL2*, *CASP6*, *CCNE2* и подавляет экспрессию *CCND2*, *BRCAl*, *CASP1* и *CASP4* [121]. NSD2 способен усилить транскрипцию генов *SLAMF7* [142] и *IRF4* [122], связываясь непосредственно с их промоторами. NSD2 активирует сигнальные пути NF-κB и Wnt, усиливает экспрессию генов *IL6*, *IL8*, *VEGFA*, *CCND1*, формируя петлю аутокринной регуляции [91].

J. Lauring и соавт. показали, что при подавлении экспрессии *NSD2* в клеточной культуре плазматических клеток KMS11, несущей t(4;14), нарушалась адгезия клеток к внеклеточному матриксу ввиду уменьшения экспрессии генов молекул адгезии интегрин α5, N-кадгерина, CD56, усиливался апоптоз [180]. Нокаут гена *NSD2* уменьшал количество клеток в S-фазе клеточного цикла.

В aberrантных плазматических клетках с дерегуляцией NSD2 в ответ на воздействие алкилирующих препаратов (мелфалан, блеомицин) нарастает активность механизмов репарации ДНК (негомологичного соединения концов ДНК и гомологичной рекомбинации). При гиперэкспрессии NSD2 не происходит остановки клеточного цикла, пути запуска апоптоза репрессированы даже при значительном повреждении ДНК [35]. Таким образом, при гиперэкспрессии NSD2 опухолевые клетки могут быть резистентны к алкилирующим препаратам. В то же время стоит отметить тот факт, что функционирование репарационных механизмов при дерегуляции NSD2 неполноценно и приводит к нестабильности генома и быстрому увеличению мутационной нагрузки [126].

Механизмы дерегуляции NSD2 при ММ. t(4;14)(p16;q32) является наиболее изученным механизмом дерегуляции *NSD2* при ММ и, по данным различных авторов, обнаруживается в CD138+ селектированных клетках костного мозга методом FISH [6; 88; 130; 159]:

- при МГНЗ и тлеющей ММ — в 1,3–9 % случаев,
- при симптоматической ММ — в 10–13 % случаев,
- при первичном плазмноклеточном лейкозе — в 13 % случаев.

Стоит отметить, что ген *NSD2* впервые описан при исследовании цитогенетических aberrаций именно у больных ММ [187]. При детальном изучении t(4;14)(p16;q32) показано, что при переносе фрагмента хромосомы 4 *NSD2* оказывается под влиянием сильного μ-энхансера

генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Методом ПЦР в реальном времени подтверждено, что в клеточных культурах с t(4;14) определяется гиперэкспрессия мРНК *NSD2* [121].

Потенциальным механизмом активации *NSD2* может быть дерегуляция гена *CKS1B* при amp(1q21). Показано, что белковый продукт этого гена является регулятором клеточного цикла и может функционировать через сигнальный путь MEK / ERK [132]. В свою очередь киназы ERK через активацию транскрипционного фактора CREB могут способствовать активации *NSD2* и стабилизации его белкового продукта внутри клеточного ядра [175].

Клиническое течение ММ при дерегуляции NSD2. Среди пациентов с t(4;14) чаще встречались массивная (более 30 г/л) секреция парапротеина, превалировала секреция парапротеина IgA, высокая концентрация β 2-микроглобулина [38]. Итальянские исследователи обнаружили, что у больных с t(4;14) в два раза чаще наблюдались компрессионные переломы позвонков, выявлялось большее количество очагов деструкций в костной ткани [72]. При исследовании костного мозга больных ММ с t(4;14) обращала на себя внимание незрелая морфология опухолевых клеток и значительная доля плазмобластов [170]. В исследовании N. Gagelmann и соавт. у больных ММ с плазмочитомами достоверно чаще встречалась t(4;14) [174].

Прогностическое значение экспрессии NSD2. T(4;14) является фактором неблагоприятного прогноза при ММ и включена в систему стадирования R-ISS [38].

Бортезомиб продемонстрировал эффективность в лечении больных с дерегуляцией *NSD2*. В исследовании HOVON-65/GMMG-HD4 показатели выживаемости больных с t(4;14) были несколько выше при использовании бортезомиба в индукции и в качестве поддерживающей терапии, однако различия были статистически незначимы [25]. Подобные результаты получены в исследовании IFM. Показатели 4-летней ОВ в группе больных с t(4;14), получавших терапию по схеме VD (бортезомиб, дексаметазон), были в 2 раза выше таковых при проведении индукционной терапии по схеме VAD (63 % против 32 %) [26]. При сравнении эффективности терапии по программам Total Therapy 2 и Total Therapy 3 было выявлено, что у пациентов с дерегуляцией *NSD2*, при проведении индукционной терапии с включением бортезомиба и талидомида, достоверно была выше бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ, длительность ремиссии [167].

В ряде исследований оценена роль новых препаратов в лечении больных с дерегуляцией *NSD2*. Проведение терапии помалидомидом не улучшило прогноз заболевания. При лечении по схеме PomDex (помалидомид, дексаметазон) пациенты с t(4;14) реже достигали значимого противоопухолевого ответа, а достигнутая ремиссия сохранялась недолго [148]. Добавление даратумумаба к терапии помалидомидом и дексаметазоном не дало значимого улучшения показателей выживаемости у больных с цитогенетическими аномалиями высокого риска [60].

Положительные результаты в лечении больных с цитогенетическими аномалиями высокого риска дало добавление карфилзомиба к леналидомиду и дексаметазону. Карфилзомиб в качестве индукционной терапии улучшил прогноз заболевания среди пациентов, не кандидатов на ауто-ТГСК [116].

В исследовании клиники Мейо $t(4;14)$ являлась предиктором плохого прогноза при выполнении ауто-ТГСК: медиана времени до прогрессирования больных с данной цитогенетической аберрацией составила 8,2 мес. против 17,8 мес. для больных без $t(4;14)$, медиана ОВ составила 18,8 мес. против 43,9 мес., соответственно [41]. Неудовлетворительные показатели выживаемости не были связаны с меньшей частотой достижения полного или очень хорошего частичного ответа (ПО или ОХЧО) — они были обусловлены ранней и быстрой прогрессией заболевания после ауто-ТГСК [159].

Таким образом, ряд исследований продемонстрировал необходимость интенсификации лечения у больных с $t(4;14)$. В настоящее время продолжается изучение различных терапевтических подходов к терапии больных из группы высокого риска. Исследователи из Китая продемонстрировали преодоление неблагоприятного прогноза при проведении индукционной терапии по схеме VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) и выполнении тандемной ауто-ТГСК [113]. В многоцентровом исследовании EBMT показано, что выполнение тандемной ауто/алло-ТГСК улучшило показатели выживаемости в группе неблагоприятного прогноза [191]. В то же время в исследованиях CASSIOPEA, GRIFFIN, SWOG-1211 интенсификация индукционной терапии (применение четырехкомпонентных схем с включением ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов в сочетании с моноклональными антителами к SLAMF7 и CD38) не улучшила прогноз заболевания в группе пациентов с цитогенетическими аберрациями высокого риска [22; 23; 59]. Поэтому внимание исследователей направлено на внедрение новых методик в сочетании с высокодозной химиотерапией. В одноцентровом исследовании из Китая 10 больным с факторами неблагоприятного прогноза последовательно выполнена однократная ауто-ТГСК и проведена анти-BCMA CAR-T-клеточная (Chimeric Antigen Receptor T-cell, Т-клетки с химерным антигенным рецептором) терапия. У всех больных удалось добиться строго полного ответа (сПО), который у 7 пациентов сохранялся более 2 лет [17].

1.2.3 C-Maf

Белок c-Maf кодируется геном *MAF*, который находится на длинном плече хромосомы 16 в локусе 16q23.2.

Физиологическая роль. C-Maf является транскрипционным фактором и играет значимую роль в морфогенезе и клеточной дифференцировке. Данный транскрипционный фактор

необходим для развития Т-клеточного ответа, созревания макрофагов и Т-хелперов 2 типа, формирования полноценного хрусталика, созревания β -клеток островков поджелудочной железы, секреции глюкагона и инсулина, совместного функционирования макрофагов и клеток эритроидного ростка [199]. В некоторых тканях c-Maf играет важную роль в жизнедеятельности клетки. Так, в клетках сетчатки присутствует высокий уровень экспрессии *MAF*, однако белок не проявляет свойств онкогена — он необходим для терминальной дифференцировки клеток. Экспрессия *MAF* значительно снижена в клетках рака простаты, что свидетельствует о том, что c-Maf является белком, подавляющим рост опухоли. В нормальных плазматических клетках мРНК *MAF* не определяется. c-Maf способен активировать транскрипцию *TP53* и вызвать апоптоз опухолевых клеток. Таким образом, в различных тканях c-Maf способен проявлять себя в противоположных качествах — как фактор, способствующий росту опухоли в лимфоидной ткани и как противоопухолевый фактор в клетках карциномы простаты [34].

Роль в онкогенезе. C-maf в качестве транскрипционного фактора усиливает экспрессию генов *CCND2*, *ITGB7*, *ARK5* и *CCR1*. Через свои мишени c-Maf:

- повышает пролиферативную активность опухолевых клеток,
- усиливает адгезию плазматических клеток к строме костного мозга и, как следствие взаимодействия со стромальным микроокружением, аутокринную и паракринную секрецию VEGF,
- усиливает хемотаксис опухолевых клеток в костный мозг [18; 134].

В эксперименте показано, что c-Maf через циклин D2 увеличивает пролиферативную активность плазматических клеток и рост опухолевой массы [134].

Интегрин $\beta 7$ относится к семейству интегринов, трансмембранных рецепторов клеточного взаимодействия и адгезии. Интегрины необходимы для миграции лейкоцитов в лимфатические узлы и селезенку, миграции плазматических клеток в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Лигандами для интегринов $\alpha 4\beta 7$ и $\alpha E\beta 7$ являются MAdCAM-1 и E-кадгерин, соответственно. Они располагаются на поверхности эндотелия и клеток стромы костного мозга [107].

c-Maf усиливает экспрессию интегрин $\alpha E\beta 7$ на поверхности плазматических клеток. Интегрин $\alpha E\beta 7$ взаимодействует с E-кадгерином на клетках стромального микроокружения. При этом усиливается адгезия опухолевых клеток к строме костного мозга, индуцируется секреция VEGF, IL-1 β и MIP-1 β . В результате интегрин $\beta 7$ -опосредованного взаимодействия плазматическая клетка способна усиливать неоангиогенез, взаимодействовать с остеобластами и остеокластами. Стоит отметить, что c-Maf усиливает как экспрессию хемокинового рецептора CCR1 на поверхности плазматических клеток, так хемокина MIP-1 β через взаимодействие с клетками стромы. Это формирует порочный круг, способствующий накоплению опухолевых

клеток в костном мозге: плазматические клетки по градиенту концентрации хемокина мигрируют в костный мозг. Там они взаимодействуют через интегрин $\beta 7$ с клетками стромы и стимулируют секрецию MIP-1 β . Кроме того, контакт через интегрин $\beta 7$ с клетками стромы позволяет опухолевым клеткам избежать лекарственно-индуцированного апоптоза [134]. В эксперименте на мышинной модели продемонстрировано, что при блокаде гена *ITGB7* нарушается взаимодействие плазматических клеток со стромой костного мозга: плазматические клетки теряют способность к хоумингу в костный мозг и становятся чувствительными к действию бортезомиба и мелфалана [107].

Гиперэкспрессия белка c-Maf описана не только при ММ, но и при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме [29]. В эксперименте на мышинной модели была доказана роль c-Maf в развитии лимфоидных неоплазий. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией онкогена *MAF* в Т-лимфоцитах достоверно чаще развивались Т-клеточные опухоли, при этом частота развития лимфом положительно коррелировала с высоким уровнем экспрессии *MAF* [133].

Механизмы дерегуляции MAF при ММ. Показано, что при t(14;16)(q32;q23) и t(16;22)(q23;q11), которые выявляются у больных ММ, происходит перемещение протоонкогена *MAF* под действие либо сильного μ энхансера генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, либо сильного энхансера генов легких цепей иммуноглобулинов. Все клеточные линии, которые несут выявленные методом FISH t(14;16)(q32;q23) и t(16;22)(q23;q11), демонстрировали повышенный уровень экспрессии онкогена *MAF*, который был подтвержден методом ПЦР с обратной транскрипцией [87]. По данным различных авторов, транслокация t(14;16)(q32;q23) обнаруживается в CD138+ селектированных клетках костного мозга методом FISH [72; 74; 83; 84]:

- при МГНЗ и тлеющей ММ — 1–5 % случаев,
- при симптоматической ММ — в 1,9–5 % случаев,
- при первичном плазмоклеточном лейкозе — в 11–20 % случаев.

При ММ причиной экспрессии онкогена *MAF* могут быть не только хромосомные aberrации, но и другие механизмы — например, активация протоонкогена *MAF* через внешние или внутренние стимулы. Группа французских исследователей описала увеличение экспрессии *MAF* в ответ на стимуляцию факторами BAFF и APRIL клеточных культур плазматических клеток, несущих рецептор TACI [173]. Ряд факторов, связывающихся с промотором, способен активировать и усилить экспрессию протоонкогена *MAF*. В частности, NSD2 через сигнальный путь MEK / ERK и транскрипционные факторы Fos и Jun способен активировать *MAF*. Кроме того, NSD2 и MEK могут запустить транскрипцию *MAF* через модификации гистоновых белков [10].

Интересен тот факт, что от механизма активации *MAF* зависит то, экспрессия скольких аллелей гена будет нарушена. При переносе теломерного участка длинного плеча одной из двух хромосом 16 на хромосому 14 задействована лишь одна из аллелей гена *MAF*. А в клеточной культуре, несущей t(4;14)(p16;q32), одинаково экспрессировались оба аллеля *MAF* [87].

Методы определения дерегуляции MAF и их сравнение. Выявление дерегуляции гена и/или его белкового продукта возможно при использовании цитогенетического, молекулярно-биологического и ИГХ методов. При сравнении трех методов получены интересные данные. Так, t(14;16)(q32;q23) выявляется в среднем у 5 % больных ММ, а при использовании ПЦР с обратной транскрипцией экспрессия *MAF* определялась в 50 % CD138+ клеток костного мозга пациентов с ММ. При исследовании 28 клеточных линий 46 % показали высокий уровень экспрессии *MAF*. Стоит отметить, что среди этих клеточных линий были как линии, несущие транслокации с вовлечением длинного плеча хромосомы 16, так и линии с хромосомными перестройками с вовлечением протоонкогенов *NSD2/FGFR3* и *CCND1* [134].

С помощью метода ИГХ коллектив авторов из Китая выявил экспрессию c-Maf при исследовании костного мозга у 30,5 % больных ММ [40]. В работе канадских исследователей проведено сравнение ИГХ и цитогенетического методов: ядерная экспрессия белка c-Maf при ИГХ исследовании была обнаружена у 30 % больных, в то время как t(14;16)(q32;q23) методом FISH была определена лишь в 5 % случаев [30]. Таким образом, уровень экспрессии *MAF* не коррелирует с концентрацией белка c-Maf — это может быть связано с посттрансляционными изменениями белка, его деградацией а также иными механизмами дерегуляции [119].

Прогностическое значение экспрессии MAF. T(14;16) рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза и включена в систему стадирования R-ISS. Стоит отметить, что t(14;16) встречается редко у больных ММ, поэтому большинство исследований включали малочисленные группы больных с дерегуляцией c-Maf (клиника Мейо — 15 пациентов, Арканзаский университет — 31 пациент, IFM — 32 пациента, MRC Myeloma IX — 33 пациента, MRC Myeloma IX и XI — 65 пациентов) [83, 93, 154, 155]. В своем метаанализе сотрудники Арканзасского университета сравнили результаты лечения по исследовательским протоколам Total Therapy 2–5. Некоторые протоколы не включали ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, что позволило оценить их эффективность у пациентов с различными факторами риска, определенными по профилю экспрессии генов. Группа пациентов с экспрессией *MAF* отличалась низкой частотой достижения полной ремиссии, низкими показателями выживаемости: 5-летняя ВВП составила 44 %, 5-летняя ОВ — 56 %. В группе с дерегуляцией *CCND1* аналогичные показатели составили 64 % и 80 %. Показатели выживаемости сохранялись такими же низкими при добавлении в схему лечения бортезомиба, талидомида и леналидомида. Достижение полной ремиссии в группе пациентов с экспрессией

MAF не гарантировало длительного ее сохранения как в других группах пациентов [43]. В исследовании японских авторов было включено 35 пациентов с *t(14;16)*. В сравнении с пациентами без *t(14;16)* в этой группе отмечались низкие показатели выживаемости на фоне применения бортезомиба, талидомида и леналидомида, выполнения ауто-ТГСК [172].

При ИГХ исследовании трепанобиоптатов костного мозга пациентов с ММ было выделено 2 группы больных в зависимости от экспрессии белка *c-Maf* в CD138+ клетках. При сравнении показателей ВБП и ОВ не выявлено достоверных различий [30]. Подобные результаты получили авторы из Китая: экспрессия белка *c-Maf*, выявленная методом ИГХ, не оказывала влияния на течение заболевания [40]. Стоит отметить, что выборка больных была неоднородной, лечение проводилось по различным схемам с включением бортезомиба и талидомида, ауто-ТГСК выполнена лишь 7 больным (5 %).

Таким образом, изучение роли онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* и их белковых продуктов в патогенезе ММ несет большую теоретическую и практическую значимость. Понимание того, как происходит процесс активации протоонкогенов позволит детальнее изучить сложный многоступенчатый механизм опухолевой трансформации при ММ. Детализация биологических параметров опухоли дает возможность предложить новые доступные диагностические методы и развить новые персонализированные подходы к терапии этого неизлечимого заболевания.

1.3 Особенности клинической картины ММ, протекающей с костными плазмоцитомами.

Прогностическое значение костных плазмоцитом²

Клиническая картина ММ, протекающей с формированием костных плазмоцитом, демонстрирует ряд отличий. В работе S. Lee и соавт. было отмечено, что лабораторные параметры в дебюте заболевания больных с костными плазмоцитомами отличались от таковых больных без плазмоцитом: сохранялась нормальная концентрация гемоглобина, отмечались низкие значения концентрации β 2-микроглобулина и секреции парапротеина, превалировала I стадия по ISS (International Staging System, Международная система стадирования) [97].

Известно, что у ряда больных с костными плазмоцитомами поражение костного мозга не детектируется рутинными методами исследования. У больных с костными плазмоцитомами в 38 % случаев в трепанобиоптате костного мозга субстрат ММ выражен минимально в присутствии симптомокомплекса CRAB или маркеров активности опухоли [7]. В частности, эта особенность создает ограничения при изучении механизмов формирования плазмоцитом. В своей работе по исследованию профиля экспрессии генов в клетках костных плазмоцитом

² По материалам этого раздела написана статья Мамаева, Е. А. Множественная миелома, осложненная костными плазмоцитомами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы) / Е. А. Мамаева, М. В. Соловьева, Л. П. Менделеева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 303-310. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-3-303-310.

исследователи из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга описали следующую проблему в сравнении плазматических клеток костного мозга и плазмоцитомы. Они столкнулись с тем, что в костном мозге подавляющего большинства больных ММ с плазмоцитомой доля плазматических клеток была ниже порогового значения (менее 13 %), необходимого для проведения исследования профиля экспрессии генов [106].

Греческие авторы в своих исследованиях определили клиническую форму ММ, характеризующуюся развитием костных плазмоцитом, термином «макрофокальная ММ» [118; 158]. В качестве критериев этой формы авторы предлагают следующие параметры: наличие нескольких костных плазмоцитом, доля плазматических клеток в костном мозге менее 20 %, отсутствие анемии, гиперкальциемии и маркеров острого почечного повреждения. Хотя на особенности течения ММ, осложненной костными плазмоцитомами, впервые обратили внимание у молодых больных, средний возраст пациентов с макрофокальной ММ составил 61 год, а при классической ММ — 67 лет. Авторы выделяли следующие дополнительные особенности макрофокальной ММ: низкая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), редкая диагностика дефицита нормальных иммуноглобулинов, продвинутых стадий заболевания по системам стадирования ISS и R-ISS и цитогенетических аномалий высокого риска. В работе E. Katodritou и соавт. у 14 % больных с макрофокальной ММ ранее была диагностирована солитарная костная плазмоцитома [158]. При трансформации заболевания в симптоматическую ММ у этих пациентов отмечено появление новых костных плазмоцитом при минимальном поражении костного мозга.

Исследователи полагают что, о необходимости выделения отдельной клинической формы ММ свидетельствует и благоприятный прогноз при диагностике макрофокальной ММ. Показатели выживаемости молодых больных с костными плазмоцитомами были значимо лучше в сравнении с молодыми пациентами с поражением костного мозга: медиана ОВ после ауто-ТГСК в группе больных с множественными костными плазмоцитомами не была достигнута, в то время как в группе больных с инфильтрацией костного мозга она составила 68 мес. [118].

Иное прогностическое значение костных плазмоцитом представлено итальянскими авторами: при многофакторном анализе наличие плазмоцитом негативно влияло на ВВП и ОВ. В этой работе наличие костных плазмоцитом было ассоциировано с отсутствием секреции парапротеина, превалированием экспрессии λ -цепи и III стадией по Durie-Salmon. ВВП в группе пациентов с плазмоцитомами в дебюте заболевания была достоверно ниже, чем в группе больных без плазмоцитом: 18 против 30 мес., соответственно. Однако ОВ достоверно не различалась — 36 и 43 мес., соответственно [101].

При дифференцированном изучении влияния как костных, так и экстрамедуллярных плазмоцитом на течение ММ показано, что значительное негативное прогностическое значение

несет именно экстрамедуллярное поражение. В исследовании К. Vatsukh и соавт. показатели ОВ пациентов с костными плазмоцитомами вдвое превысили таковые у пациентов с экстрамедуллярными плазмоцитомами: медиана составила 54,8 мес. против 27,8 мес. [66]. В работе R. Çiftçiler и соавт. показано, что при выполнении ауто-ТГСК наихудшие показатели выживаемости отмечались у больных с экстрамедуллярными плазмоцитомами [74]. В исследование включено 180 пациентов, из них у 22 (12,2 %) больных выявлены костные плазмоцитомы, у 17 (9,4 %) — экстрамедуллярные. Показатели выживаемости больных с костными плазмоцитомами оказались несколько хуже, чем у больных без плазмоцитом. Так, 3-летняя ОВ составила 74 % среди больных с экстрамедуллярными плазмоцитомами, 85 % — среди пациентов с костными плазмоцитомами и 95 % — в группе больных без плазмоцитом. Достоверно различалась и частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПО и ОХЧО) в этих группах: среди больных без плазмоцитом значимый ответ достигнут у 92,9 % больных, среди больных с костными плазмоцитомами — у 86,4 %, а среди больных с экстрамедуллярным поражением — у 70,6% пациентов.

Таким образом, вопрос о прогностическом влиянии костных плазмоцитом остается дискуссионным. Несомненно, что клиническое течение ММ, осложненной несколькими костными плазмоцитомами, требует детального изучения.

1.4 Терапевтические подходы к лечению ММ, осложненной костными плазмоцитомами³

В настоящее время дифференцированного подхода к терапии ММ, осложненной костными плазмоцитомами, нет. Всем больным с диагнозом ММ назначается унифицированное лечение согласно современным клиническим рекомендациям вне зависимости от наличия костных плазмоцитом. Сведения об эффективности ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов основываются на ряде клинических случаев и малых сериях наблюдений больных с плазмоцитомами. Открытым остается вопрос об эффективности схем терапии лимфом (DHAP (дексаметазон, цитарабин, цисплатин), DCEP (дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин, филграстим), PACE (цисплатин, доксорубин, циклофосфамид, этопозид)) в лечении больных ММ, осложненной костными плазмоцитомами [76]. Оценка эффективности тех или иных методов лечения ММ, осложненной плазмоцитомами, затруднена по той причине, что в большинстве исследований под термином «экстрамедуллярное поражение» подразумеваются и костные, и экстрамедуллярные плазмоцитомы.

³ По материалам этого раздела написана статья Мамаева, Е. А. Множественная миелома, осложненная костными плазмоцитомами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы) / Е. А. Мамаева, М. В. Соловьева, Л. П. Менделеева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – № 3. – С. 303-310. – DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-3-303-310.

Положительные результаты достигнуты при совместном использовании бортезомиба и талидомида: у больных с костными плазмочитами был достоверно ниже риск прогрессии заболевания [176]. Однако при анализе подгрупп пациентов обнаружено, что вне зависимости от схемы терапии (VBMCP, VTD (бортезомиб, талидомид, дексаметазон) или TD (талидомид, дексаметазон)) прогрессия заболевания вдвое чаще отмечалась у больных с плазмочитами [166]. Китайские авторы обратили внимание на то, что, несмотря на достижение противоопухолевого ответа у 89 % больных с костными плазмочитами при проведении индукционной терапии схемами с талидомидом или бортезомибом, у большинства пациентов в последующем рано развился резистентный рецидив с формированием новых костных и экстрамедуллярных плазмочитом [80]. При совместном применении бортезомиба и леналидомида (схема VRD) показатели выживаемости больных с экстрамедуллярным поражением были достоверно хуже [61].

В малой серии наблюдений бортезомиб показал свою эффективность в лечении больных ММ, протекающей с плазмочитами. У пациентов, которым на предыдущих этапах лечения проводилась терапия полихимиотерапевтическими и талидомидсодержащими схемами, на фоне терапии бортезомибом удалось добиться уменьшения и/или полной регрессии плазмочитом [24; 48; 168]. В исследовании греческих авторов у половины больных с плазмочитами на фоне противорецидивной терапии на основе бортезомиба был достигнут противоопухолевый ответ [78]. Основываясь на положительных результатах терапии бортезомибом у больных с костными плазмочитами, Европейская гематологическая ассоциация и Национальный институт рака США рекомендуют проведение поддерживающей терапии бортезомибом после ауто-ТГСК у пациентов с факторами высокого риска [124; 157]. В работе греческих авторов при выполнении регрессионного анализа было показано, что при проведении терапии бортезомибом в последующем реже развивался рецидив с формированием экстрамедуллярных плазмочитом, а при терапии леналидомидом, напротив, чаще [100].

Эффективность талидомида в лечении больных с костными плазмочитами является спорным вопросом. В некоторых клинических наблюдениях отмечено уменьшение размеров плазмочитом при лечении талидомидом [160]. Противоположные данные получены в другой работе: ответ на противоопухолевую терапию был достигнут преимущественно у больных без плазмочитом [177]. В работе L. Rosiñol и соавт. у 4 из 11 больных с плазмочитами на фоне терапии талидомидом отмечалось уменьшение секреции парапротеина, в то время как продолжался рост образования [81]. Высказано предположение, что талидомид более эффективен в лечении индолентно текущей ММ с преимущественным поражением костного мозга без крупных остеодеструкций и плазмочитом. Его неэффективность при лечении

больных с плазмоцитомами связывают с невозможностью проявления антиангиогенного эффекта вне костного мозга.

При проведении противорецидивной терапии леналидомидом общий ответ был достигнут у 61,1 % больных с костными плазмоцитомами. У 44,4 % больных плазмоцитомы подверглись полной инволюции, у 16,6 % — уменьшились в размерах [114].

В одном из исследований карфилзомиб показал низкую эффективность в лечении больных с костными плазмоцитомами (у 23,5 % больных диагностированы плазмоцитомы): у большинства из них на фоне лечения не был достигнут как минимум частичный ответ (ЧО) [69]. Однако в работе немецких авторов на фоне терапии карфилзомибом у 83 % больных отмечено снижение секреции парапротеина и у 27 % пациентов — уменьшение размеров костных плазмоцитом [32]. Кроме того, в исследовании ENDEAVOR была отмечена эффективность карфилзомиба в лечении больных с цитогенетическими аномалиями высокого риска [31]. В одноцентровом исследовании, включавшем пациентов с рефрактерностью к ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам, даратумумаб в монорежиме продемонстрировал умеренную эффективность: общий ответ достигнут у 24,4 % пациентов [162]. В этом исследовании у 1/3 больных определялись плазмоцитомы. При анализе исследований ICARIA-MM и IKEMA отмечена эффективность трехкомпонентных схем с включением изатуксимаба у пациентов с плазмоцитомами: терапия по схемам IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон) и IsaKd (изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон) позволила достичь общего ответа у 50 % больных. Примечательно, что доля больных с плазмоцитомами в этих исследованиях очень мала — 7,8 и 6,3 %, соответственно [73].

В работе испанских авторов у 22 из 29 пациентов в рецидиве заболевания отмечено появление новых костных плазмоцитом. Ограниченную эффективность в отношении плазмоцитом продемонстрировали бортезомиб и леналидомид. Ни у одного пациента, получавшего терапию помалидомидом, карфилзомибом и талидомидом, не было уменьшения размеров плазмоцитомы [70].

Роль ауто-ТГСК в лечении больных ММ, протекающей с костными плазмоцитомами, была определена в ряде исследований. В работе британских авторов показатели выживаемости больных с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами, которым была выполнена ауто-ТГСК, не отличались от таковых в группе больных без плазмоцитом: ОВ составила 62 и 67 мес. соответственно [178]. Напротив, среди пациентов, не являющихся кандидатами на проведение высокодозной химиотерапии, ОВ была достоверно ниже в группе больных с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами. Ауто-ТГСК позволила углубить общий противоопухолевый ответ: достигались не только уменьшение секреции парапротеина и санация костного мозга, но и уменьшение размеров костных плазмоцитом. Подобные

результаты были получены в масштабном итальянском исследовании, включавшем 1003 больных, из них у 76 пациентов выявлены костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы в дебюте заболевания [101]. 208 больным была выполнена ауто-ТГСК, из них у 57 определялись костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы. Так, в этой группе больных наличие костных и экстрамедуллярных плазмоцитом не оказывало влияния на показатели ВБП и ОВ. Тогда как в группе больных, не кандидатов на выполнение ауто-ТГСК, показатели ВБП были достоверно хуже в группе больных с плазмоцитомами.

В анализе ЕВМТ был оценен эффект однократной и tandemной ауто-ТГСК при лечении больных с костными плазмоцитомами. Показатели 3-летней ОВ и ВБП больных с костными плазмоцитомами не отличались от таковых пациентов без плазмоцитом. Наличие нескольких костных плазмоцитом не ухудшало показатели выживаемости. При сравнении показателей 3-летней ВБП с костными плазмоцитомами при выполнении однократной и tandemной ауто-ТГСК достоверных различий не обнаружено: 54,3 % и 59,4 % соответственно. 3-летняя ОВ также достоверно не различалась: 80,3 % и 82,6 % соответственно [96]. Таким образом, ауто-ТГСК улучшает прогноз заболевания у пациентов с костными плазмоцитомами.

Локальная лучевая терапия (ЛЛТ) является стандартом терапии солитарной плазмоцитомы. Применение этого метода в ряде случаев позволяет добиться длительной ремиссии заболевания. В клинической практике суммарная очаговая доза составляет 40–45 Гр [156]. При ММ лучевая терапия применяется преимущественно на область резидуальных костных плазмоцитом после системной химиотерапии [192]. Опубликованные данные посвящены преимущественно выполнению ЛЛТ как паллиативной методики, позволяющей облегчить болевой синдром при сдавлении спинного мозга и нервных стволов, избежать патологических переломов при внутрикостных плазмоцитомах с прерыванием коркового слоя [75; 155]. На фоне ЛЛТ отмечено уменьшение размеров плазмоцитомы, а в ряде случаев — ее патоморфоз [125]. Таким образом, значительный интерес представляет определение места ЛЛТ в лечении пациентов с ММ и костными плазмоцитомами и возможность с ее помощью углубить противоопухолевый ответ.

Таким образом, множественная миелома, протекающая с развитием костных плазмоцитом, является собой отдельную форму течения заболевания. Она демонстрирует такие клинико-лабораторные особенности, как отсутствие глубокой анемии, гиперкальциемии и почечного повреждения, иммунопареза, а также нерезко выраженное поражение костного мозга. По сравнению с экстрамедуллярным поражением, течение заболевания относительно благоприятное, а улучшению прогноза способствует применение высокодозной химиотерапии и трансплантационных методик. Однако в настоящее время до конца не определена эффективность отдельных лекарственных препаратов при лечении ММ с формированием

костных плазмоцитом. В преобладающем большинстве клинических исследований инновационных лекарственных средств не оценивалась динамика размеров костных плазмоцитом. До конца не определена роль ЛЛТ на область костной плазмоцитомы в рамках программного лечения ММ.

Глава 2. Характеристика больных и методы исследования

2.1 Характеристика больных

В исследование включено 142 больных с впервые диагностированной ММ в возрасте от 24 до 83 лет (медиана 58 лет), соотношение М : Ж = 61 : 81. Пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2011 по 2022 год. Длительность наблюдения за больными составила от 1,2 до 141 мес. (медиана 24,5 мес.).

Диагностика заболевания и противоопухолевое лечение проводились на базе отдела химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (зав. отделом – проф., д.м.н. Менделеева Л. П.), отделения гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови (зав. отделением — к.м.н. Соловьев М. В.), дневного стационара гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей (зав. отделением – к.м.н. Соловьева М. В.), отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением — к.м.н. Кузьмина Л. А.). Диагноз установлен в соответствии с критериями IMWG (2014) [109].

Исследование включало в себя ретроспективную и проспективную часть. В ретроспективную часть включено 26 больных ММ, проходивших лечение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2011 по 2018 год. Всем пациентам при диагностике заболевания выполнена биопсия костной плазмцитомы. Биопсия выполнялась при верификации диагноза ММ в сторонних медицинских учреждениях. В последующем архивный материал блоков плазмцитом предоставлялся для пересмотра в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. В проспективную часть исследования включено 116 больных ММ, которым в период с января 2019 года по август 2022 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был установлен диагноз ММ и начата индукционная терапия. 27 больным при диагностике заболевания выполнена биопсия костной плазмцитомы. Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.1.1 Характеристика ретроспективной группы больных

В ретроспективную группу включено 26 пациентов с ММ, осложненной костными плазмоцитомами, в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 55 лет). Соотношение М : Ж составило 9 : 17.

При диагностике заболевания у пациентов визуализировалось в среднем 2 костные плазмоцитомы (от 1 до 7). Визуализация всего тела (низкодозная КТ костей скелета) выполнена 9 (35 %) больным. КТ отдельных анатомических областей выполнена 17 (65 %) больным. Костные плазмоцитомы локализовались преимущественно в позвонках (39 %), в 18 % — в ключицах и ребрах, в 15 % — в костях таза, в 13 % — в костях черепа, в 7 % — в длинных трубчатых костях, в 6 % — в груди, в 2 % — в лопатках (рис. 2). Размеры костных плазмоцитом составляли от 5 x 3 x 4 мм до 102 x 63 x 58 мм.

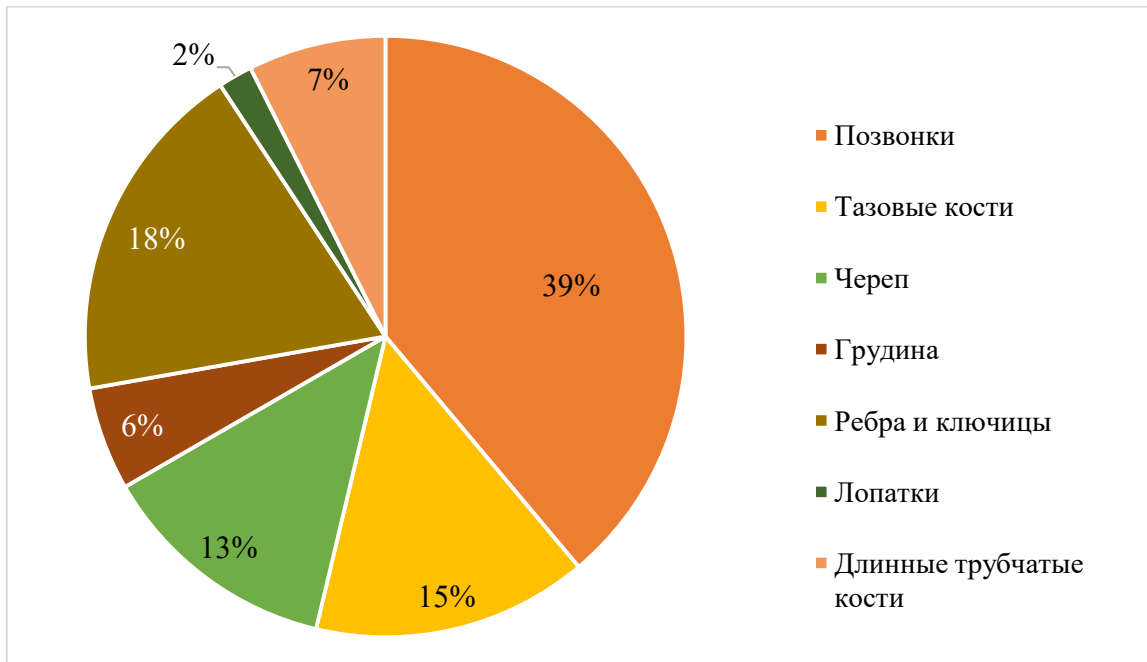


Рисунок 2. Локализация костных плазмоцитом у пациентов с ММ (ретроспективное исследование).

Всем пациентам при диагностике заболевания выполнена пункция костного мозга. При цитологическом исследовании пунктата костного мозга доля плазматических клеток составила от 0,1 до 38 % (медиана 9 %). Трепанобиопсия костного мозга выполнена 13 (50 %) больным. При гистологическом и ИГХ исследовании трепанобиоптатов костного мозга плазмноклеточная инфильтрация выявлена у 8 (61,5 %) больных. Ни у одного больного при диагностике заболевания не выявлялись плазматические клетки в периферической крови.

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи выполнено 25 пациентам (96,2 %). Секреция парапротеина G регистрировалась у 10 (40 %) больных, парапротеина А — у 5 (20 %). Секреция только СЛЦ определялась у 9 (36 %) больных. Несекретирующая форма ММ диагностирована у 1 больного. Количественные показатели секреции парапротеина варьировали от следовых значений до 35,4 г/л (медиана 11,2 г/л). Уровень экскреции белка Бенс-Джонса составлял от следовых значений до 5,99 г/сут (медиана 0,62 г/сут). Неизмеряемая болезнь, которую определяли согласно критериям IMWG [108] (М-градиент < 10 г/л, экскреция белка Бенс-Джонса < 200 мг/сут, секреция вовлеченных СЛЦ < 100 мг/л), диагностирована у 9 (34,6 %) больных.

Цитогенетическое исследование селектированных CD138⁺ клеток костного мозга методом FISH выполнено 6 (23,1 %) больным. У 3 пациентов выявлена t(11;14). Наличие 2 цитогенетических aberrаций высокого риска (double-hit ММ) по системе mSMART 3.0 [120] подтверждено у 1 больной [t(4;14), del17p13].

В табл. 1 представлены лабораторные параметры заболевания пациентов с ММ, протекающей с костными плазмочитомами.

Таблица 1. Характеристика больных ММ, осложненной костной плазмочитомой (ретроспективное исследование).

Параметры заболевания при диагностике	Клинико-лабораторные показатели (медиана, разброс значений)
Гемоглобин, г/л	120 (78–153)
Кальций, ммоль/л	2,51 (2,18–2,9)
Креатинин, мкмоль/л	82 (52–966)
Развитие острого почечного повреждения, %	1 (3,8 %)
β 2-микроглобулин, мг/л	2,9 (1,8–6,6)
ЛДГ, Ед/л	216 (144–600)
Альбумин, г/л	42 (26–59)
Стадия заболевания по ISS: I / II / III/ не определена (%)	14 (53,9) / 3 (11,5) / 3 (11,5) / 6 (23,1)

Всем пациентам проводилась индукционная терапия бортезомибсодержащими схемами. В качестве второй линии терапии иммуномодулирующие препараты применялись у 7 (26,9 %) больных. Назначение полихимиотерапевтических схем потребовалось 7 (26,9 %) пациентам. ЛЛТ на область костных плазмочитом проведена 3 пациентам до выполнения ауто-ТГСК. Суммарная очаговая доза (СОД) 40–44 Гр.

Противоопухолевый ответ оценивался в соответствии с критериями ответа на противоопухолевую терапию (приложение 1), предложенными IMWG в 2016 году [108]. Определение размеров костных плазмочитом осуществлялось тем же методом, что и при диагностике заболевания: при выявлении костной плазмочитомы на низкодозной КТ костей скелета в последующем выполнялось прицельное исследование каждой конкретной костной плазмочитомы. По окончании индукционного этапа терапии значимого противоопухолевого ответа достигли 7 больных: ПО — 4, ОХЧО — 3. ЧО констатирован у 14 больных, стабилизация — у 2 пациентов. Прогрессия заболевания диагностирована у 3 больных.

Трансплантационный этап лечения выполнен 25 пациентам. Одному пациенту ауто-ТГСК не выполнена в связи с прогрессией заболевания. У всех пациентов мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводилась по схемам с включением химиотерапевтических препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): с применением высокодозного циклофосфида (4 г/м^2) — у 23 больных, с применением схемы ДНАР — у 2 пациентов. Назначение плериксафора в связи с отсутствием CD34+ клеток в периферической крови потребовалось 2 больным. В среднем проводилось

2 процедуры лейкоцитафереза (от 1 до 4). Медиана заготовленных ГСК составила 9,1 млн CD34+ клеток/кг (от 2,33 до 25,8 млн CD34+ клеток/кг).

Ауто-ТГСК выполнена на фоне первой ремиссии заболевания 22 больным, второй ремиссии - 3 больным. Однократная ауто-ТГСК проведена 17 больным, тандемная — 8 больным. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 200 мг/м² — 24 пациентам, в дозе 140 мг/м² 1 пациентке ввиду диализзависимой почечной недостаточности. Медиана количества перелитых CD34+ клеток — 4,3 (от 2,33 до 12,9) млн CD34+ клеток/кг. Длительность периода миелотоксического агранулоцитоза в среднем составила 11 дней (от 7 до 15 дней). Восстановление показателей лейкоцитов ($> 1 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) фиксировалось в среднем на +14 день ауто-ТГСК (с +9 по +30 день).

Консолидирующая терапия проведена 2 больным. Поддерживающая терапия проводилась 11 (44 %) больным. ЛЛТ на область костных плазмочитом выполнена 5 пациентам. СОД 34–45 Гр.

2.1.2 Характеристика проспективной группы больных

В проспективную группу включено 116 пациентов с впервые диагностированной ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58 лет), госпитализированных в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови и дневной стационар гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2019 года по август 2022 года. Соотношение М : Ж составило 52 : 64.

Всем пациентам при диагностике заболевания выполнена пункция костного мозга. При цитологическом исследовании пунктата костного мозга доля плазматических клеток составила от 0,4 до 89 % (медиана 18,5 %). Плазматические клетки в периферической крови определялись у 13 больных (от 1 до 16 %). Трепанобиопсия костного мозга выполнена 102 (88 %) больным. При гистологическом и ИГХ исследованиях трепанобиоптатов костного мозга плазмоклеточная инфильтрация костного мозга выявлена у 96 (93,1 %) больных.

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи выполнено всем пациентам. Секреция парапротеина G регистрировалась у 76 (66 %) больных, парапротеина А — у 17 (15 %), парапротеина М — у 1 больного. Секреция только СЛЦ иммуноглобулинов определялась у 20 (17,2 %) больных. Биклональная секреция (парапротеины G + А) выявлена у 1 больного. Концентрация парапротеина - в диапазоне от следовых значений до 99,1 г/л (медиана 34,1 г/л). Экскреция белка Бенс-Джонса находилась в пределах от следовых значений до 12,54 г/сут (медиана 0,21 г/сут). Неизмеряемая болезнь диагностирована у 12 (10,3 %) больных. Несекрецирующая форма ММ диагностирована у 1 больной.

Цитогенетическое исследование селектированных CD138+ клеток костного мозга методом FISH выполнено 102 (88 %) больным. Транслокации с вовлечением локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов диагностированы у 40 больных: t(4;14) — у 15 (15 %) пациентов, t(11;14) — у 19 (19 %) пациентов. Делеция 17p13/моносомия 17 выявлена у 16 (15,7 %) больных. Амплификация 1q21 — у 26 (25,5 %) больных. Цитогенетические аномалии высокого риска по системе mSMART 3.0 определялись у 43 больных (42,2 %), среди них 2 цитогенетические aberrации высокого риска (double-hit MM) — у 13 больных, 3 цитогенетические aberrации высокого риска (triple-hit) — у 1 больной. В табл. 2 представлены лабораторные параметры заболевания больных MM в дебюте заболевания.

Таблица 2. Характеристика пациентов с впервые диагностированной MM (проспективное исследование).

Параметры заболевания при диагностике	Клинико-лабораторные показатели (медиана, разброс значений)
Гемоглобин, г/л	113 (55–151)
Кальций, ммоль/л	2,46 (2,00–3,95)
Креатинин, мкмоль/л	81 (45–1534)
Развитие острого почечного повреждения, %	23 (19,7 %)
β2-микроглобулин, мг/л	4,0 (1,35–18,6)
ЛДГ, Ед/л	241 (80–584)
Альбумин, г/л	39 (18–51)
Стадия заболевания по ISS: I / II / III (%)	47 (40,2) / 24 (20,5) / 46 (39,3)

Визуализация всего тела (низкодозная КТ костей скелета) выполнена всем больным. У 26 (22,4 %) больных определялись только мелкие очаги остеодеструкций или диффузный остеопороз в костях скелета. У 29 (25 %) больных визуализировались костные плазмоцитомы без прерывания коркового слоя или с его фрагментарным прерыванием, но без выхода мягкотканного компонента за пределы кости. У 61 (52,6 %) пациента выявлялись костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости.

При диагностике заболевания у пациентов визуализировалось в среднем 3 костные плазмоцитомы (от 1 до 16). Костные плазмоцитомы развивались преимущественно в позвонках (40 %), в 25 % — в костях таза, в 11 % — в костях черепа, в 11 % — в ключицах и ребрах, в 5 % — в груди, в 4 % — в лопатках, в 4 % — в длинных трубчатых костях (рис. 3). Размеры костных плазмоцитом без нарушения целостности коркового слоя составляли от 4 x 4 x 7 мм до 93 x 27 x 20 мм, костных плазмоцитом с выходом мягкотканного компонента за пределы кости — от 11 x 20 x 20 мм до 110 x 110 x 150 мм.

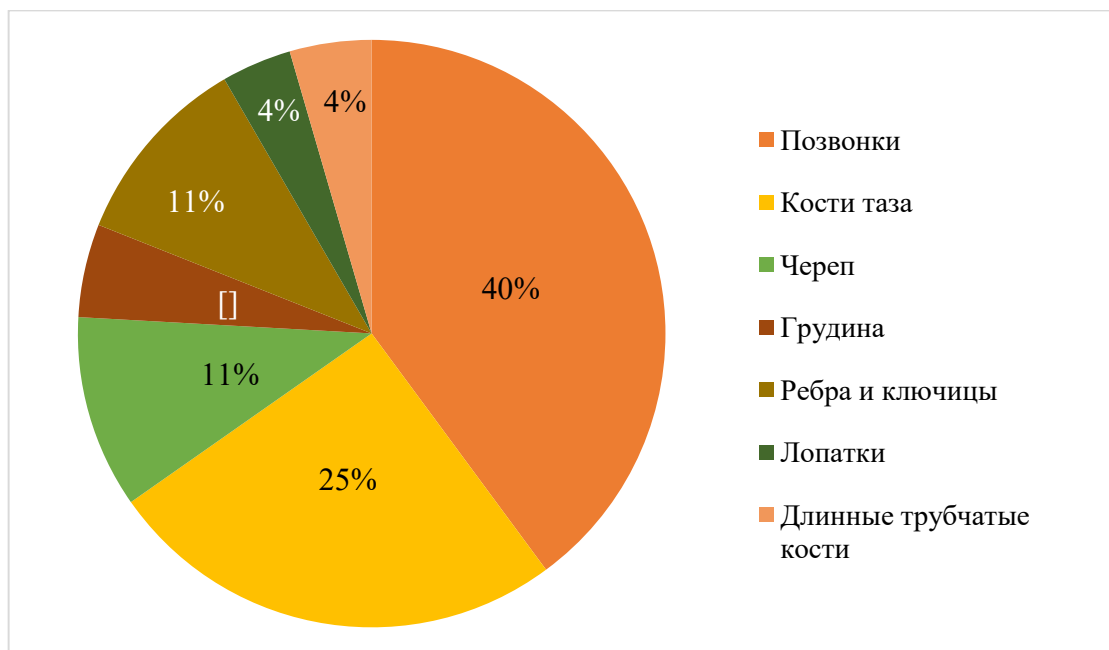


Рисунок 3. Локализация плазмоцитом у пациентов с ММ (проспективное исследование).

Всем пациентам проводилась индукционная терапия бортезомибсодержащими схемами. Программы VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) и PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) применялись у 82 (71 %) больных. Специфическая терапия по схеме VRD проводилась 30 (26 %) больных. 4 (3 %) пациента получили индукционную терапию по схеме Dara-VMP (даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон). 17 пациентам (14,7 %) проводилась специфическая терапия леналидомидсодержащими схемами в качестве второй линии терапии. Назначение новых лекарственных препаратов (даратумумаб, изатуксимаб, элутузумаб, помалидомид, карфилзомиб) с целью углубления противоопухолевого ответа потребовалось 17 (14,7 %) пациентам. 8 (6,9 %) больным назначались полихимиотерапевтические схемы. ЛЛТ на область костных плазмоцитом проведена 7 больным в СОД 18–50 Гр. Остеомодифицирующая терапия (бисфосфонаты, деносуаb) проводилась 76 (66 %) больным.

По окончании индукционной терапии значимого противоопухолевого ответа достигли 44 (38 %) больных: ПО — у 12 (10 %), ОХЧО — у 32 (28 %) пациентов. ЧО зарегистрирован у 53 (46 %), стабилизация — у 8 (7 %), прогрессия заболевания — у 6 (5 %) больных. 5 (4 %) пациентов выбыли из-под наблюдения до определения эффективности индукционной терапии.

Исходно в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК были определены 92 (79,3 %) пациента. 24 (20,7 %) пациента не рассматривались в качестве кандидата на выполнение ауто-ТГСК в связи возрастом и/или сопутствующей соматической патологией.

Однако 36 больным трансплантационный этап лечения был исключен из программы терапии ввиду присоединения сопутствующей патологии, рецидивирующих тяжелых

инфекционных осложнений и длительной панцитопении — 13 больным, 5 пациентам не удалось заготовить ГСК, 11 пациентов отказались от проведения ауто-ТГСК или выбыли из-под наблюдения для продолжения лечения по месту жительства, 6 пациентам — в связи с прогрессией ММ.

Процедура мобилизации ГСК проведена 56 больным: у 15 пациентов на фоне стабильного состояния кроветворения с применением только Г-КСФ, 41 пациенту — с применением химиотерапевтических препаратов и Г-КСФ (39 больным с применением высокодозного циклофосфида (4 г/м^2), 2 пациентам — с применением схемы DНАР). Назначение плериксафора потребовалось 2 пациентам ввиду недостаточного количества CD34+ клеток в периферической крови. В среднем было необходимо проведение 2 процедур лейкоцитафереза (от 1 до 4). Медиана количества заготовленных CD34+ клеток составила 7,4 млн/кг (от 2,38 до 23,15 млн CD34+ клеток/кг).

Ауто-ТГСК проведена 52 пациентам: 49 больным на фоне первой ремиссии заболевания и 3 на фоне второй ремиссии. 33 больным выполнена однократная ауто-ТГСК, 19 — тандемная ауто-ТГСК. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 — 49 пациентам, в дозе 140 мг/м^2 — 3 пациентам с связи с наличием хронической болезни почек или возрастом > 65 лет. Медиана количества перелитых CD34+ клеток составила 3,95 млн CD34+ клеток/кг (от 2,13 до 9,26 млн CD34+ клеток/кг). Период миелотоксического агранулоцитоза в среднем длился 10 дней (от 6 до 21 дней). Восстановление показателей лейкоцитов ($> 1 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) фиксировалось в среднем на +14 день ауто-ТГСК (с +10 по +27 день). 2 пациента погибли в раннем посттрансплантационном периоде в связи с развитием рефрактерного септического шока. Ещё 4 больным планируется выполнение ауто-ТГСК после завершения индукции.

Консолидирующая терапия по схеме IxaRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) проведена 1 больной. Поддерживающая терапия проводилась 29 (56 %) больным: 24 больным — леналидомидом, 3 пациентам — иксазомибом, 2 пациентам — бортезомибом. ЛЛТ на область костных плазмоцитом выполнена 2 пациентам в СОД 25–40 Гр.

2.2 Методы исследования

Гистологическое и ИГХ исследование трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом выполнено в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отделением — д.б.н. Ковригина А. М.).

2.2.1 Гистологическое исследование костного мозга и костных плазмоцитом

53 пациентам выполнена биопсия костной плазмоцитомы с последующим гистологическим исследованием. Из них у 33 больных проводилось гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга. Проанализировано 33 гистологических препарата трепанобиоптатов костного мозга, 53 гистологических препарата биоптатов костных плазмоцитом.

Для выполнения гистологического исследования проводилась фиксация трепанобиоптата костного мозга и биоптата костной плазмоцитомы в 10% забуференном формалине в течение 12 часов, далее — декальцинация в растворе муравьиной кислоты с дистиллированной водой и формальдегидом в течение 10–12 часов. Выполнялась проводка материала: обезвоживание в спиртах и насыщение формалином с использованием автомата для гистологической обработки тканей Leica Piloris II. Далее выполнялось погружение блоков в парафин с использованием модульного заливочного центра EG1150C, микротомия (3–4 микрон) с использованием микротомы Leica RM2235 и стандартная окраска гематоксилином и эозином. Заключение гистологических стекол под покровное стекло производилось в аппаратах Leica ST5020 и Leica CV5030. Микроскопия гистологических, гистохимических и ИГХ препаратов проводилась на световом микроскопе Leica 3000.

2.2.2 Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом

В соответствии с задачами данной работы биоптаты костного мозга и костных плазмоцитом исследовались методом ИГХ с использованием антител к CCND1, NSD2 и c-Maf. ИГХ исследование проведено с использованием иммуностейнера Leica Bond-Max.

Суммарно проанализировано 159 микропрепаратов костных плазмоцитом, 75 микропрепаратов трепанобиоптатов костного мозга. Анализ уровня экспрессии маркеров CCND1, NSD2 и c-Maf проводился на световом микроскопе Leica 3000. Для определения экспрессии белков просматривали 5 полей зрения при 400-кратном увеличении. Оценку экспрессии маркеров осуществляли полуколичественным методом. Подсчитывали процентное содержание клеток, экспрессирующих исследуемый белок, по отношению к общему числу клеток опухолевого субстрата. Критерии оценки реакции с антителами к NSD2, CCND1 и c-Maf выбраны на основании проанализированных данных литературы, в которых представлены клинические и патоморфологические сопоставления с определением порогового значения. Клоны антител, использованные в настоящем исследовании и в исследовании Т. Murase и соавт.

[95], были идентичны. В качестве пороговых уровней экспрессии маркеров были приняты: 5 % для CCND1, 10 % для NSD2 и c-Maf. Характеристика антител представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика антител, примененных при ИГХ исследовании.

Название антитела	Клон	Разведение	Производитель	Реакция
NSD2	29D1	1:150	Abcam	Ядерная
CCND1	SPA4	1:40	Cell Marque	Ядерная
c-Maf	ERP16484	1:150	Abcam	Ядерная

Методика иммуногистохимического исследования

С парафиновых блоков с помощью микротомы выполнены срезы толщиной 3 мкм и монтированы на предметные положительно заряженные стекла Leica Bond Plus Slides. Стекла высушены при температуре 37 °С в течение 12 часов, затем при температуре 60 °С в течение 30–60 мин. Окрашивание проводилось 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 проводилось с использованием специальной среды Surgipath Sub-X Leica с помощью аппарата Leica CV5030.

2.2.3 Другие методы исследования

Выполнение общего и биохимического анализов крови, цитологического исследования пунктата костного мозга, иммунохимического исследования белков сыворотки крови с определением концентрации СЛЦ иммуноглобулинов и суточной мочи производилось в Централизованной клинико-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В. Н.).

Определение числа, трех линейных размеров и плотности по шкале радиоденсивности в единицах Хаунсфилда (НУ) костных плазмцитом в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии выполнялись с помощью КТ на базе рентгеновского отделения (зав. отделением – к.м.н. Костина И. Э.). По результатам КТ-исследования костей скелета у больных ММ нами отдельно определены костные плазмцитомы без нарушения коркового слоя кости, а также костные плазмцитомы с разрушением коркового слоя и выходом опухолевого пролиферата за пределы кости. Для определения влияния плазмцитом на течение ММ были выбраны 2 параметра. Первый — это один из линейных размеров костной плазмцитомы ≥ 5 см, что является фактором неблагоприятного прогноза при солитарной плазмцитоме [152]. Второй — это наличие 3 и более костных плазмцитом, площадью ≥ 5 см² как прогностически

неблагоприятный признак [182]. Площадь костной плазмоцитомы определялась путем произведения двух максимальных перпендикулярных размеров новообразования. Противоопухолевый ответ с учетом размеров и плотности костных плазмоцитом определялся в соответствии с критериями ответа на противоопухолевую терапию, предложенными IMWG в 2016 году. ОХЧО с учетом размеров и плотности костной плазмоцитомы определялся в соответствии с решением консенсуса экспертов, поскольку критерии IMWG не включают в себя этот параметр [76].

Подсчет количества CD34+ клеток в периферической крови и лейкоконцентрате выполнялся на базе лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга (зав. лабораторией — к.м.н. Гальцева И. В.). Цитогенетическое исследование селектированных CD138+ клеток костного мозга методом FISH выполнялось на базе лаборатории кариологии (зав. лабораторией — к.м.н. Обухова Т. Н.).

2.3 Статистический анализ

Для обработки и хранения массива данных использовалось программное обеспечение: Microsoft Excel 2019, Microsoft Access 2019. Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены как медиана (разброс значений). Применялись непараметрические критерии χ^2 для качественных переменных, U-критерий Манна-Уитни и однофакторный дисперсионный анализ Краскала-Уоллеса для количественных переменных. Выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Кривые ОВ, ВВП построены по методу Каплана-Мейера. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости оценивали с помощью log-rank критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Глава 3. Особенности клинического течения ММ, осложненной костными плазмоцитомами

В проспективное исследование включено 116 больных ММ, которым был верифицирован диагноз и начата индукционная терапия в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2019 по 2022 год.

3.1 Характеристика клинико-лабораторных параметров заболевания у больных ММ в проспективном исследовании

116 больных ММ разделены на 2 группы в зависимости от наличия костных плазмоцитом: у 26 костные плазмоцитомы не определялись, у 90 выявлены костные плазмоцитомы. В группе с костными плазмоцитомами у 29 больных не визуализировались разрушение коркового слоя и выход мягкотканного компонента за пределы кости, у 61 больного определялись разрушение кости с выходом опухолевого пролиферата в окружающие ткани.

3.1.1 Характеристика лабораторных параметров при диагностике заболевания

У 116 больных ММ, включенных в проспективное исследование, изучены лабораторные параметры при диагностике заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитом (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при диагностике ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом.

Параметры заболевания при диагностике	Лабораторные показатели больных ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом (n=116)		p-критерий
	Без костных плазмоцитом (n=26)	С костными плазмоцитомами (n=90)	
Исследование костного мозга			
Доля плазматических клеток в костном мозге, %, медиана (диапазон)	21,1 (4,6–64,4)	20,8 (0,4–89)	0,258
Частота низкого (<10%) содержания плазматических клеток в костном мозге, %	7,7	25,6	0,034
Доля больных, которым выполнена трепанобиопсия костного мозга, %	88,5	87,8	0,925

Продолжение таблицы 4.

Частота выявления опухолевой инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, %	100	91,1	1,000
Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи			
Концентрация парапротеина, г/л, медиана (диапазон)	34,8 (6,3–78,4)	32,7 (следовые значения — 99,1)	0,716
Экскреция белка Бенс-Джонса с мочой, г/сут, медиана (диапазон)	0,42 (следовые значения — 3,41)	0,56 (следовые значения — 12,54)	0,060
Доля больных с неизмеряемой болезнью, %	7,7	11,1	0,604
Доля больных с секрецией только СЛЦ, %	7,7	20	0,116
Общеклинические исследования			
Гемоглобин, г/л, медиана (диапазон)	106 (57–145)	110 (55–151)	0,157
Частота выявления циркулирующих в периферической крови плазматических клеток, %	11,5	10	0,823
β 2-микроглобулин, мг/л, медиана (диапазон)	4,4 (1,4–18,4)	4,2 (1,4–18,6)	0,791
Кальций, ммоль/л, медиана (диапазон)	2,33 (2,00–2,79)	2,52 (2,10–3,95)	0,005
Креатинин, мкмоль/л, медиана (диапазон)	81 (47–1534)	82 (45–1101)	0,851
Частота выявления острого повреждения почек, %	23,1	17,8	0,551
ЛДГ, Ед/л, медиана (диапазон)	232 (121–460)	261 (80–584)	0,528
Альбумин, г/л, медиана (диапазон)	37 (18–48)	39 (20–51)	0,136
Цитогенетическое исследование методом FISH			
Доля больных, которым выполнено FISH исследование, %	96	84	
Частота выявления цитогенетических aberrаций высокого риска, %	35	43	0,512
Double-hit MM, %	8	12	0,519
Triple-hit MM, %	0	1	0,507
t(4;14), %	15	15	0,854
t(11;14), %	12	20	0,365
del17p13 / моносомия 17, %	0	20	0,038
amp1q21, %	28	26	0,870
del13q	48	32	0,142

При анализе результатов, представленных в табл. 4, обращено внимание, что у пациентов с плазмоцитомами при цитологическом исследовании достоверно чаще обнаруживалось низкое ($< 10\%$) содержание плазматических клеток в костном мозге, чем у больных без плазмоцитом — $25,6\%$ против $7,7\%$ ($p = 0,034$). При иммунохимическом исследовании у пациентов с костными плазмоцитомами отмечены более высокие показатели экскреции белка Бенс-Джонса, чем у больных без плазмоцитом ($0,56$ против $0,42$ г/сут, $p = 0,060$). При выявлении плазмоцитом чаще диагностировалась гиперкальциемия ($p = 0,005$).

Цитогенетическое исследование костного мозга выполнено 101 больному: 25 (96 %) больных без плазмоцитом и 76 (84 %) — с плазмоцитомами. В сравниваемых группах частота встречаемости цитогенетических aberrаций высокого риска достоверно не различалась: 35 % против 43% больных ($p = 0,512$). Среди пациентов без плазмоцитом не встречалась *del17p13*, в то время как у больных с плазмоцитомами она выявлялась в CD138+ клетках костного мозга в 20 % случаев ($p = 0,038$).

На рис. 4 представлено распределение пациентов по стадиям системы ISS в зависимости от наличия костных плазмоцитом.

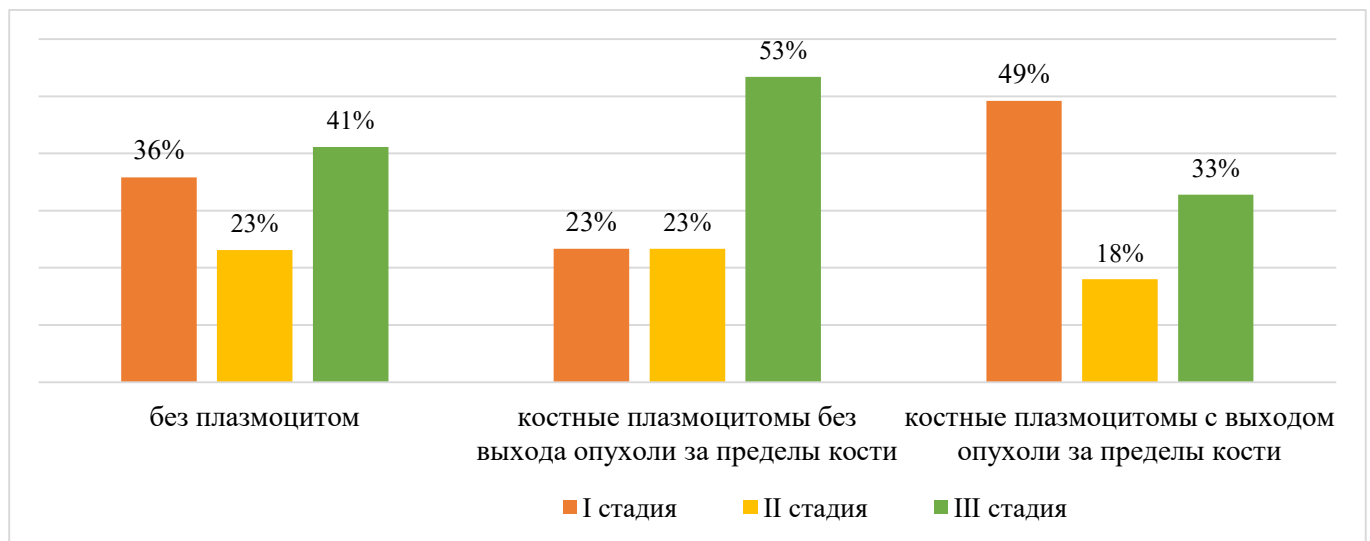


Рисунок 4. Распределение пациентов по стадиям системы ISS в зависимости от наличия костных плазмоцитом.

У половины больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости определялась I стадия. Напротив, среди пациентов с костными плазмоцитомами без выхода опухолевого пролиферата за пределы кости чаще диагностировались распространенные стадии заболевания (III стадия — 53 % пациентов).

Поскольку у 25,6 % больных с костными плазмоцитомами плазмноклеточная инфильтрация костного мозга была выражена нерезко (в миелограмме $< 10\%$ плазматических клеток), нами

было проведено сопоставление лабораторных параметров больных с костными плазмоцитомами в зависимости от степени выраженности плазмноклеточной инфильтрации костного мозга (табл. 5).

При анализе результатов табл. 5 обращал на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с низким содержанием опухолевых клеток в миелограмме при гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга достоверно реже выявлялось опухолевое поражение (73 % против 98 %, $p = 0,001$). Вероятно, ввиду менее выраженной опухолевой инфильтрации костного мозга у больных с малым содержанием плазматических клеток достоверно выше концентрация гемоглобина: 123 против 99 г/л ($p = 0,043$). При иммунохимическом исследовании отмечено, что у этих пациентов в 6 раз чаще диагностировалась неизмеряемая болезнь. Достоверно чаще у пациентов с содержанием плазматических клеток менее 10% диагностировалась I стадия по ISS: 70 против 33 % больных ($p = 0,003$). Напротив, у пациентов с выраженной опухолевой инфильтрацией чаще диагностировали III стадию по ISS: 46 против 17 % больных ($p = 0,011$).

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ММ с костными плазмоцитомами в зависимости от количества плазматических клеток в миелограмме.

Параметры заболевания при диагностике	Лабораторные показатели больных ММ с костными плазмоцитомами в зависимости от содержания плазматических клеток в миелограмме (n=90)		p-критерий
	< 10 % (n=23)	> 10 % (n=67)	
Исследование костного мозга			
Доля плазматических клеток в костном мозге, %, медиана (диапазон)	5,6 (0,4–9,6)	25,8 (10,0–89,0)	–
Доля больных, которым выполнена трепанобиопсия костного мозга, %	96	85	0,144
Частота выявления опухолевой инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, %	73	98	0,001
Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи			
Концентрация парапротеина, г/л, медиана (диапазон)	12,2 (следовые значения — 72,5)	51,2 (следовые значения — 99,1)	0,280
Экскреция белка Бенс-Джонса с мочой, г/сут, медиана (диапазон)	0,12 (следовые значения — 12,54)	0,10 (следовые значения — 8,38)	0,435
Доля больных с неизмеряемой болезнью, %	30	5	0,002
Доля больных с секрецией только СЛЦ, %	30	16	0,161

Продолжение таблицы 5.

Общеклинические исследования			
Гемоглобин, г/л, медиана (диапазон)	123 (93–146)	99 (55–151)	0,043
Частота выявления в периферической крови циркулирующих плазматических клеток, %	4	12	0,258
β 2-микроглобулин, мг/л, медиана (диапазон)	2,9 (1,4–10,9)	5,4 (1,6–18,6)	0,001
Кальций, ммоль/л, медиана (диапазон)	2,52 (2,25–3,13)	2,35 (2,10–3,95)	0,913
Креатинин, мкмоль/л, медиана (диапазон)	79 (50–240)	71 (47–1534)	0,089
Частота выявления острого повреждения почек, %	8	21	0,161
ЛДГ, Ед/л, медиана (диапазон)	220 (109–453)	348 (80–584)	0,300
Альбумин, г/л, медиана (диапазон)	37 (21–49)	35 (20–51)	0,067
Стадия по системе ISS			
I	70	33	0,003
II	13	21	0,392
III	17	46	0,011
Цитогенетическое исследование методом FISH			
Доля больных, которым выполнено FISH исследование, %	57	94	
Частота выявления цитогенетических aberrаций высокого риска, %	46	43	0,828
Double-hit MM, %	8	14	0,498
Triple-hit MM, %	0	2	1,000
t(4;14), %	8	16	0,416
t(11;14), %	23	19	0,744
del17p13 / моносомия 17, %	23	19	0,744
amp1q21, %	23	27	0,769

При выявлении $> 10\%$ плазматических клеток в миелограмме у пациентов с ММ отмечались более выраженные признаки активности опухоли. Так, у этих пациентов в 2 раза выше концентрация β 2-микроглобулина (5,4 против 2,9 мг/л, $p = 0,001$) и, соответственно, чаще диагностировали III стадию по системе ISS, выше активность ЛДГ (348 против 220 Ед/л, $p = 0,300$), чаще развивалось острое повреждение почек (ОПП) (21 против 8 %, $p = 0,161$), в три раза чаще выявлялись плазматические клетки в периферической крови (12 против 4 %, $p = 0,258$).

Цитогенетическое исследование методом FISH выполнено 13 пациентам с нерезко выраженной плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга и 63 больным с выраженной

опухолевой инфильтрацией костного мозга. Не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости цитогенетических aberrаций, диагностики высокого цитогенетического риска между сравниваемыми группами.

3.1.2 Характеристика локализации и величины костных плазмоцитом

В табл. 6 приведено сопоставление некоторых параметров костных плазмоцитом больных ММ. На рис. 32–34 (Приложение 2) представлены примеры локализации костных плазмоцитом.

Таблица 6. Сопоставление локализации и величины костных плазмоцитом у больных ММ.

Рентгенологические параметры	Локализация и величина костных плазмоцитом у 90 больных ММ	
	Костные плазмоцитомы без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (n=29)	Костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (n=61)
Количество плазмоцитом у пациента, медиана (диапазон)	3 (1–5)	2 (1–8)
Размеры плазмоцитом (диапазон)	От 5 x 4 x 3 мм до 93 x 27 x 20 мм	От 11 x 20 x 20 мм до 110 x 110 x 155 мм
Частота локализации плазмоцитом		
Позвонки	38,4 %	35 %
Кости таза	24,7 %	27 %
Череп	10,9 %	11 %
Ребра и ключицы	8,2 %	16 %
Грудина	9,6 %	4 %
Лопатки	4,1 %	5 %
Длинные трубчатые кости	4,1 %	2 %
Частота выявления 1 костной плазмоцитомы, площадью > 5 см ²	44,8 %	93,4 %
Частота выявления 3 и более костных плазмоцитом, площадью > 5 см ²	3,4 %	26,2 %
Частота выявления костной плазмоцитомы, один из линейных размеров которой ≥ 5 см	6,6 %	68,9 %
1 плазмоцитомы с линейным размером ≥ 5 см	3,3 %	50,8 %
2 плазмоцитомы с линейным размером ≥ 5 см	3,3 %	11,5 %
3 плазмоцитомы с линейным размером ≥ 5 см	0 %	4,8 %
4 плазмоцитомы с линейным размером ≥ 5 см	0 %	1,8 %

У каждого пациента с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости визуализировалось в среднем 3 плазмоцитомы (от 1 до 5). Их размеры составляли от 5 x 4 x 3 мм в теле грудного позвонка до 93 x 27 x 20 мм в верхней трети диафиза бедренной кости. У 44,8% больных выявлялась 1 костная плазмоцитома размерами $> 5 \text{ см}^2$ и лишь у 1 больного выявлено 4 костные плазмоцитомы размерами $> 5 \text{ см}^2$. Такие костные плазмоцитомы с одним из линейных размеров $\geq 5 \text{ см}$ визуализировались лишь у 2 (6,6%) больных.

У пациентов с костными плазмоцитомами с разрушением коркового слоя и выходом мягкотканного компонента за пределы кости визуализировалось в среднем по 2 такие плазмоцитомы (от 1 до 8). Размеры указанных костных плазмоцитом были весьма значительными и составляли от 11 x 20 x 20 мм в VII ребре до 110 x 110 x 155 мм в подвздошной кости. Частота присутствия у пациента только плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости не превышала 27,4% (17 больных). У остальных 44 больных выявлялись одновременно плазмоцитомы как с нарушением, так и без нарушения коркового слоя и выхода мягкотканного компонента за пределы кости.

Таким образом, следует отметить, что костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного образования за пределы кости более крупных размеров по сравнению с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента. Возможно предположить, что причиной этого является более агрессивное поведение опухолевого клона и, как следствие, быстрый рост плазмоцитомы.

На рис. 5 представлено сопоставление частоты встречаемости плазмоцитом в различных анатомических областях.

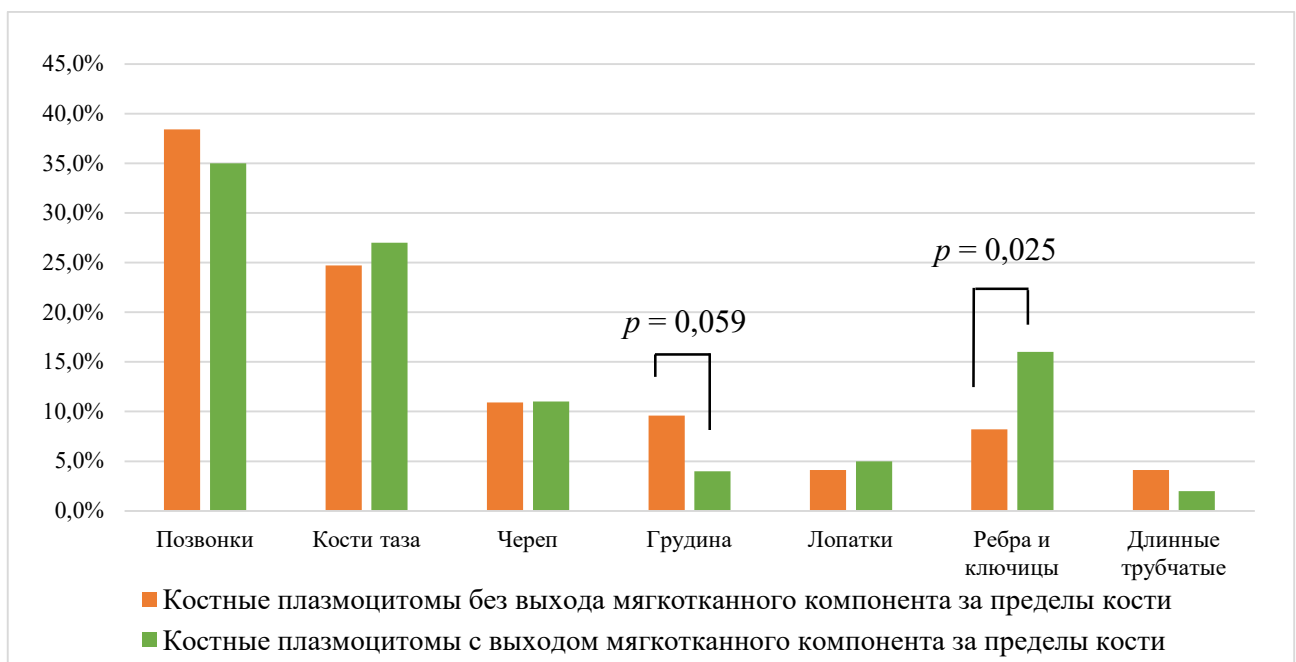


Рисунок 5. Сопоставление частоты встречаемости плазмоцитом в различных анатомических областях.

Этот рисунок демонстрирует, что наиболее часто оба вида плазмоцитом локализируются в позвонках и костях таза, наиболее редко — в лопатках и длинных трубчатых костях. Если же рассмотреть характер плазмоцитом, локализующихся в таких тонких плоских костях как грудина и ребра, то наблюдаются достоверные различия в частоте присутствия различных плазмоцитом. Так, костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости достоверно чаще локализовались в ребрах (16 % против 8,2 %, $p = 0,025$) и достоверно реже в грудины (4 % против 9,6 %, $p = 0,059$).

При детальном анализе анатомического расположения костных плазмоцитом в костях черепа отмечено, что плазмоцитомы локализируются преимущественно в костях свода (53,1 %) и основания (31,3 %). Значительно реже они находятся в челюсти и костях, формирующих орбиту (15,6 %). Преобладающее число плазмоцитом свода черепа были без нарушения коркового слоя (88,2 %), а основания черепа — с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (80 %).

В костях таза в 74,4 % случаев плазмоцитомы локализовались в плоских костях и в 25,6 — в крестце. В равной степени в плоских костях таза располагались костные плазмоцитомы с выходом (39,7 %) и без выхода опухолевого образования за пределы кости (60,3 %). В крестце оба вида костных плазмоцитом выявлялись практически с одинаковой частотой — в 45 % и 55 % случаев. В костях конечностей чаще всего плазмоцитомы располагались в бедренной кости, преимущественно без выхода мягкотканного компонента за ее пределы (80 %).

У 93,4 % пациентов с костными плазмоцитомами, разрушающими корковый слой с выходом опухолевого пролиферата за пределы кости, достоверно чаще визуализировалась хотя бы 1 плазмоцитома размерами $> 5 \text{ см}^2$ ($p = 0,001$). При этом у 26,2 % пациентов определялось 3 и более крупных плазмоцитомы ($p = 0,031$), а у 68,9 % больных — хотя бы 1 костная плазмоцитома, один из линейных размеров которой был $\geq 5 \text{ см}$ ($p < 0,001$).

В табл. 7 представлено сопоставление некоторых параметров частоты выявления крупных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от выраженности опухолевой инфильтрации костного мозга. Достоверных различий при проведении сопоставления не выявлено.

Таблица 7. Размеры и локализация костных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от степени выраженности опухолевой инфильтрации костного мозга.

Рентгенологические параметры	Частота выявления костных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от содержания плазматических клеток в миелограмме		<i>p</i> -критерий
	$< 10\%$ (n = 23)	$> 10\%$ (n = 67)	
Количество плазмоцитом, медиана (диапазон)	3 (1–7)	4 (1–16)	0,144
Частота выявления 1 плазмоцитомы $\geq 5 \text{ см}$	48 %	49 %	0,906

Продолжение таблицы 7.

Частота выявления 2 и более плазмоцитом ≥ 5 см	4 %	13 %	0,196
Частота выявления 3 и более плазмоцитом >5 см ²	13 %	21 %	0,392

3.1.3 Эффективность противоопухолевой терапии у больных ММ

Эффективность индукционного противоопухолевого лечения определена у 111 больных ММ. Программы VCD и PAD применялись у 18 (72 %) больных без костных плазмоцитом и 63 (73,3 %) с костными плазмоцитомами. Индукционная терапия, включавшая 2 таргетных препарата (бортезомиб и леналидомид), проводилась 7 (28 %) больным без плазмоцитом и 23 (26,7 %) больным с костными плазмоцитомами. С целью углубления противоопухолевого ответа иммуномодуляторы были применены у 5 (20 %) больных без костных плазмоцитом и 12 (14 %) больным с костными плазмоцитомами. В качестве второй и последующих линий терапии новые лекарственные препараты (даратумумаб, изатуксимаб, иксазомиб, карфилзомиб, помалидомид) назначались 5 (20 %) больным без костных плазмоцитом и 16 (18,6 %) больным с костными плазмоцитомами.

Локальная лучевая терапия на область костных плазмоцитом выполнена 9 пациентам с костными плазмоцитомами: 7 больным на этапе индукционной терапии (СОД 18–50 Гр), 2 больным после ауто-ТГСК (СОД 25–40 Гр).

Ответ на индукционную терапию оценен у 111 больных, результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8. Противоопухолевый эффект индукционного лечения в проспективной группе больных в зависимости от наличия плазмоцитом.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=111)		p-критерий
	Отсутствие плазмоцитом (n=25)	Наличие плазмоцитом (n=86)	
ПО + ОХЧО, n (%)	15 (60 %)	30 (34,9 %)	0,026
ЧО, n (%)	8 (32 %)	44 (51,2 %)	0,088
Стабилизация + прогрессия, n (%)	2 (8 %)	13 (13,9 %)	0,336
Стабилизация, n (%)	0	8 (9,3 %)	–
Прогрессия, n (%)	2 (8 %)	5 (4,6 %)	0,700

При определении эффективности терапии учитывались результаты иммунохимического исследования, динамика размеров костных плазмоцитом по данным КТ исследования.

Пациенты без костных плазмоцитом чаще, чем больные с костными плазмоцитомами достигали ПО или ОХЧО: 60 % против 34,9 % ($p = 0,026$). У этих пациентов реже диагностировалась стабилизация или прогрессия заболевания по сравнению с пациентами с костными плазмоцитомами (8 % против 13,9 %, $p = 0,336$). В целом, эта группа больных характеризовалась более благоприятным ответом на лечение.

Поскольку среди больных с костными плазмоцитомами визуализировались мягкотканые образования разной величины, с распространением и без за пределы кости, нами проведено в табл. 9 сопоставление частоты достижения противоопухолевого ответа после индукционной терапии в зависимости от наличия костных плазмоцитом с выходом или без выхода мягкотканного компонента за пределы кости.

Таблица 9. Эффективность индукционного лечения в проспективной группе больных в зависимости от наличия костных плазмоцитом с выходом или без выхода мягкотканного компонента за пределы кости.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=111)			p-критерий
	Отсутствие плазмоцитом (n=25) (1)	Плазмоцитомы без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (n=28) (2)	Плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (n=58) (3)	
ПО + ОХЧО, n (%)	15 (60 %)	16 (53,6 %)	14 (24,1 %)	$p^{1,3} = 0,002$ $p^{2,3} = 0,003$ $p^{1,2} = 0,834$
ПО, n (%)	1 (4 %)	3 (10,7 %)	6 (10,3 %)	0,631
ОХЧО, n (%)	13 (52 %)	11 (39,3 %)	8 (13,8 %)	$p^{1,3} = 0,001$ $p^{2,3} = 0,01$
ЧО, n (%)	8 (32 %)	9 (32,1 %)	35 (60,3 %)	$p^{1,3} = 0,03$ $p^{2,3} = 0,02$
Стабилизация + прогрессия, n (%)	2 (8 %)	4 (14,3 %)	9 (15,6 %)	$p^{1,2} = 0,467$ $p^{2,3} = 0,881$
Стабилизация, n (%)	0	4 (14,3 %)	4 (7,0 %)	-
Прогрессия, n (%)	2 (8 %)	0	5 (8,6 %)	-

Из данной таблицы видно, что больные с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости точно так же, как и пациенты без плазмоцитом хорошо отвечали на лечение и в большинстве случаев достигали ОХЧО и ПО: 53,6 % и 60 % ($p = 0,834$). Однако в этой группе несколько чаще, чем у больных без костных плазмоцитом регистрировалась стабилизация или прогрессия заболевания (14,3 % против 8 %, $p = 0,467$). При этом частота регистрации стабилизации или прогрессии заболевания среди больных с

костными плазмоцитомами без выхода и с выходом мягкотканного компонента за пределы кости почти не различалась (14,3 % и 15,6 %, $p = 0,881$).

Больные с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости в 2–2,5 раза реже достигали ОХЧО и ПО, чем больные без плазмоцитом и с плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (24,1 % против 60 % и 53,6 %, $p = 0,002$ и $p = 0,003$). Стоит отметить, что у больных с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного образования результаты индукционного этапа лучше, поскольку санация небольших костных плазмоцитом удается легче. В то же время у больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента на фоне индукционной терапии сложнее достичь ОХЧО и более глубокого противоопухолевого ответа из-за наличия крупного опухолевого образования, которое хуже отвечает на специфическую терапию.

В табл. 10 приведено сопоставление частоты достижения противоопухолевого ответа после индукционной терапии у больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости в зависимости от определения размеров костных плазмоцитом по данным КТ.

Таблица 10. Сопоставление противоопухолевого ответа у больных ММ с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости в зависимости от использования иммунохимического анализа и КТ исследования.

Противоопухолевый ответ после индукционной терапии	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ с учетом различных методов обследования (n = 58)		p-критерий
	По данным иммунохимического исследования	По данным иммунохимического и КТ исследования	
ПО, n (%)	17 (29,3 %)	6 (10,3 %)	0,006
ОХЧО, n (%)	20 (34,5 %)	8 (13,8 %)	0,009
ПО + ОХЧО, n (%)	37 (63,8 %)	14 (24,1 %)	< 0,001
ЧО, n (%)	15 (25,9 %)	35 (60,4 %)	0,001
Стабилизация, n (%)	1 (1,7 %)	4 (6,9 %)	0,157
ЧО + стабилизация, n (%)	16 (27,6 %)	39 (67,3 %)	< 0,001
Прогрессия, n (%)	5 (8,6%)	5 (8,6 %)	1

Эти больные точно так же, как и больные без плазмоцитом и с плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости в большинстве случаев достигают иммунохимической ремиссии. По данным только иммунохимического исследования ОХЧО и ПО регистрировался у 63,8 % больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости, что не отличалось от частоты достижения ОХЧО и ПО в группах

пациентов без плазмоцитом и с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (60 % и 53,6 %, данные приведены в табл. 8). При включении данных КТ исследования в определение противоопухолевого ответа ОХЧО и ПО регистрировался только в 24,1 % случаев. Несмотря на значимое снижение секреции парапротеина, у большинства больных (67,3 %) костная плазмоцитома уменьшается в половину, либо сохраняется прежних размеров, т. е. общий противоопухолевый ответ расценивается лишь как ЧО или стабилизация. Таким образом, использование только результатов иммунохимического исследования ошибочно: в группе больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента обязательно должны определяться размеры костной плазмоцитомы в динамике. Необходимо применять ту же инструментальную методику (КТ), что и при диагностике заболевания. Отсутствие определения размеров костной плазмоцитомы в динамике может привести к установке неверного противоопухолевого ответа и выбору неправильной терапевтической тактики.

Ауто-ТГСК выполнена 52 больным: 11 (21,2 %) больным без плазмоцитом и 41 (45,6 %) больным с костными плазмоцитомами. Ответ на +100 день ауто-ТГСК был оценен у 47 больных (10 больных без плазмоцитом, 11 пациентов с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента и 26 пациентов с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента). 3 пациента не достигли +100 дня ауто-ТГСК. 2 пациента погибли в раннем посттрансплантационном периоде от септических осложнений.

В табл. 11 представлены данные о частоте достижения противоопухолевого ответа после завершения индукционного и трансплантационного этапов лечения этих 47 больных. Определение противоопухолевого ответа осуществлялось на основании результатов иммунохимического анализа, миелограммы и КТ исследования.

Таблица 11. Ответ на индукционную терапию и ауто-ТГСК в зависимости от наличия костных плазмоцитом и их величины.

Противоопухолевый ответ после индукции и на +100 день ауто-ТГСК	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=47)			p-критерий
	Отсутствие плазмоцитом (n=10) (1)	С костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (n=11) (2)	С костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (n=26) (3)	
Ответ после индукционной терапии				
ПО, n (%)	1 (10 %)	1 (9,1 %)	1 (3,8 %)	1,000

Продолжение таблицы 11.

ОХЧО, n (%)	5 (50 %)	6 (54,5 %)	4 (15,4 %)	$p^{1,3} = 0,026$ $p^{2,3} = 0,010$
ПО + ОХЧО, n (%)	6 (60 %)	7 (63,6 %)	5 (19,2 %)	$p^{1,3} = 0,018$ $p^{2,3} = 0,010$
ЧО, n (%)	4 (40 %)	3 (27,3 %)	18 (69,3 %)	$p^{1,3} = 0,108$ $p^{2,3} = 0,018$
Стабилизация, n (%)	0	1 (9,1 %)	3 (11,5 %)	-
Ответ на +100 день ауто-ТГСК				
ПО + ОХЧО, n (%)	8 (80 %)	9 (81,8 %)	14 (53,9 %)	0,311
ЧО, n (%)	2 (20 %)	2 (18,2 %)	9 (34,6 %)	0,917
Стабилизация, n (%)	0	0	3 (11,5 %)	-

Ауто-ТГСК привнесла дополнительный эффект и позволила углубить противоопухолевый ответ во всех группах больных. Наиболее впечатляющие результаты получены у больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости. Так, после индукционной терапии достигли ОХЧО и ПО только 19,2 % больных с костными плазмоцитомами, выходящими за пределы кости. Уже на +100 день ауто-ТГСК ОХЧО и ПО документированы в этой группе в 53,9 % случаев. Аналогично в группах больных без плазмцитом и с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости ауто-ТГСК позволила углубить противоопухолевый ответ: если после окончания индукционного этапа ОХЧО и ПО достигли 60 % и 63,6 % больных, соответственно, то после трансплантационного этапа — уже 80 % и 81,8 % больных, соответственно.

Таким образом, множественная миелома, протекающая с формированием костных плазмцитом, демонстрирует ряд лабораторных особенностей: чаще диагностируется нерезко выраженный опухолевый субстрат в костном мозге, гиперкальциемия, при цитогенетическом исследовании — *del17p13*. У половины больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости документирована I стадия по системе ISS. Чаще всего костные плазмцитомы выявляются в позвонках (35 % случаев) и тазовых костях (27 % случаев). При оценке клинических параметров хочется отметить тот факт, что больные с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости так же хорошо отвечают на лечение, как и больные без костных плазмцитом: ОХЧО и ПО достигнут в 53,6 % и 60 % случаев, соответственно. Ауто-ТГСК высокоэффективна во всех группах больных ММ, однако именно в группе больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости она позволяет в 2,5–3 раза увеличить частоту достижения ОХЧО и ПО.

3.2 Показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК

Проведен анализ выживаемости 52 больных ММ после выполнения ауто-ТГСК. Длительность наблюдения за пациентами составила от 0,3 до 41,8 мес. после ауто-ТГСК (медиана 13,2 мес.). На момент исследования ремиссия сохранялась у 41 больного, живы 48 больных. 2 больных погибли в раннем посттрансплантационном периоде от септических осложнений.

3.2.1 Показатели выживаемости больных ММ

в зависимости от наличия костных плазмоцитом

Нами проведен анализ выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия костных плазмоцитом. У 11 больных плазмоцитомы отсутствовали, у 41 больного диагностированы костные плазмоцитомы. Прогрессия заболевания в период от 3,1 до 25,0 мес. диагностирована у 9 пациентов (1 пациента без плазмоцитом и 8 пациентов с плазмоцитомами). 2 пациента погибли через 13,2 и 18,1 мес. от прогрессии ММ. На момент анализа живы 10 больных без плазмоцитом, 38 пациентов с плазмоцитомами.

2-летняя ВБП составила 68,2% в группе без плазмоцитом и 67,6% в группе больных с плазмоцитомами ($p = 0,864$, log-rank критерий) (рис. 6). 2-летняя ОВ составила 90,9 % в группе больных без плазмоцитом и 87,5% в группе больных с плазмоцитомами ($p = 0,755$, log-rank критерий) (рис. 7).

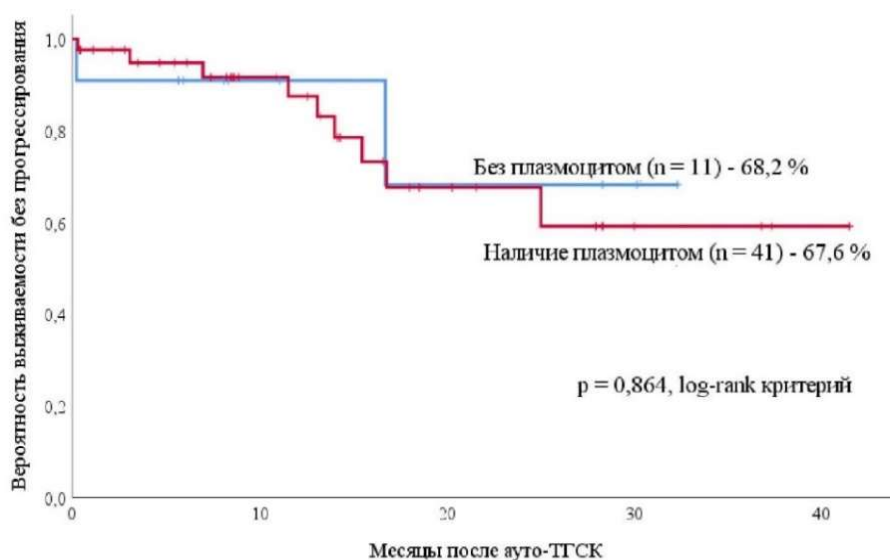


Рисунок 6. ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия плазмоцитом.

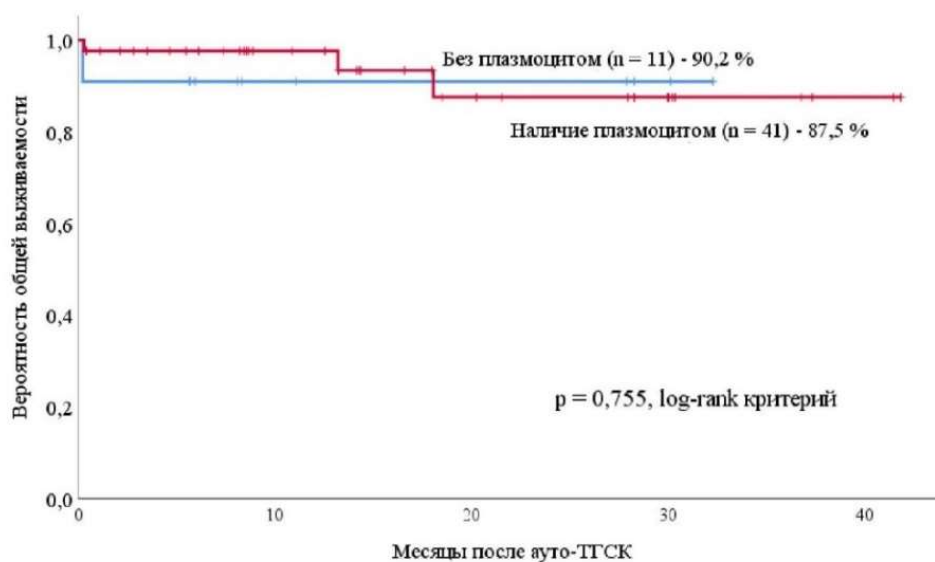


Рисунок 7. ОВ больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия плазмоцитом.

3.2.2 Эффективность лечения и показатели выживаемости больных ММ в зависимости от числа и величины костных плазмоцитом

Нами определены показатели выживаемости 86 больных ММ, протекающей с костными плазмоцитомами в зависимости от числа и размеров костных плазмоцитом. В некоторых литературных источниках крупной считается плазмоцитоме, один из линейных размеров которой был ≥ 5 см [152]. У 43 больных при диагностике были выявлены крупные костные плазмоцитомы: у 31 больного — по 1 крупной плазмоцитоме, у 12 больных — по 2 и более крупные костные плазмоцитомы. У 43 пациентов размеры всех плазмоцитом были < 5 см.

В табл. 12 приведены результаты определения эффективности индукционного лечения больных ММ после индукционной терапии в зависимости от размеров костных плазмоцитом.

Таблица 12. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию больных ММ в зависимости от размеров костных плазмоцитом.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=86)		p-критерий
	С костными плазмоцитомами ≥ 5 см (n=43)	С костными плазмоцитомами < 5 см (n=43)	
ПО, n (%)	3 (6,9 %)	7 (16,2 %)	0,174
ОХЧО, n (%)	4 (9,3 %)	14 (32,6 %)	0,007
ПО + ОХЧО, n (%)	7 (16,2 %)	21 (48,8 %)	0,002
ЧО, n (%)	28 (65,3 %)	18 (42,0 %)	0,030
Стабилизация, n (%)	5 (11,6 %)	3 (6,9 %)	0,399
Прогрессия, n (%)	3 (6,9 %)	1 (2,3 %)	0,296

Отмечено, что у пациентов с небольшими костными плазмоцитомами достоверно чаще удается достичь ОХЧО: 32,6 % против 9,3 % больных ($p = 0,007$) и в 3 раза чаще ОХЧО и ПО: 48,8 % против 16,2 % ($p = 0,002$), чем у больных с крупными плазмоцитомами. Полученные данные свидетельствуют о том, что крупные костные плазмоцитомы хуже поддаются специфической терапии.

В табл. 13 приведена частота достижения противоопухолевого ответа после завершения индукционного и трансплантационного этапов лечения в зависимости от размеров костных плазмоцитом у 37 больных ММ.

Таблица 13. Ответ на индукционную терапию и ауто-ТГСК в зависимости от размеров костных плазмоцитом.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=37)		p-критерий
	С костными плазмоцитомами ≥ 5 см (n=21)	С костными плазмоцитомами < 5 см (n=16)	
Ответ после индукционной терапии			
ПО, n (%)	1 (4,8 %)	2 (12,5 %)	0,395
ОХЧО, n (%)	3 (14,3 %)	7 (43,8 %)	0,045
ПО + ОХЧО, n (%)	4 (19,1 %)	9 (56,3 %)	0,019
ЧО, n (%)	14 (66,6 %)	6 (37,5 %)	0,077
Стабилизация, n (%)	3 (14,3 %)	1 (6,2 %)	0,424
Ответ на +100 день ауто-ТГСК			
ПО, n (%)	5 (23,8 %)	5 (31,3 %)	0,615
ОХЧО, n (%)	5 (23,8 %)	8 (50,0 %)	0,098
ПО + ОХЧО, n (%)	10 (47,6 %)	13 (81,3 %)	0,033
ЧО, n (%)	8 (38,1 %)	3 (18,7 %)	0,195
Стабилизация, n (%)	3 (14,3 %)	0	0,027

Следует отметить, что после индукционной терапии больные с крупными костными плазмоцитомами достоверно реже, чем больные с небольшими плазмоцитомами достигают ОХЧО и ПО: 19,1 % с крупными и 56,3 % больных с небольшими плазмоцитомами ($p = 0,019$). Ауто-ТГСК позволила значимо углубить ответ у больных обеих групп. Так, после выполнения ауто-ТГСК уже 47,6 % больных с крупными костными плазмоцитомами достигли ОХЧО и ПО. В группе больных с небольшими костными плазмоцитомами после ауто-ТГСК ОХЧО и ПО достигнуты у 81,3 % больных. Стоит обратить внимание, что лишь у 14,3 % больных с крупными плазмоцитомами после проведения индукционного и трансплантационного этапов терапии размеры опухолевого образования сохраняются прежними.

Отмечено, что среди больных, прошедших трансплантационный этап, в 7 случаях было зарегистрировано по 2 и более крупные костные плазмоцитомы. У четырех пациентов выявлено по 2 крупные костные плазмоцитомы, у трех — по 3–4 крупные костные плазмоцитомы.

Эти пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза: высокий цитогенетический риск подтвержден у всех больных с несколькими крупными плазмоцитомами, в то время как среди пациентов без крупных и с 1 крупной плазмоцитомой — только в 42 % случаев ($p = 0,007$) (рис. 8).

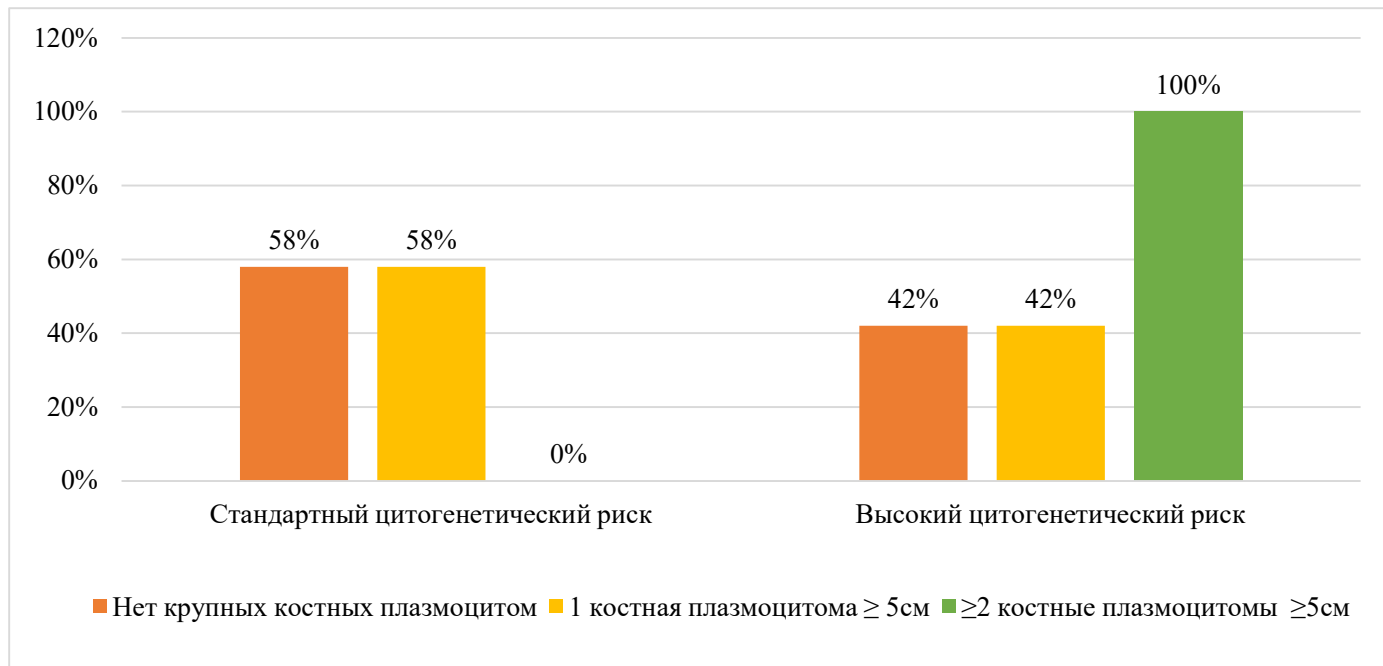


Рисунок 8. Частота выявления цитогенетических aberrаций стандартного и высокого риска в зависимости от числа крупных костных плазмоцитом.

Нами определены показатели выживаемости 41 больного ММ, которым была выполнена ауто-ТГСК. Среди больных у 18 не было крупных костных плазмоцитом и у 23 присутствовали крупные костные плазмоцитомы. Ремиссия заболевания сохранялась у 32 больных, живы 38 больных.

На момент проведения анализа прогрессия заболевания зарегистрирована у 2 больных с мелкими плазмоцитомами через 15,5 и 25,0 мес. и у 6 больных с крупными костными плазмоцитомами через 3,1 — 16,8 мес. 3-летняя ВВП составила 71,1 % в группе с мелкими плазмоцитомами, 51,2 % — в группе с крупными костными плазмоцитомами ($p = 0,079$, log-rank критерий) (рис.9).

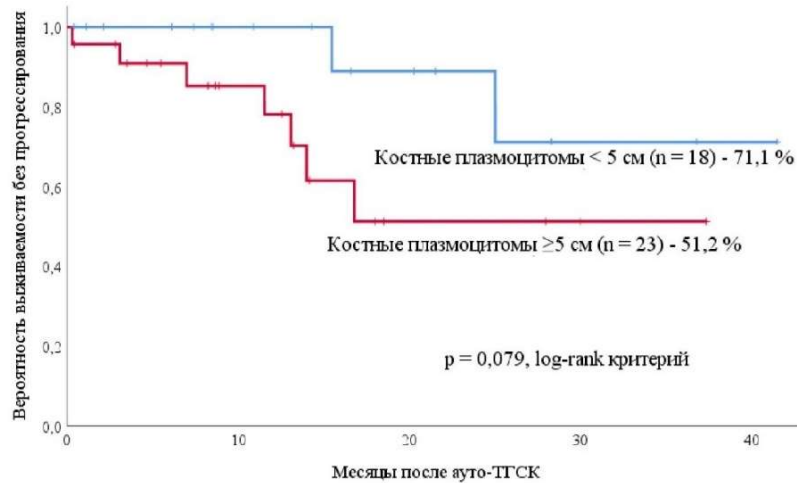


Рисунок 9. ВВП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от размеров костных плазмоцитом.

На момент проведения исследования живы 18 пациентов с мелкими плазмоцитомами и 20 пациентов с крупными костными плазмоцитомами. 3-летняя ОВ составила 100 % в группе больных с мелкими плазмоцитомами, 77,3 % — среди пациентов с крупными костными плазмоцитомами ($p = 0,111$, log-rank критерий) (рис. 10).

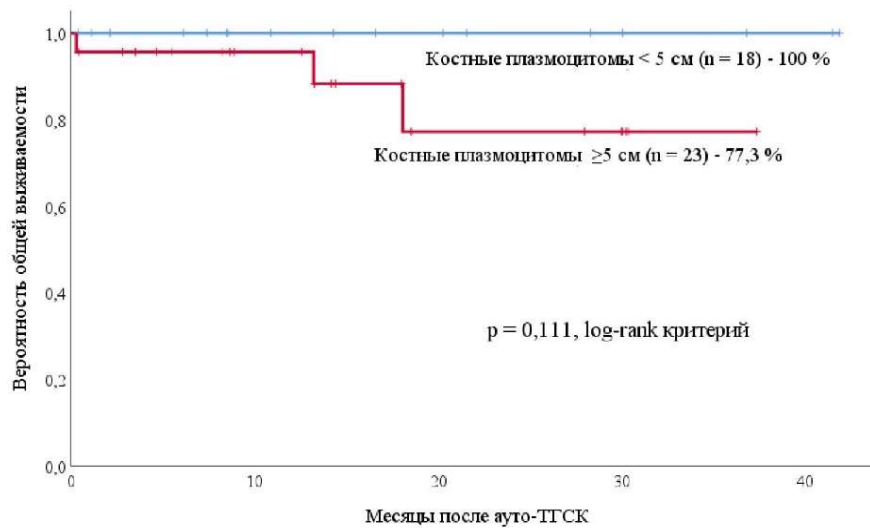


Рисунок 10. ОВ больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от размеров костных плазмоцитом.

Определены показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитом. Прогрессия заболевания зафиксирована у 2 больных с мелкими плазмоцитомами, у 4 больных с 1 крупной костной плазмоцитомой и у 3 — с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами. Медиана ВВП пациентов в группах с мелкими плазмоцитомами и с 1 крупной костной плазмоцитомой не достигнута в течение 37 мес., в группе пациентов с ≥ 2 костными плазмоцитомами ВВП составила 13,1 мес. (рис. 11). ВВП была

достоверно ниже в когорте больных с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами по сравнению с больными с мелкими плазмоцитомами ($p = 0,011$).

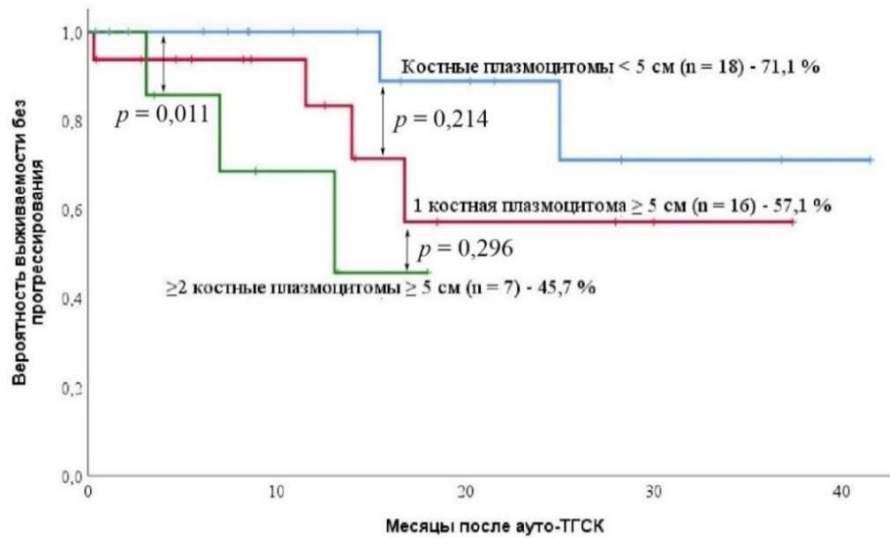


Рисунок 11. ВВП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитом.

Живы 18 пациентов с мелкими плазмоцитомами, умерли 3 больных с 1–3 крупными костными плазмоцитомами от прогрессии ММ. Медиана ОВ не достигнута в течение 37 мес. в группах больных с мелкими плазмоцитомами или с 1 крупной костной плазмоцитомой, в то время как в группе пациентов с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами составила всего 18,1 мес. (рис. 12). Показатели ОВ статистически значимо различались в группах больных с мелкими плазмоцитомами и с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами ($p = 0,006$).

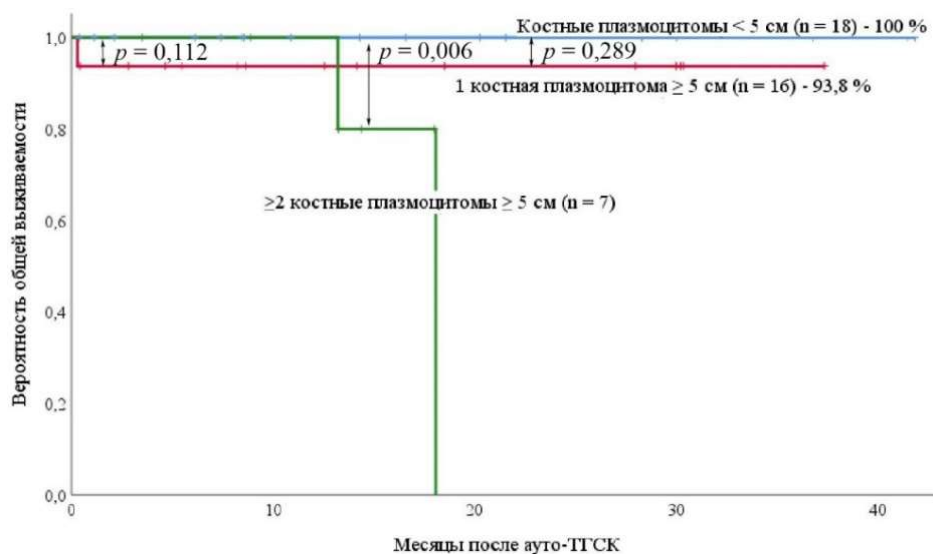


Рисунок 12. ОВ больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитом.

Нами применен еще один метод определения крупных костных плазмоцитом: в литературе в качестве прогностически значимого признака рассматривается наличие ≥ 3 костных плазмоцитом, площадь которых была $> 5 \text{ см}^2$ [182]. Предложено площадь плазмоцитомы вычислять как произведение двух наибольших перпендикулярных размеров костного очага.

Среди 41 пациента с ММ, которым была выполнена ауто-ТГСК, у 11 пациентов все плазмоцитомы были меньшей площади, у 20 выявлялись 1–2 плазмоцитомы, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, и у 10 больных определялось от 3 до 8 плазмоцитом, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$. Группа больных с ≥ 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, отличалась наличием факторов неблагоприятного прогноза: цитогенетические aberrации высокого риска выявлены у 88,9 % против 40,9 % больных в группе, где выявлялось < 3 костных плазмоцитом, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$ ($p = 0,015$), III стадия по ISS выявлена у 60 % против 26 % в группе пациентов с < 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$ ($p = 0,056$).

Определены показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия крупных костных плазмоцитом: у 31 больного выявлено < 3 костных плазмоцитом, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, у 10 — ≥ 3 костных плазмоцитом, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$. Рецидив ММ развился у 4 больных с < 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, и у 5 с ≥ 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$. Медиана ВБП не достигнута в течение 41 мес. в группе пациентов с < 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, в группе пациентов с ≥ 3 костными плазмоцитомами, площадью $\geq 5 \text{ см}^2$, составила 13,1 мес. ($p = 0,001$, log-rank критерий) (рис. 13).

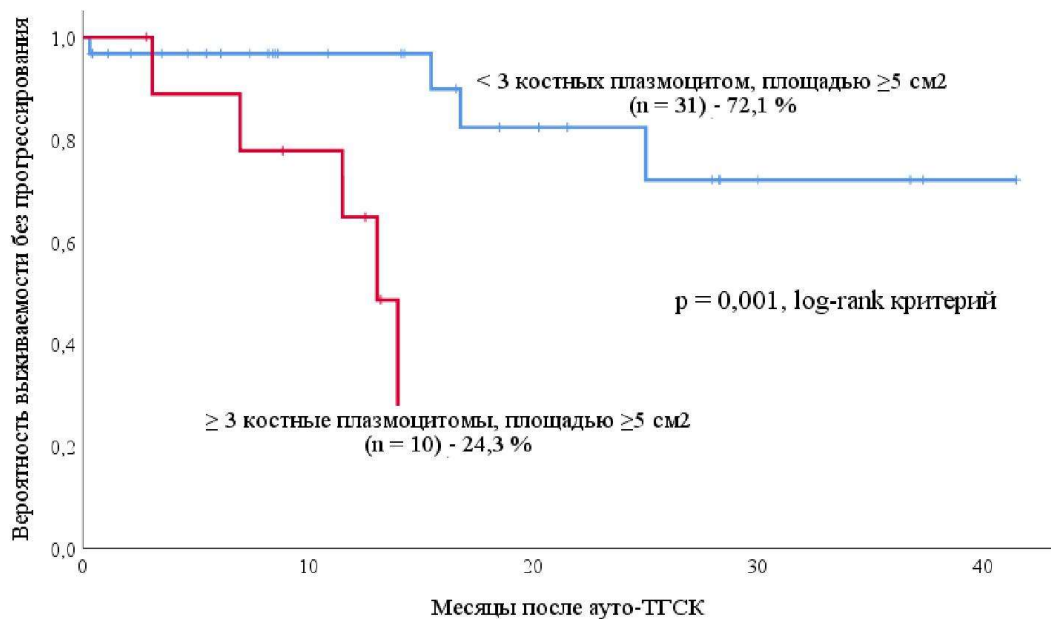


Рисунок 13. ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от величины костных плазмоцитом.

Живы 30 пациентов с < 3 костными плазмоцитомами, площадью ≥ 5 см², и 8 с ≥ 3 костными плазмоцитомами, площадью ≥ 5 см². 2-летняя ОВ составила 96,8 % в группе пациентов с < 3 костными плазмоцитомами, площадью ≥ 5 см², и 57,1 % — в группе с ≥ 3 костными плазмоцитомами, площадью ≥ 5 см² ($p = 0,088$, log-rank критерий) (рис. 14).

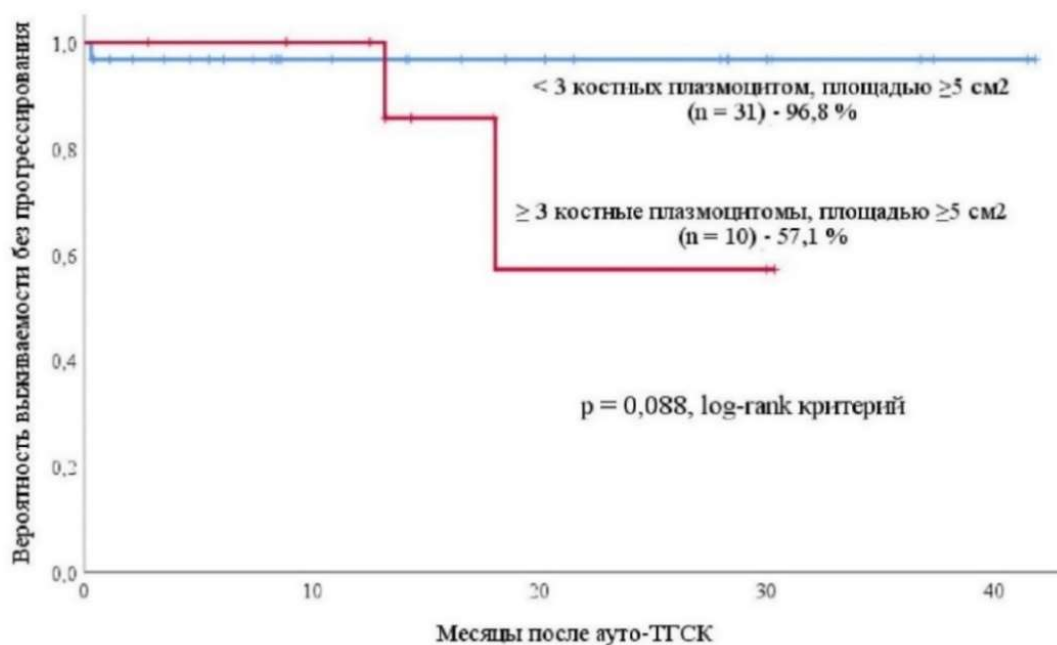


Рисунок 14. ОВ больных ММ после ауто-ТГСК, в зависимости от величины костных плазмоцитом.

Таким образом, с помощью 2 различных подходов к определению величины костных плазмоцитом нам удалось продемонстрировать, что крупные размеры опухоли неблагоприятно влияют на течение ММ. У пациентов с костными плазмоцитомами с линейными размерами < 5 см удается достичь хороших результатов: по окончании индукционной терапии 56,3 % больных достигают ОХЧО и ПО, а после ауто-ТГСК — уже 81,3 %. Наличие хотя бы 1 костной плазмоцитомы, один из линейных размеров которой ≥ 5 см, негативно сказывается на результатах индукционного и трансплантационного этапов: реже удается достичь ОХЧО и ПО как после индукционной терапии (19,1 % больных), так и на +100 день ауто-ТГСК (47,6 % больных). Показатели выживаемости этих больных также оказались ниже, чем у больных с мелкими костными плазмоцитомами: 3-летняя ВБП составила 51,2 %, 3-летняя ОВ — 77,3 %.

Благоприятное течение ММ отмечено в группе больных, у которых визуализировалось < 3 костных плазмоцитом, площадью ≥ 5 см²: 3-летняя ВБП составила 72,1 %, 3-летняя ОВ — 96,8 %.

Наиболее агрессивное течение ММ наблюдалось у пациентов с ≥ 2 костными плазмоцитомами, один из линейных размеров которых ≥ 5 см: у 50 % больных диагностирована III стадия заболевания по системе ISS, у всех больных выявлены цитогенетические aberrации высокого риска. У этих пациентов после выполнения ауто-ТГСК рано регистрировалась прогрессия заболевания (медиана ВВП — 13,1 мес.), отмечены самые низкие показатели ОВ (медиана 18,1 мес.). Эта группа больных требует наиболее тщательного изучения, интенсификации лечения и рассмотрения возможности применения инновационных лекарственных средств.

Глава 4. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмочитом больных ММ

Гистологическое и ИГХ исследования биоптатов костной плазмочитомы выполнено 53 больным ММ: 26 пациентам из ретроспективной группы и 27 пациентам из проспективной группы. Среди этих 53 больных трепанобиопсия костного мозга с последующим гистологическим исследованием выполнена 33 больным: 13 пациентам из ретроспективной группы и 20 больным из проспективной группы.

4.1 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптатов костного мозга

Из 33 больных у 8 в трепанобиоптате костного мозга субстрат плазмочиточной миеломы на светооптическом уровне не был определен. У 25 пациентов выявлена опухолевая инфильтрация костного мозга, в связи с чем эти образцы были подвергнуты ИГХ исследованию с антителами к циклину D1, NSD2 и c-Maf.

При гистологическом исследовании у 3 пациентов выявлялся диффузный пролиферат из опухолевых клеток. У 22 больных определялась интерстициальная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, при этом у 8 из них визуализировались крупноочаговые скопления опухолевых клеток (рис. 15). Опухолевые клетки во всех случаях имели зрелую морфологию. У 3 больных (2 пациента с диффузным опухолевым пролифератом и 1 пациент с крупноочаговыми скоплениями) среди зрелых плазматических клеток выявлялись двух- и трехъядерные формы опухолевых клеток.

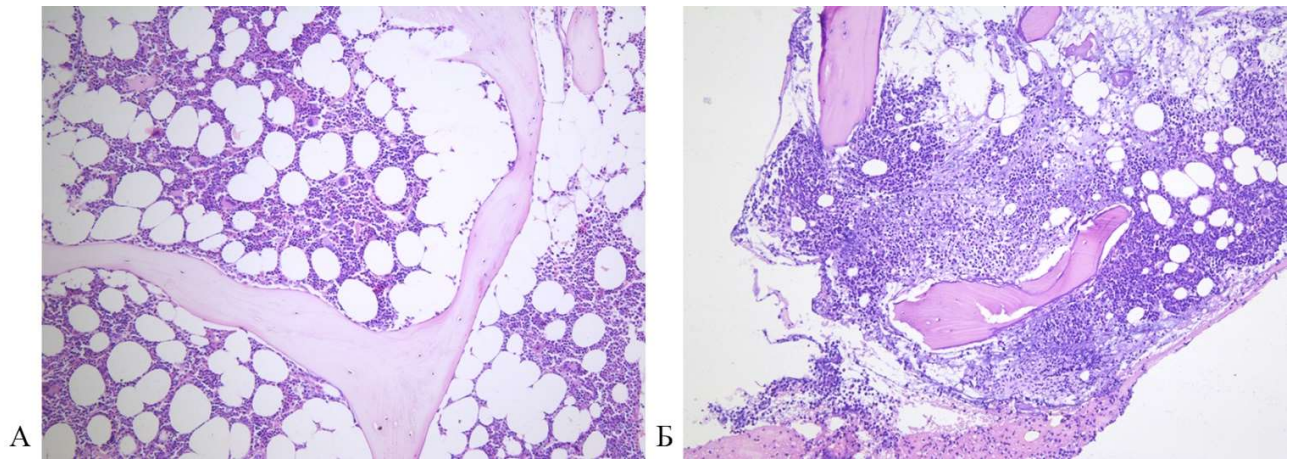


Рисунок 15. Гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга больных ММ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

А — интерстициальная инфильтрация костного мозга плазматическими клетками.

Б — диффузный пролиферат из плазматических клеток в костномозговых полостях.

При ИГХ исследовании трепанобиоптатов костного мозга с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf получены следующие результаты (табл. 14). У 2 (8 %) пациентов не выявлено экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга. У 13 (52 %) пациентов определена экспрессия 1 белка-продукта онкогена: у 7 (28 %) больных — циклина D1, 6 (24 %) больных — NSD2. У 9 (36 %) пациентов в опухолевых клетках костного мозга выявлена сочетанная экспрессия циклина D1 и NSD2. У 1 (4 %) пациентки выявлена экспрессия всех 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга.

Таблица 14. Частота экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга больных ММ.

Экспрессия белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга	Частота выявления экспрессии белка-продукта онкогена, число больных (%)
Экспрессия всех 3 белков отсутствует	2 (8)
Экспрессия 1 белка	13 (52)
Циклин D1	7 (28)
NSD2	6 (24)
Экспрессия 2 белков	9 (36)
Циклин D1 + NSD2	9 (36)
Экспрессия 3 белков	1 (4)

4.2 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов костных плазмоцитом

При гистологическом исследовании биоптатов костных плазмоцитом у всех пациентов опухолевый субстрат был представлен зрелыми плазматическими клетками. У 2 пациентов среди зрелых опухолевых клеток выявлялись двух- и трехъядерные формы, у 9 больных среди зрелых клеток располагались единичные проплазмоциты и плазмобласты (рис. 16).

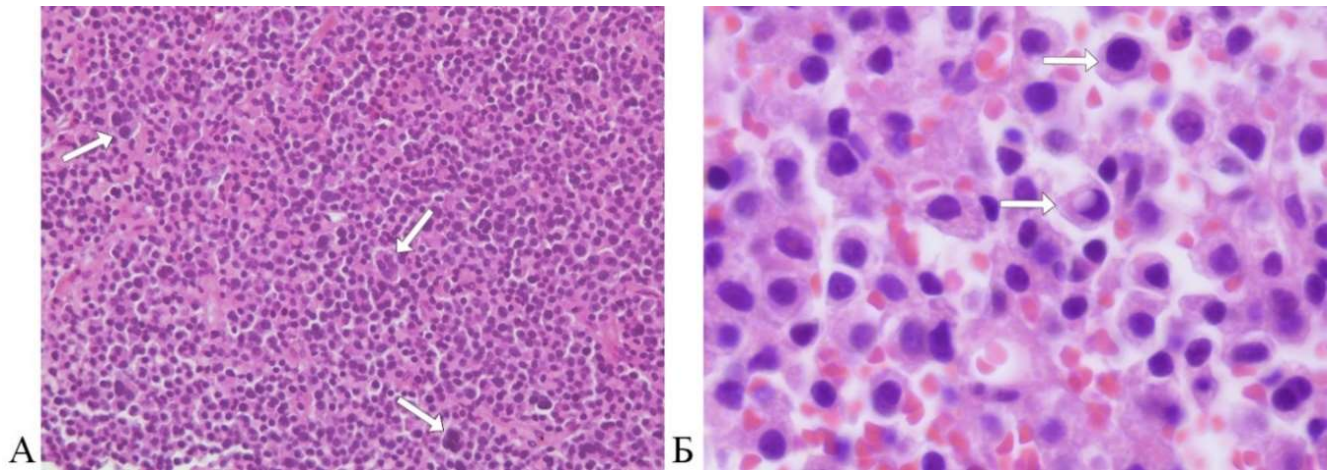


Рисунок 16. Гистологическое исследование биоптатов костных плазмоцитом.

Окраска гематоксилином и эозином.

А — инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, двух- и трехъядерные формы опухолевых клеток (показаны стрелками). Увеличение x 200.

Б — инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, присутствуют проплазмоциты (показаны стрелками). Увеличение x 400.

При ИГХ исследовании биоптатов костных плазмоцитом с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf получены следующие результаты (табл. 15).

Таблица 15. Частота экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы больных ММ.

Экспрессия белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы	Частота выявления экспрессии белка-продукта онкогена, число больных (%)
Экспрессия всех 3 белков отсутствует	11 (20,8)
Экспрессия 1 белка	31 (58,4)
Циклин D1	16 (30,2)
NSD2	15 (28,2)
Экспрессия 2 белков	9 (17,0)
Циклин D1 + NSD2	8 (15,1)
NSD2 + c-Maf	1 (1,9)
Экспрессия 3 белков	2 (3,8)

У 11 (20,8 %) больных не выявлена экспрессия белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках при соответствующем внутреннем «позитивном» контроле. У 16 (30,2 %) больных в aberrантных плазматических клетках определялась ядерная экспрессия циклина D1. У 15 (28,2 %) больных выявлена ядерная экспрессия NSD2 в опухолевых клетках костной плазмоцитомы. У 11 (20,8 %) больных в опухолевых клетках выявлена сочетанная экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов. Экспрессия c-Maf во всех случаях выявлялась одновременно с экспрессией других белков (циклина D1 или NSD2).

Проведен полуколичественный анализ экспрессии циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы:

- экспрессия в ≤ 30 % опухолевых клеток: 5 больных,
- в 31–50 % опухолевых клеток: 2 больных,
- в > 50 % опухолевых клеток: 9 больных.

Иллюстрация экспрессии циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы представлена на рис. 17.

При полуколичественном анализе экспрессии NSD2 в субстрате костной плазмоцитомы получены следующие результаты:

- экспрессия в ≤ 30 % опухолевых клеток: 4 больных,
- в 31–50 % опухолевых клеток: 2 больных,
- в > 50 % опухолевых клеток: 9 больных.

Иллюстрация экспрессии NSD2 в субстрате костной плазмоцитомы представлена на рис. 18.

Представляется важным отметить, что при положительном окрашивании ядер опухолевых клеток антителом к NSD2 в 6 случаях среди зрелых плазматических клеток выявлялись незрелые формы (проплазмоциты и плазмобласты). Примечательно, что ядро проплазмоцитов и плазмобластов окрашивалось интенсивнее, чем ядра расположенных рядом зрелых плазматических клеток (рис. 19).

У 3 пациентов удалось выявить интенсивное окрашивание ядрышек в опухолевых клетках при ИГХ исследовании с антителом к NSD2. Пример представлен на рис. 20.

Среди 11 больных с экспрессией 2 и более белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костной плазмоцитомы у 8 больных выявлена сочетанная экспрессия циклина D1 и NSD2.

У 3 больных — экспрессия c-Maf в сочетании с другими белками-продуктами онкогенов.

Проведен полуколичественный анализ экспрессии c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы:

- экспрессия в < 30 % опухолевых клеток: 2 больных (слабая гетерогенная экспрессия),
- в >50 % опухолевых клеток: 1 больной (интенсивная мономорфная экспрессия).

Сочетанная экспрессия c-Maf и NSD2 определялась у 1 пациентки (рис. 21). При гистологическом исследовании среди зрелых плазматических клеток располагались многоядерные формы опухолевых клеток.

Сочетанная экспрессия 3 белков-продуктов онкогенов выявлена у 2 пациенток (табл. 16). При гистологическом исследовании биоптатов костных плазмоцитом в опухолевом субстрате среди зрелых плазматических клеток определялись единичные проплазмоциты (рис. 22).

Таблица 16. Сочетанная экспрессия 3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Пациент	Циклин D1	NSD2	c-Maf
1	39 % клеток позитивны Интенсивная гетерогенная экспрессия	49 % клеток позитивны Интенсивная гетерогенная экспрессия	14 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия
2	47 % клеток позитивны Интенсивная гетерогенная экспрессия	44 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия	24 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия

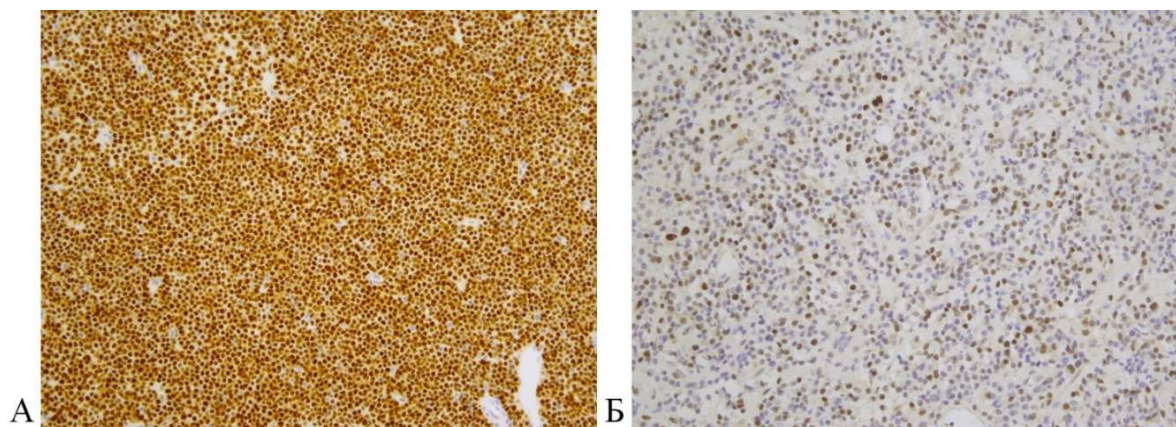


Рисунок 17. Ядерная экспрессия циклина D1 в клетках костной плазмоцитомы.

ИГХ исследование, иммуноферментный метод. Ув. х 200.

А — интенсивная мономорфная экспрессия. Б — слабая мономорфная экспрессия

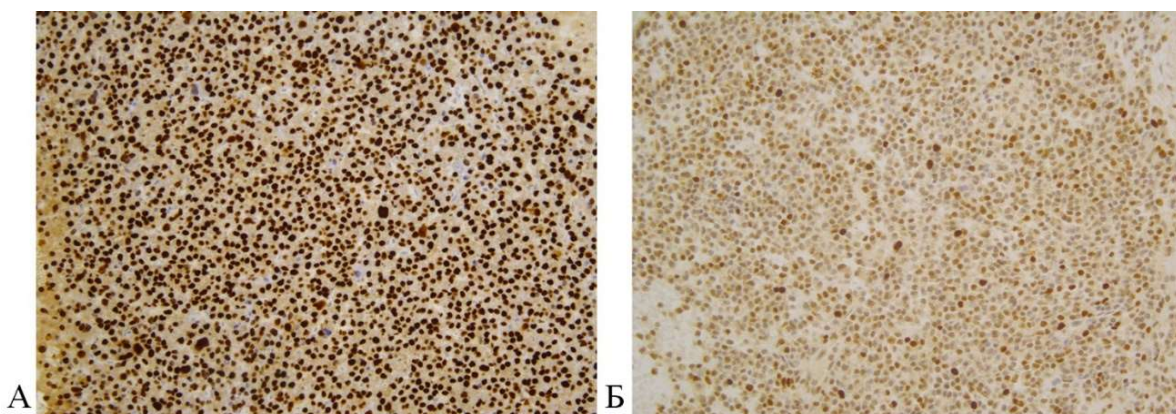


Рисунок 18. Ядерная экспрессия NSD2 в клетках костной плазмоцитомы.

ИГХ исследование, иммуноферментный метод. Ув. х 200.

А — интенсивная мономорфная экспрессия. Б — слабая гетерогенная экспрессия.

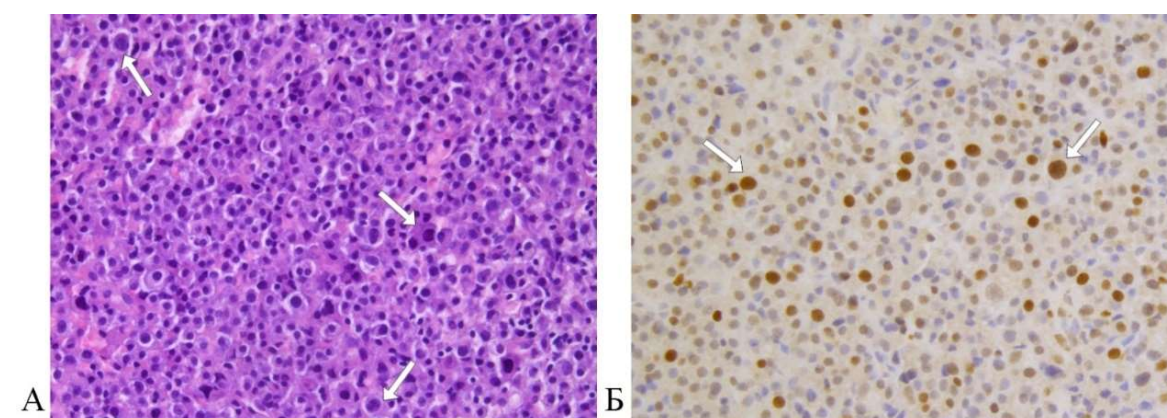


Рисунок 19. Гистологическое и ИГХ исследование биоптата костной плазмоцитомы.

А — гистологическое исследование. Среди зрелых плазматических клеток присутствуют проплазмоциты (показаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200.

Б — экспрессия NSD2 в клетках костной плазмоцитомы. Более интенсивно окрашиваются проплазмоциты (показаны стрелками). ИГХ исследование. Иммуноферментный метод. Ув. х 200.

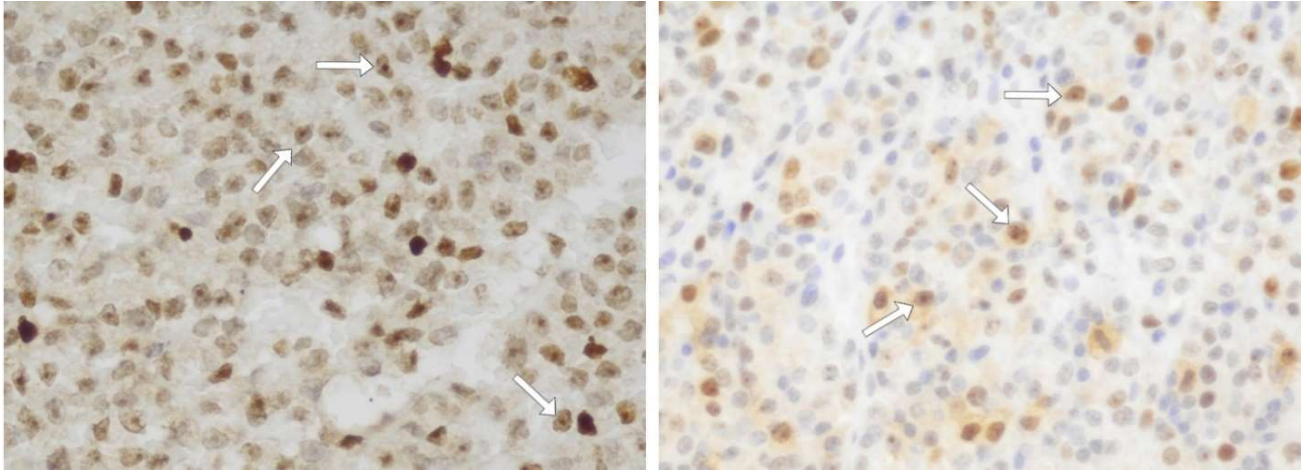


Рисунок 20. Экспрессия NSD2 в клетках костной плазмоцитомы.
 Интенсивное окрашивание ядрышек (указано стрелками).
 ИГХ исследование, иммуноферментный метод. Увеличение x 200.

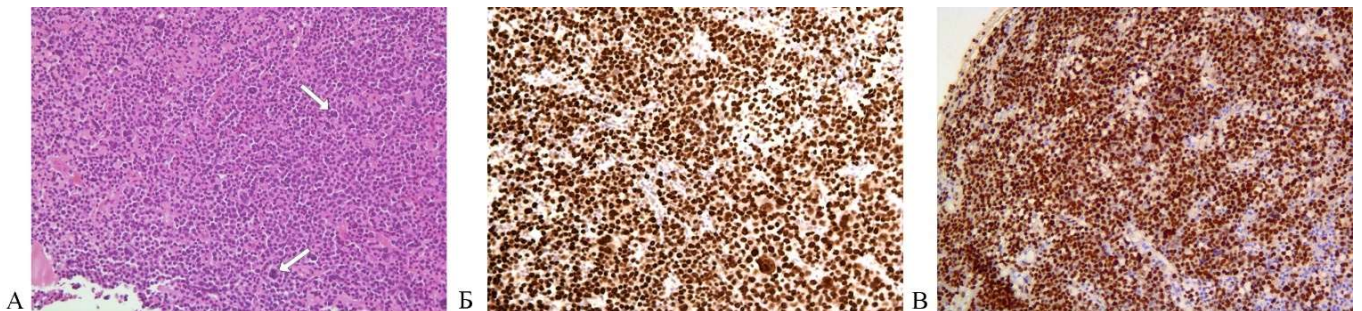


Рисунок 21. Гистологическое (А) и ИГХ исследования с антителами к NSD2 (Б) и c-Maf (В)
 биоптата костной плазмоцитомы крестца.

А — Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, встречаются многоядерные формы (указаны стрелками). Окрашка гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.

Б — Интенсивная мономорфная экспрессия NSD2 в 97% опухолевых клеток.

В — Интенсивная мономорфная экспрессия c-Maf в 82 % опухолевых клеток.

Иммуноферментный метод. Увеличение x 200.

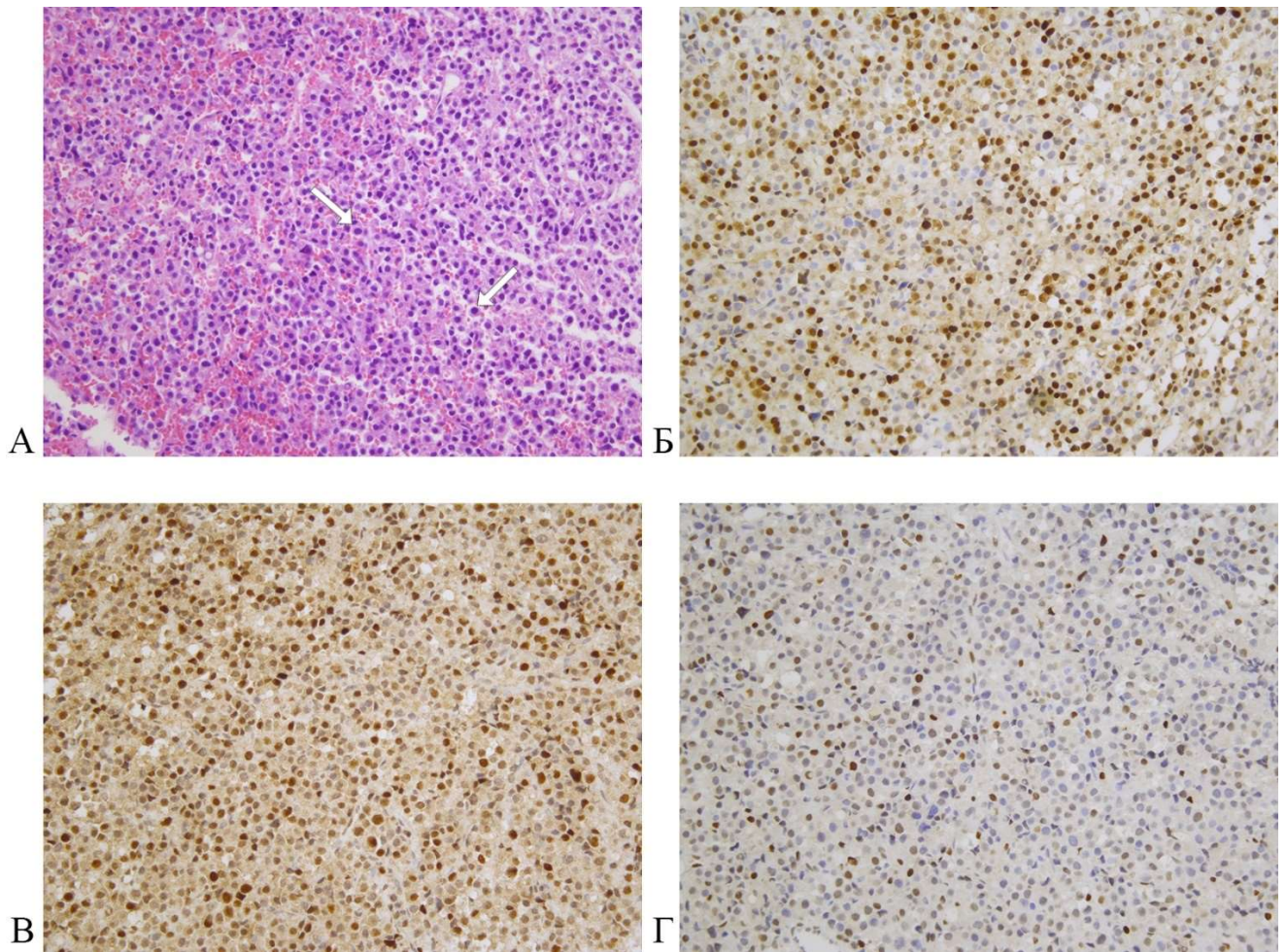


Рисунок 22. Гистологическое (А) и ИГХ исследование с антителами к циклину D1 (Б), NSD2 (В), c-Maf (Г) биоптата костной плазмоцитомы крылонебной ямки.

А — Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, встречаются незрелые формы опухолевых клеток — проплазмоциты (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

Б — Интенсивная гетерогенная экспрессия циклина D1 в 39 % клеток.

В — Интенсивная гетерогенная экспрессия NSD2 в 49 % клеток.

Г — Слабая гетерогенная экспрессия c-Maf в 14 % клеток.

Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

4.3 Сопоставление результатов исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы

У 25 пациентов с ММ сопоставлены результаты ИГХ исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы (табл. 17).

Таблица 17. Сопоставление результатов ИГХ исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы с антителами к циклину D1, NSD2 и c-Maf.

№ пациента	Локализация биопсируемой плазмоцитомы	Наличие экспрессии белков-продуктов онкогенов					
		Трепанобиоптат костного мозга			Биоптат костной плазмоцитомы		
		Циклин D1	c-Maf	NSD2	Циклин D1	c-Maf	NSD2
1	Тело L4	-	-	-	-	-	-
2	Тело C7	+	-	-	+	-	-
3	Тело C3	+	-	-	+	-	-
4	Крестец	+	-	-	+	-	-
5	Тело Th 11	+	-	-	+	-	-
6	Крестец	+	-	-	+	-	-
7	Правая подвздошная кость	-	-	+	-	-	+
8	Тела C2-C3	-	-	+	-	-	+
9	Грудина	-	-	+	-	-	+
10	Клиновидная пазуха	+	-	+	+	-	+
11	Клиновидная кость	+	-	+	+	-	+
12	3 ребро слева	+	+	+	+	+	+
13	Левая орбита	-	-	-	-	-	+
14	Тело Th 1	-	-	+	+	-	+
15	Тело L5	+	-	-	+	-	+
16	Левая лопатка	+	-	-	+	-	+
17	Крылонебная ямка	-	-	+	+	+	+
18	Левая подвздошная кость	-	-	+	-	-	-
19	Крестец	+	-	+	-	-	+
20	Левая теменная кость	+	-	+	-	-	+
21	Клиновидная кость	+	-	+	-	-	+
22	Правая плечевая кость	+	-	+	+	-	-
23	Правая плечевая кость	+	-	+	+	-	-
24	Тело L5	+	-	+	+	-	-
25	Тело C3	+	-	+	-	-	-

На основании полученных данных выделено 3 группы пациентов. В первую группу вошли 12 (48 %) больных (№ 1–12), у которых не выявлено различий в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы. Во второй

группе из 5 (20 %) больных (№ 13–17) отмечено появление дополнительной экспрессии еще 1–2 белков-продуктов онкогенов в плазматических клетках костной плазмцитомы по сравнению с костномозговыми. В третьей группе из 8 (32 %) пациентов (№ 18–25) в опухолевых клетках костной плазмцитомы отсутствовала экспрессия 1–2 белков-продуктов онкогенов, которые выявлялись в aberrантных плазматических клетках костного мозга.

В табл. 18 проанализирована частота достижения противоопухолевого ответа после индукционного и трансплантационного этапов лечения в зависимости от результатов сопоставления экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмцитомы. Не выявлено достоверного влияния различий в экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы на частоту достижения противоопухолевого ответа.

Таблица 18. Частота достижения противоопухолевого ответа в зависимости от совпадения экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмцитомы.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа в зависимости от экспрессии белков продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы (n=25)			p-критерий
	Экспрессия белков в костном мозге и костной плазмцитоме совпадает (n=12)	Дополнительная экспрессия других белков в субстрате костной плазмцитомы (n=5)	Отсутствие экспрессии белков в субстрате костной плазмцитомы (n=8)	
Ответ на индукционную терапию (n=25)				
ПО + ОХЧО, n (%)	2 (16,6 %)	1 (20 %)	2 (25 %)	0,902
ЧО, n (%)	7 (58,5 %)	4 (80 %)	4 (50 %)	0,555
Стабилизация, n (%)	2 (16,6 %)	0	1 (12,5 %)	0,628
Прогрессия, n (%)	1 (8,3 %)	0	1 (12,5 %)	0,721
Ответ на +100 день ауто-ТГСК (n=18)				
ПО + ОХЧО, n (%)	5 (62,5 %)	3 (75 %)	1 (16,7 %)	0,125
ЧО, n (%)	1 (12,5 %)	1 (25 %)	3 (50 %)	0,298
Стабилизация, n (%)	2 (25,0 %)	0	1 (16,7 %)	0,873
Прогрессия, n (%)	0	0	1 (16,6 %)	0,786

Нами была выдвинута гипотеза о том, что в случае несовпадения экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах пациенты реже достигают ОХЧО и ПО из-за сохраняющейся на фоне лечения костной плазмцитомы. В табл. 19 проанализирована частота достижения противоопухолевого ответа по данным иммунохимического и КТ исследований

после индукционного и трансплантационного этапов лечения у больных ММ в зависимости от совпадения экспрессии белков-продуктов онкогенов. Достоверных различий не было выявлено. Таким образом, различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы не влияют на частоту достижения противоопухолевого ответа у больных ММ.

Таблица 19. Сопоставление частоты достижения противоопухолевого ответа, по данным иммунохимического и КТ исследования, в зависимости от совпадения экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа в зависимости от экспрессии белков продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмцитомы (n=25)				p-критерий
	Совпадает (n=12)		Не совпадает (n=13)		
	По данным иммунохимического исследования	По данным иммунохимического исследования и КТ	По данным иммунохимического исследования	По данным иммунохимического исследования и КТ	
Ответ на индукционную терапию (n=25)					
ПО + ОХЧО, n (%)	7 (58,5 %)	2 (16,6 %)	9 (69,2 %)	3 (23,1 %)	0,688
ЧО, n (%)	4 (33,2 %)	7 (58,5 %)	3 (23,1 %)	8 (61,5 %)	0,807
Стабилизация, n (%)	0	2 (16,6 %)	0	1 (7,7 %)	0,491
Прогрессия, n (%)	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	1 (7,7 %)	1 (7,7 %)	0,953
Ответ на +100 день ауто-ТГСК (n=18)					
ПО + ОХЧО, n (%)	7 (87,5 %)	5 (62,5 %)	8 (80,0 %)	4 (40,0 %)	0,341
ЧО, n (%)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	1 (10,0 %)	4 (40,0 %)	0,182
Стабилизация, n (%)	0	2 (25,0 %)	0	1 (10,0 %)	0,396
Прогрессия, n (%)	0	0	1 (10,0 %)	1 (10,0 %)	0,909

Полученные данные, возможно, свидетельствуют о том, что при использовании современных лекарственных препаратов на индукционном этапе и применении интенсивных высокодозных методов лечения опухолевая гетерогенность при ММ не влияет на результаты лечения.

Нами была выдвинута гипотеза, что различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов вероятно влияют на частоту развития рецидива ММ и особенности его клинического течения. За 7-летний период среди 12 больных, у которых не выявлено различий в экспрессии белков-

продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы, прогрессия ММ документирована в 2 случаях в период 7,0 и 45,3 мес. после ауто-ТГСК. У обоих больных зафиксировано развитие экстрамедуллярных плазмоцитом. У 1 пациентки удалось достичь второго ОХЧО и регрессии экстрамедуллярной плазмоцитомы. 1 больной погиб в течение 7 мес после регистрации прогрессии ММ.

За 9-летний период наблюдения среди 13 больных с различиями в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы у 3 больных зарегистрирована прогрессия ММ в период с 2,7 до 21,3 мес. после ауто-ТГСК. У 2 больных прогрессия ММ протекала с формированием новых костных плазмоцитом. На фоне специфической терапии удалось достичь ОХЧО, в настоящее время пациенты продолжают лечение. Развитие экстрамедуллярных плазмоцитом отмечено только у 1 больной, которая погибла в течение 1 года от прогрессии ММ.

Таким образом, в 52 % случаев нами были выявлены различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы больных ММ. Полученные результаты свидетельствуют о клональной гетерогенности опухоли в различных анатомических локусах. Небольшое число больных, включенных в исследование, не позволило выявить достоверное влияние клональной гетерогенности на течение ММ. Однако, наблюдается явная тенденция в более ранних сроках рецидива миеломы у больных с различиями в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы (2,7 и 21,3 мес. против 7,0 и 45,3 мес.). Необходимо дальнейшее изучение этого феномена и его влияния на течение ММ.

Глава 5. Характеристика клинического течения ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов (циклина D1, NSD2 и c-Maf)

Проведен анализ лабораторных, инструментальных и клинических параметров ММ 53 больных с костными плазмоцитомами в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы.

5.1 Особенности клинической картины ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга

Из 53 больных ММ у 25 при диагностике заболевания в трепанобиоптате костного мозга выявлен опухолевый субстрат. Проведен анализ клинико-лабораторных параметров заболевания 23 больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга. 2 больных, у которых в опухолевом субстрате костного мозга не выявлена экспрессия циклина D1, NSD2 и c-Maf, не включены в анализ в связи с малым размером группы. Сравнимые группы достоверно не различались по степени инфильтрации костного мозга, количественным и качественным параметрам секреции парапротеина, частоте диагностики распространенных стадий заболевания (табл. 20).

Таблица 20. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга.

Параметры заболевания	Лабораторные параметры больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костного мозга (n = 23)			p-критерий
	Циклин D1 (n=7) (1)	NSD2 (n=6) (2)	2–3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf (n=10) (3)	
Содержание плазматических клеток в костном мозге, %, медиана (диапазон)	19,8 (4,2–34,0)	11,2 (3,6–20,0)	10,4 (0,4–58,0)	0,146 $p^{1,3} = 0,088$
Содержание плазматических клеток в миелограмме <10%, %	14,3	50	40	0,363 $p^{1,2} = 0,159$
Иммунохимическое исследование				
Секреция парапротеина, г/л, медиана (диапазон)	24,4 (0,4–48,4)	33,8 (30,2–49,5)	40,5 (7,6–73,3)	0,589 $p^{1,3} = 0,818$
Экскреция белка Бенс-Джонса с мочой, г/сут, медиана (диапазон)	0,28 (следы — 0,56)	3,12 (следы — 6,21)	0,31 (следы — 0,64)	0,256

Продолжение таблицы 20.

Доля больных с неизмеряемой болезнью, %	42,9	16,7	40	0,552 $p^{1,2} = 0,299$
Доля больных с секрецией только СЛЦ, %	14,3	50	30	0,378
Общеклинические исследования				
Гемоглобин, г/л, медиана (диапазон)	122 (93–131)	128 (89–144)	120 (55–146)	0,991
β 2-микроглобулин, мг/л, медиана (диапазон)	2,6 (1,9–7,7)	3,0 (1,8–5,4)	2,5 (1,4–18,5)	0,615
Частота выявления циркулирующих плазматических клеток, %	0	0	10	0,507
Кальций, ммоль/л, медиана (диапазон)	2,5 (2,3–2,6)	2,5 (2,4–3,1)	2,5 (2,3–3,1)	0,306
Креатинин, мкмоль/л, медиана (диапазон)	70 (48–108)	69 (59–272)	73 (52–411)	0,679
Частота выявления острого повреждения почек, %	0	16,7	10	0,558
ЛДГ, Ед/л, медиана (диапазон)	282 (134–551)	154 (109–435)	192 (163–472)	0,371 $p^{1,2} = 0,527$
Альбумин, г/л, медиана (диапазон)	36 (26–43)	45 (25–51)	43 (20–49)	0,269
III стадия по ISS, %	28,6	16,7	10	0,610

Противоопухолевый ответ 23 больных на индукционную терапию в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга представлен в табл. 21. ОХЧО и ПО достигли 28,6 % больных с экспрессией циклина D1, 16,7 % больных с экспрессией NSD2 и 20 % больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга ($p = 0,835$). Достоверных различий в частоте достижения противоопухолевого ответа в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга не выявлено.

Таблица 21. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и с-Maf в субстрате костного мозга (n = 23)			p-критерий
	Циклин D1 (n=7)	NSD2 (n=6)	2-3 белка-продукта онкогенов, включая с-Maf (n=10)	
ПО, n (%)	1 (14,3 %)	0	2 (20 %)	0,630
ОХЧО n (%)	1 (14,3 %)	1 (16,7 %)	0	0,566
ПО + ОХЧО n (%)	2 (28,6 %)	1 (16,7 %)	2 (20 %)	0,835
ЧО n (%)	4 (57,1 %)	3 (50 %)	7 (70 %)	0,856

Продолжение таблицы 21.

Стабилизация n (%)	1 (14,3 %)	2 (33,3 %)	0	0,912
Прогрессия n (%)	0	0	1 (10 %)	0,874

Ауто-ТГСК выполнена 18 больным: 7 с экспрессией циклина D1, 4 больным с экспрессией NSD2 и 7 больным с экспрессией 2-3 белков продуктов онкогенов в субстрате костного мозга. На +100 день ауто-ТГСК противоопухолевый ответ оценен у 16 больных (табл. 22).

Таблица 22. Противоопухолевый ответ на +100 день ауто-ТГСК больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и с-Maf в субстрате костного мозга (n = 16)			p-критерий
	Циклин D1 (n=6)	NSD2 (n=4)	2-3 белка-продукта онкогенов, включая с-Maf (n=6)	
ПО, n (%)	3 (49,9 %)	0	1 (16,7 %)	0,213
ОХЧО, n (%)	1 (16,7 %)	2 (50 %)	0	0,786
ПО + ОХЧО, n (%)	4 (66,6 %)	2 (50 %)	1 (16,7 %)	0,149
ЧО, n (%)	1 (16,7 %)	0	4 (66,6 %)	0,066
Стабилизация, n (%)	1(16,7 %)	2 (50 %)	0	0,188
Прогрессия, n (%)	0	0	1 (16,7 %)	0,181

На +100 день ауто-ТГСК ОХЧО и ПО достигли 66,6 % больных с экспрессией циклина D1, 50 % больных с экспрессией NSD2 и 16,7 % больных с экспрессией 2-3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга. Следует отметить, что несмотря на малые размеры выборки, группа пациентов с экспрессией циклина D1 в опухолевом субстрате костного мозга отличалась высокой частотой достижения ОХЧО и ПО. Однако среди пациентов с экспрессией нескольких белков-продуктов онкогенов в субстрате костного мозга прослеживалась тенденция к более низкой частоте (16,7 %) достижения глубокого противоопухолевого ответа. У них преимущественно регистрировался ЧО (66,6 %). Одному больному из этой группы выполнена ауто-ТГСК на фоне прогрессии заболевания, однако даже высокоинтенсивный метод лечения не позволил углубить противоопухолевый ответ.

5.2 Особенности клинической картины ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы

Проанализированы лабораторные параметры 53 больных ММ, протекающей с костными плазмоцитомами, в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы (табл. 23).

Таблица 23. Сравнительная характеристика лабораторных показателей 53 больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Параметры при диагностике	Лабораторные показатели больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n = 53)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11) (1)	Циклин D1 (n=16) (2)	NSD2 (n=15) (3)	2-3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf (n=11) (4)	
Исследование костного мозга					
Содержание плазматических клеток в миелограмме, %, медиана (диапазон)	2,3 (0–22,8)	12 (0,8–28,5)	0,8 (0,4–16,8)	23,6 (6,8–85,8)	p^{1,4} = 0,001
Частота низкого (<10%) содержания плазматических клеток в миелограмме, %	72,7	31,3	66,7	18,2	p^{1,4} = 0,008
Частота выявления опухолевой инфильтрации костного мозга в трепанобиоптате, %	50	88,9	58,3	87,5	0,194
Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи					
Концентрация парапротеина, г/л, медиана (диапазон)	12,2 (7,6–33,2)	13,3 (5,2–48,4)	12,2 (следы — 45,3)	42,2 (0,4–73,3)	p^{1,4} = 0,042
Экскреция белка Бенс-Джонса с мочой, г/сут, медиана (диапазон)	0 (0–6,2)	0,56 (0,16–2,45)	0,7 (следы — 2,88)	0,06 (0,12–5,99)	0,175
Доля больных с неизмеряемой болезнью, %	45,5	43,8	33,3	9,1	0,225
Доля больных с секрецией только СЛЦ, %	27,3	31,3	26,7	9,1	0,596
Общеклинические исследования					
Гемоглобин, г/л, медиана (диапазон)	126 (110–153)	122 (78–140)	123 (89–144)	113 (55–128)	p^{3,4} = 0,030 p^{1,4} = 0,006
Концентрация β2-микроглобулина, мг/л, медиана (диапазон)	3,0 (1,4–5,3)	3,0 (2,1–7,8)	2,9 (1,8–5,6)	6,2 (1,9–18,5)	0,284

Продолжение таблицы 23.

Частота выявления циркулирующих плазматических клеток, %	0	0	13,3	9,1	0,319
Кальций, ммоль/л, медиана (диапазон)	2,48 (2,28–2,60)	2,47 (2,29–2,90)	2,52 (2,18–3,12)	2,48 (2,19–3,95)	0,727
Креатинин, мкмоль/л, медиана (диапазон)	70 (50–96)	70 (48–966)	97 (52–272)	73 (51–570)	0,672
Частота острого повреждения почек, %	0	6,3	6,7	18,2	0,435
ЛДГ, Ед/л, медиана (диапазон)	268 (133–600)	322 (134–453)	228 (144–472)	263 (109–551)	0,971
Альбумин, г/л, медиана (диапазон)	41 (35–59)	42 (26–58)	36 (21–49)	33 (20–41)	$p^{2,4} =$ 0,011
III стадия по ISS, %	0	12,5	13,3	36,4	0,114

У пациентов без экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмцитомы выявлялась наименее выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга: у 50% больных в трепанобиоптате костного мозга опухолевый субстрат не был обнаружен, у 72,7 % больных содержание плазматических клеток в миелограмме было менее 10 %. Вероятно, ввиду минимальной опухолевой инфильтрации костного мозга у этих пациентов регистрировались наибольшие показатели гемоглобина (медиана 126 г/л), низкие показатели секреции парапротеина (медиана 12,2 г/л), отмечена наибольшая частота диагностики неизмеряемой болезни (45,5 % случаев). Ни у одного больного не развилось ОПП и не документирована III стадия по системе ISS при диагностике ММ.

Напротив, у пациентов с экспрессией циклина D1 в субстрате костной плазмцитомы была значительно выражена плазмклеточная инфильтрация костного мозга: у 88,9 % больных в трепанобиоптате костного мозга выявлен субстрат множественной миеломы. Однако, несмотря на значительное опухолевое поражение костного мозга, у этих больных регистрировались низкая секреция парапротеина (медиана 13,3 г/л), высокая концентрация гемоглобина (медиана 122 г/л). Чаще всего определялась только секреция СЛЦ (в 31,3 % случаев), зафиксированы самые высокие показатели альбумина (медиана 42 г/л).

У пациентов с экспрессией NSD2 в субстрате костной плазмцитомы при диагностике ММ чаще всего определялись циркулирующие в периферической крови плазматические клетки — в 13,3 % случаев. В этой группе отмечены самые низкие значения содержания плазматических клеток в миелограмме (медиана — 0,8 %).

В группе пациентов с экспрессией 2 или 3 онкогенов в субстрате костной плазмцитомы выявлена наиболее выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга (медиана содержания

плазматических клеток в миелограмме — 23,6 %, $p = 0,001$). У этих больных была документирована массивная секреция парапротеина (42,2 г/л, $p = 0,042$), реже диагностировалась неизмеряемая болезнь (9,1 %, $p = 0,225$) в сравнении с тремя другими подгруппами. Показатели $\beta 2$ -микроглобулина в 2 раза превышали значения в трех других подгруппах (6,2 мг/л, $p = 0,284$), отмечена наиболее низкая концентрация альбумина (33 г/л, $p = 0,011$). Вероятно, вследствие более выраженной опухолевой инфильтрации в группе пациентов экспрессией с 2 или 3 белков-продуктов онкогенов выявлены наименьшие значения концентрации гемоглобина (113 г/л, $p = 0,006$), у трети пациентов диагностирована III стадия по ISS. Таким образом, группа пациентов с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов характеризуется более выраженной опухолевой нагрузкой: более низкой концентрацией гемоглобина, массивной секрецией парапротеина, высокой концентрацией $\beta 2$ -микроглобулина и низкой концентрацией альбумина.

В табл. 24 проведено сопоставление числа и размеров костных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Таблица 24. Взаимосвязь количества и размеров костных плазмоцитом у больных ММ и экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Параметры	Количество и размеры костных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n=53)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11) (1)	Циклин D1 (n=16) (2)	NSD2 (n=15) (3)	2–3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf (n=11) (4)	
Количество костных плазмоцитом без выхода мягкотканного компонента за пределы кости, медиана (диапазон)	1 (0–3)	2 (0–5)	1 (0–4)	2 (0–7)	0,304
Количество костных плазмоцитом с выходом мягкотканного компонента за пределы кости, медиана (диапазон)	1 (0–3)	1 (0–2)	2 (1–8)	3 (1–9)	$p^{2,4} = 0,009$ $p^{1,4} = 0,010$

Продолжение таблицы 24.

Произведение двух наибольших перпендикуляров костных плазмоцитом без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (диапазон, см ²)	от 1,1 до 20,0	от 0,3 до 6,6	от 0,5 до 7,8	от 0,9 до 9,4	$p^{1,4} = 0,009$ $p^{2,4} = 0,011$
Произведение двух наибольших перпендикуляров костных плазмоцитом с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (диапазон, см ²)	от 4,3 до 59,0	от 2,5 до 64,2	от 5,5 до 74,4	от 2,8 до 50,3	0,113

У пациентов с экспрессией 2-3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы визуализировалось наибольшее количество костных плазмоцитом, выходящих за пределы кости (3 против 1–2 в других сравниваемых группах, $p = 0,009$). По количеству костных плазмоцитом без выхода мягкотканного компонента за пределы кости сравниваемые группы достоверно не различались.

При подсчете размеров костных плазмоцитом, не выходящих за пределы кости, наименьшие размеры определялись в группе пациентов с экспрессией циклина D1 в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы, наибольшие - в группах больных без экспрессии онкогенов и с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов ($p = 0,009$). При определении размеров костных плазмоцитом с выходом мягкотканного компонента за пределы кости различия в сравниваемых группах недостоверны ($p = 0,113$), однако присутствует тенденция к формированию более крупных костных плазмоцитом в когорте больных с экспрессией NSD2 в опухолевых клетках костной плазмоцитомы.

У пациентов с экспрессией циклина D1 в 2 раза реже выявлялись крупные костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости: у 31,3 % больных выявлена только 1 костная плазмоцитома ≥ 5 см ($p = 0,023$) (табл. 25). Кроме того, в этой группе ни у одного больного не выявлены 3 и более костные плазмоцитомы > 5 см². У больных с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов этот фактор неблагоприятного прогноза выявлен у 45,5 % больных. Таким образом, наличие одиночных костных плазмоцитом с выходом мягкотканного компонента за пределы кости или нескольких костных плазмоцитом без выхода мягкотканного компонента за пределы кости небольших размеров может являться одной из особенностей клинического течения циклин D1-позитивной ММ, а при выявлении многочисленных крупных костных плазмоцитом, выходящих за пределы кости можно

предполагать дерегуляцию нескольких белков-продуктов онкогенов в aberrantных плазматических клетках.

Таблица 25. Частота выявления крупных костных плазмоцитом у больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Параметры	Размеры костных плазмоцитом больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n=53)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11) (1)	Циклин D1 (n=16) (2)	NSD2 (n=15) (3)	2–3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf (n=11) (4)	
Наличие 1 плазмоцитомы, один из линейных размеров которой ≥ 5 см, %	72,7	31,3	80	72,7	0,023
Наличие 2 и более плазмоцитом, один из линейных размеров которой ≥ 5 см, %	27,3	0	26,7	27,3	0,150
Наличие 3 и более плазмоцитом, площадью > 5 см ² , %	9,1	0	26,7	45,5	$p^{1,4} = 0,023$ $p^{2,4} = 0,018$

Всем 53 пациентам в качестве индукционной терапии проводилось лечение бортезомибсодержащими схемами. Два таргетных препарата (VRD) применены у 2 больных без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 3 больных с экспрессией циклина D1, 2 больных с экспрессией NSD2 и 1 больной с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы. В качестве 2 линии терапии иммуномодулирующие препараты назначались 1 больному без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 2 больным с экспрессией циклина D1, 3 больным с экспрессией NSD2 и 3 больным с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы. Назначение инновационных лекарственных препаратов (иксазомиб, карфилзомиб, элутузумаб) не потребовалось пациентам без экспрессии белков-продуктов онкогенов. С целью углубления противоопухолевого ответа эти таргетные препараты назначались 2 пациентам с экспрессией циклина D1, 1 больному с экспрессией NSD2 и 2 больным с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы.

Полихимиотерапевтические схемы (DHAP, M2, VAD) применены 5 больным без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 2 больным с экспрессией циклина D1 и 1 больному с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы. Пациентам с экспрессией NSD2 полихимиотерапевтические схемы не назначались. ЛЛТ на область костной плазмоцитомы проведена 5 пациентам без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 3 пациентам с экспрессией циклина D1, 3 пациентам с экспрессией NSD2 и 1 больной с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы.

Противоопухолевый ответ 53 больных на индукционную терапию в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы представлен в табл. 26. ОХЧО и ПО достигли 1 (9,1 %) больной без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 6 (37,4 %) больных с экспрессией циклина D1, 4 (26,7 %) больных с экспрессией NSD2 и 2 (18,2 %) больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы. Наилучшие показатели выявлены в группе пациентов с экспрессией циклина D1: 31,1 % больных достиг ПО. Отмечается тенденция к более редкому достижению ПО и ОХЧО в группе пациентов с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов: ни у одного пациента не зарегистрирован ПО, у преобладающего числа больных в этой группе (72,7 %) констатирован лишь ЧО.

Таблица 26. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и с-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n=53)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11)	Циклин D1 (n=16)	NSD2 (n=15)	2–3 белка-продукта онкогенов, включая с-Maf (n=11)	
ПО, n (%)	1 (9,1 %)	5 (31,1 %)	3 (20,0 %)	0	0,136
ОХЧО, n (%)	0	1 (6,3 %)	1 (6,7 %)	2 (18,2 %)	0,435
ПО + ОХЧО, n (%)	1 (9,1 %)	6 (37,4 %)	4 (26,7 %)	2 (18,2 %)	0,370
ЧО, n (%)	7 (63,6 %)	8 (50 %)	8 (53,3 %)	8 (72,7 %)	0,642
Стабилизация, n (%)	2 (18,2 %)	1 (6,3 %)	2 (13,3 %)	0	0,460
Прогрессия, n (%)	1 (9,1 %)	1 (6,3 %)	1 (6,7 %)	1 (9,1 %)	0,988

Ауто-ТГСК выполнена 43 больным: 11 без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 13 с экспрессией циклина D1, 12 с экспрессией NSD2 и 7 с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы.

Ауто-ТГСК выполнена на фоне первой ремиссии всем пациентам, за исключением 2 пациентов без экспрессии белков-продуктов онкогенов и 1 больного с экспрессией NSD2, которым ауто-ТГСК выполнена во 2 ремиссии заболевания. В табл. 27 представлены некоторые параметры ауто-ТГСК в зависимости от наличия экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы. Не выявлено достоверных различий в длительности миелотоксического агранулоцитоза, сроках восстановления показателей периферической крови в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов.

Таблица 27. Параметры ауто-ТГСК больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Параметры ауто-ТГСК	Параметры ауто-ТГСК больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и с-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n=53)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11)	Циклин D1 (n=13)	NSD2 (n=12)	2–3 белка-продукта онкогенов, включая с-Maf (n=7)	
Количество перелитых ГСК, млн/кг CD34+ клеток, медиана (диапазон)	4,1 (3,4–5,5)	4,3 (3,9–6,8)	4,1 (3,5–5,6)	4,0 (3,2–6,3)	0,690
Длительность миелотоксического агранулоцитоза, среднее (диапазон)	11 (7–17)	10 (8–15)	10 (6–13)	11 (9–13)	0,345
Восстановление показателей периферической крови, среднее (диапазон)	14 (9–22)	15 (10–30)	13 (10–18)	14 (10–17)	0,490

На +100 день ауто-ТГСК противоопухолевый ответ оценен у 41 больного: 11 без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 12 с экспрессией циклина D1, 12 с экспрессией NSD2 и 6 с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов. В раннем посттрансплантационном периоде на момент проведения анализа находилась 1 больная с экспрессией 2 белков-продуктов онкогенов и 1 пациент с экспрессией циклина D1.

В табл. 28 проведено сопоставление частоты достижения противоопухолевого ответа этих 41 больных после индукционного и трансплантационного этапов лечения в зависимости от

экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы. Ауто-ТГСК значимо углубила ответ. Более всего этот эффект заметен в группе пациентов без экспрессии белков-продуктов онкогенов: если после индукционной терапии только 9,1 % больных достигли ОХЧО и ПО, то после ауто-ТГСК — уже 63,6 %. У пациентов с экспрессией циклина D1 ауто-ТГСК позволила добиться максимально глубокого ответа (ПО) в половине случаев. Однако, несмотря на выполнение ауто-ТГСК, в группе пациентов с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов углубить противоопухолевый ответ не удалось. У большинства больных (66,7 %) сохранялся лишь ЧО, как и перед ауто-ТГСК.

Таблица 28. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию и ауто-ТГСК больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ в зависимости от экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы (n=41)				p-критерий
	Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов (n=11)	Циклин D1 (n=12)	NSD2 (n=12)	2-3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf (n=6)	
Ответ на индукционную терапию					
ПО, n (%)	1 (9,1 %)	3 (25,0 %)	2 (16,7 %)	0	0,500
ОХЧО, n (%)	0	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	2 (33,3 %)	0,170
ПО + ОХЧО, n (%)	1 (9,1 %)	4 (33,4 %)	3 (25 %)	2 (33,3 %)	0,537
ЧО, n (%)	7 (63,6 %)	6 (50,0 %)	7 (58,3 %)	4 (66,7 %)	0,887
Стабилизация, n (%)	2 (18,2 %)	1 (8,3 %)	2 (16,7 %)	0	0,662
Прогрессия, n (%)	1 (9,1 %)	1 (8,3 %)	0	0	0,648
Ответ на +100 день ауто-ТГСК					
ПО, n (%)	4 (36,4 %)	6 (50,1 %)	2 (16,6 %)	1 (16,55 %)	0,278
ОХЧО, n (%)	3 (27,2 %)	1 (8,3 %)	5 (41,8 %)	1 (16,55 %)	0,288
ПО + ОХЧО, n (%)	7 (63,6 %)	6 (58,4 %)	7 (58,4 %)	2 (33,3 %)	0,556
ЧО, n (%)	2 (18,2 %)	3 (25 %)	3 (25 %)	4 (66,7 %)	0,217
Стабилизация, n (%)	2 (18,2 %)	1 (8,3 %)	2 (16,6 %)	0	0,756
Прогрессия, n (%)	0	1 (8,3 %)	0	0	0,443

Таким образом, нами определены клинико-лабораторные черты течения заболевания, присущие циклин D1-позитивной ММ. В случае экспрессии циклина D1 в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы характерны массивная опухолевая инфильтрация костного мозга, небольшая секреция парапротеина, небольшие размеры костных плазмоцитом. Клинически эта форма ММ протекает благоприятно. У большинства из этих больных удается

достичь ОХЧО и ПО, а выполнение ауто-ТГСК позволяет максимально углубить противоопухолевый ответ: у половины больных зарегистрирован ПО на +100 день ауто-ТГСК.

Обнаружение экспрессии 2–3 белков продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы напротив коррелирует с признаками агрессивного течения ММ. У этих больных обнаруживается массивная плазмноклеточная инфильтрация костного мозга, наибольшие значения секреции парапротеина, концентрации β 2-микроглобулина. Среди них часто регистрируется анемия и гипоальбуминемия, распространенные стадии заболевания, визуализируется много крупных костных плазмоцитом. У этих пациентов труднее всего достичь ОХЧО и ПО: большинство достигают лишь ЧО. Ауто-ТГСК не позволяет добиться значимых результатов у этих больных.

5.3 Влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы на показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК

Проведен анализ 8-летней выживаемости 43 больных ММ, осложненной костной плазмоцитомой, которым выполнена ауто-ТГСК (медиана наблюдения — 43 мес.). Среди больных у 11 отсутствовала экспрессия белков-продуктов онкогенов, у 13 выявлена экспрессия циклина D1, 12 - NSD2 и у 7 — экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы.

На момент проведения анализа живы 37 больных: 10 без экспрессии белков-продуктов-онкогенов, 13 с экспрессией циклина D1, 10 с экспрессией NSD2 и 4 с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf. Ремиссия заболевания сохраняется у 28 больных: 7 без экспрессии белков-продуктов онкогенов, 10 с экспрессией циклина D1, 9 с экспрессией NSD2 и 2 с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы.

Рецидив после выполнения ауто-ТГСК развился у 15 пациентов: у 4 без экспрессии белков-продуктов-онкогенов (в сроки от 8,5 до 104,6 мес.), 3 с экспрессией циклина D1 (в сроки от 2,7 до 47,8 мес.), 3 с экспрессией NSD2 (в сроки от 6,9 до 15,3 мес.) и 5 с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, в субстрате костной плазмоцитомы (в сроки от 3,1 до 21,3 мес.). Медиана ВВП не достигнута в группах пациентов с экспрессией циклина D1 и NSD2 в течение 8 лет. В группе больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, медиана ВВП составила 13,1 мес., в группе больных без экспрессии белков-продуктов онкогенов ВВП достигла 104,6 мес. (табл. 29).

Таблица 29. Показатели выживаемости больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Экспрессия белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы	Показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК (n=43)	
	Медиана ВВП, мес	Медиана ОВ, мес
Нет экспрессии белков (n=11)	104,6	не достигнута
Циклин D1 (n=13)	не достигнута	не достигнута
NSD2 (n=12)	не достигнута	не достигнута
2–3 белка (n=7)	13,1	19,4

Показатели ВВП были достоверно хуже в группе больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, по сравнению с больными без экспрессии белков-продуктов онкогенов ($p = 0,001$), с экспрессией циклина D1 ($p = 0,001$) и NSD2 ($p = 0,021$) (рис. 23).

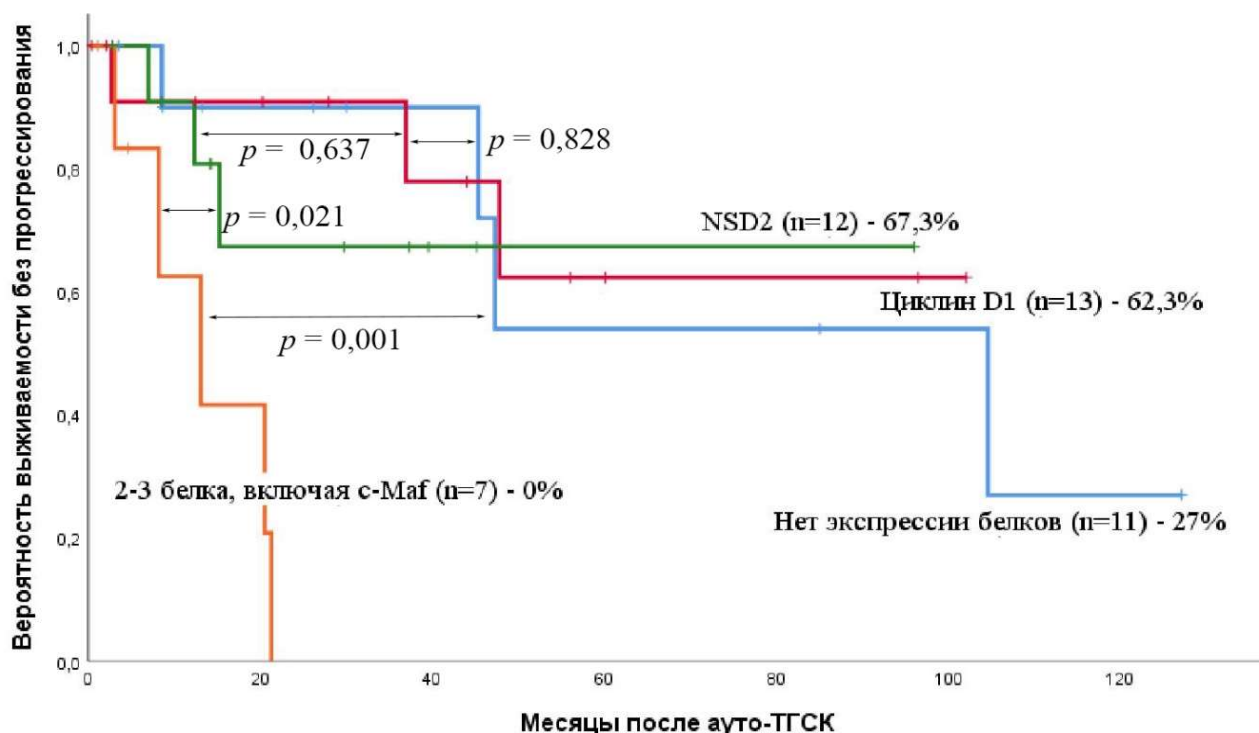


Рисунок 23. ВВП больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Умерли 6 больных на фоне прогрессии ММ: один больной без экспрессии белков-продуктов онкогенов через 18,6 мес. после ауто-ТГСК, 2 с экспрессией NSD2 через 13,2 и 29,7 мес. после ауто-ТГСК и 3 с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, в сроки от 18,1 до 26,7 мес. после ауто-ТГСК. Медиана ОВ не достигнута в группах больных без экспрессии белков-продуктов онкогенов, с экспрессией 1 белка в течение 8 лет, а в группе

больных с экспрессией 2–3 белков, включая с-Maf, составила 19,4 мес. (табл. 29). Показатели ОВ больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая с-Maf, были статистически значимо ниже других групп: без экспрессии белков-продуктов онкогенов ($p = 0,041$), с экспрессией циклина D1 ($p = 0,002$) и NSD2 ($p = 0,089$) (рис. 24).

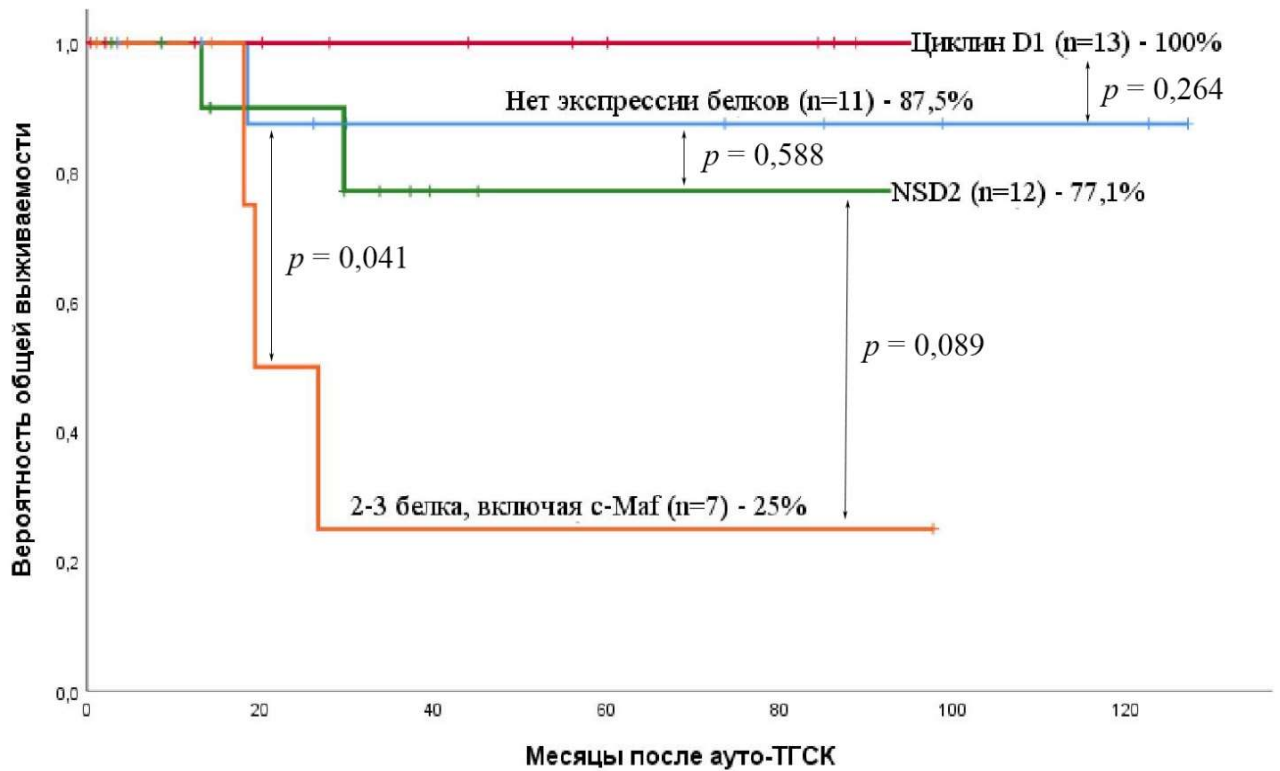


Рисунок 24. ОВ больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

С целью определения, влияет ли экспрессия белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы на развитие рецидива ММ после ауто-ТГСК, нами проведен многофакторный регрессионный анализ, включающий параметры 43 больных, у которых была диагностирована костная плазмоцитома в дебюте заболевания. Оказалось, что у пациентов с экспрессией циклина D1 риск развития рецидива ММ наименее вероятен. Группа больных с экспрессией 2–3 белков продуктов онкогенов, включая с-Maf, напротив, достоверно отличается наибольшим риском развития рецидива ММ (табл. 30).

Таблица 30. Вероятность развития рецидива ММ после ауто-ТГСК в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Наличие экспрессии белка-продукта онкогена	Вероятность развития рецидива ММ после ауто-ТГСК	ОР	95% ДИ	р-критерий
Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов		1,410	0,283– 7,018	0,675
Циклин D1		0,709	0,142– 3,529	0,675
NSD2		1,855	0,934– 8,734	0,434
2–3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf		7,879	1,710– 36,296	0,008

Кроме того, нами исследован риск развития раннего (в течение 1 года после ауто-ТГСК) рецидива ММ как наиболее неблагоприятного прогностического фактора, указывающего на агрессивное течение заболевания. В результате многофакторного регрессионного анализа нами получены аналогичные зависимости. Так, у больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы риск раннего рецидива значительно превышает таковой при экспрессии циклина D1 и NSD2 (табл. 31).

Таблица 31. Вероятность развития раннего рецидива ММ после ауто-ТГСК в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

Наличие экспрессии белка-продукта онкогена	Вероятность развития раннего рецидива ММ после ауто-ТГСК	ОР	95% ДИ	р-критерий
Нет экспрессии белков-продуктов онкогенов		0,584	0,053–6,449	0,661
Циклин D1		0,698	0,044–11,189	0,800
NSD2		1,712	0,155–18,898	0,661
2-3 белка-продукта онкогенов, включая c-Maf		7,798	0,895–67,965	0,063

Несмотря на малую выборку больных, можно заключить, что дерегуляция 2 и более белков-продуктов онкогенов является прогностически неблагоприятным признаком: у этих больных реже достигается глубокий противоопухолевый ответ как после индукционной терапии, так и в контрольные сроки после ауто-ТГСК. Показатели ВБП и ОВ пациентов с сочетанной экспрессией белков-продуктов онкогенов — наиболее неблагоприятные: медиана ВБП в этой группе составила 13,1 мес., ОВ — 19,4 мес.

5.4 Клинические примеры, иллюстрирующие результаты исследования

В настоящей главе представлены клинические примеры, иллюстрирующие течение ММ с формированием костных плазмоцитом. В данных клинических ситуациях применен дифференцированный диагностический и терапевтический подход в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы.

Клинический случай № 1

Пациент Н., 43 лет, в мае 2021 года отметил появление периорбитального отека слева. По данным МРТ головного мозга (июнь 2021 года) выявлено объемное образование орбиты левого глаза, размерами 21 x 27 x 22 мм, распространяющееся в левую лобную пазуху (рис. 25).

17.08.2022 выполнено микрохирургическое удаление образования левой глазницы. При гистологическом исследовании биоптата определялся диффузный пролиферат из зрелых плазматических клеток с примесью проплазмоцитов.

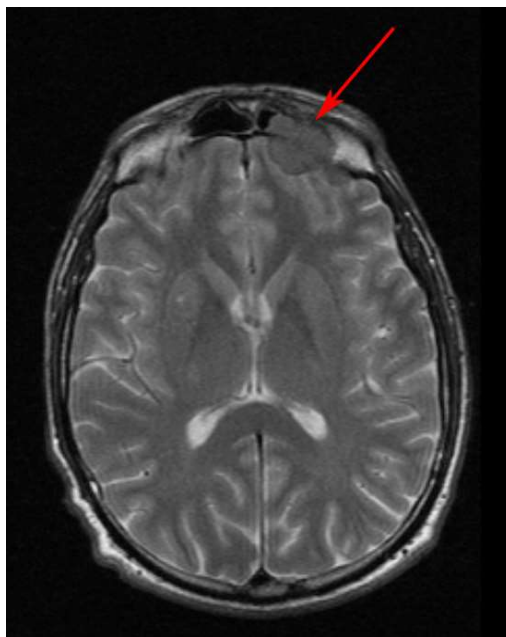


Рисунок 25. Костная плазмоцитома левой орбиты (указана стрелкой) по данным МРТ головного мозга.

В сентябре 2021 года пациент поступил в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где проведено обследование:

- общий анализ крови: гемоглобин 123 г/л, лейкоциты $5,27 \times 10^9$ /л, тромбоциты 277×10^9 /л, нейтрофилы 61 %, лимфоциты 27 %, моноциты 11%, плазматические клетки 1% ($0,0527 \times 10^9$ /л),
- биохимический анализ крови: общий белок 95,6 г/л, кальций 2,52 ммоль/л, альбумин 42 г/л, креатинин 81 мкмоль/л, ЛДГ 142 Ед/л,
- миелограмма: 0,4% плазматических клеток,
- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи: секреция парапротеина G λ 35,4 г/л, λ -СЛЦ 781 мг/л, λ/κ -СЛЦ 130, экскреция белка Бенс-Джонса λ 1,1 г/сутки, β 2-микроглобулин 2,9 мг/л.
- гистологическое и ИГХ исследования трепанобиоптата костного мозга: визуализируется массивный инфильтрат из зрелых плазматических клеток, среди них присутствуют двух- и трехъядерные формы. Опухолевые клетки не экспрессируют циклин D1, NSD2 и c-Maf при наличии соответствующих позитивных «внутренних» контролей (рис. 26).

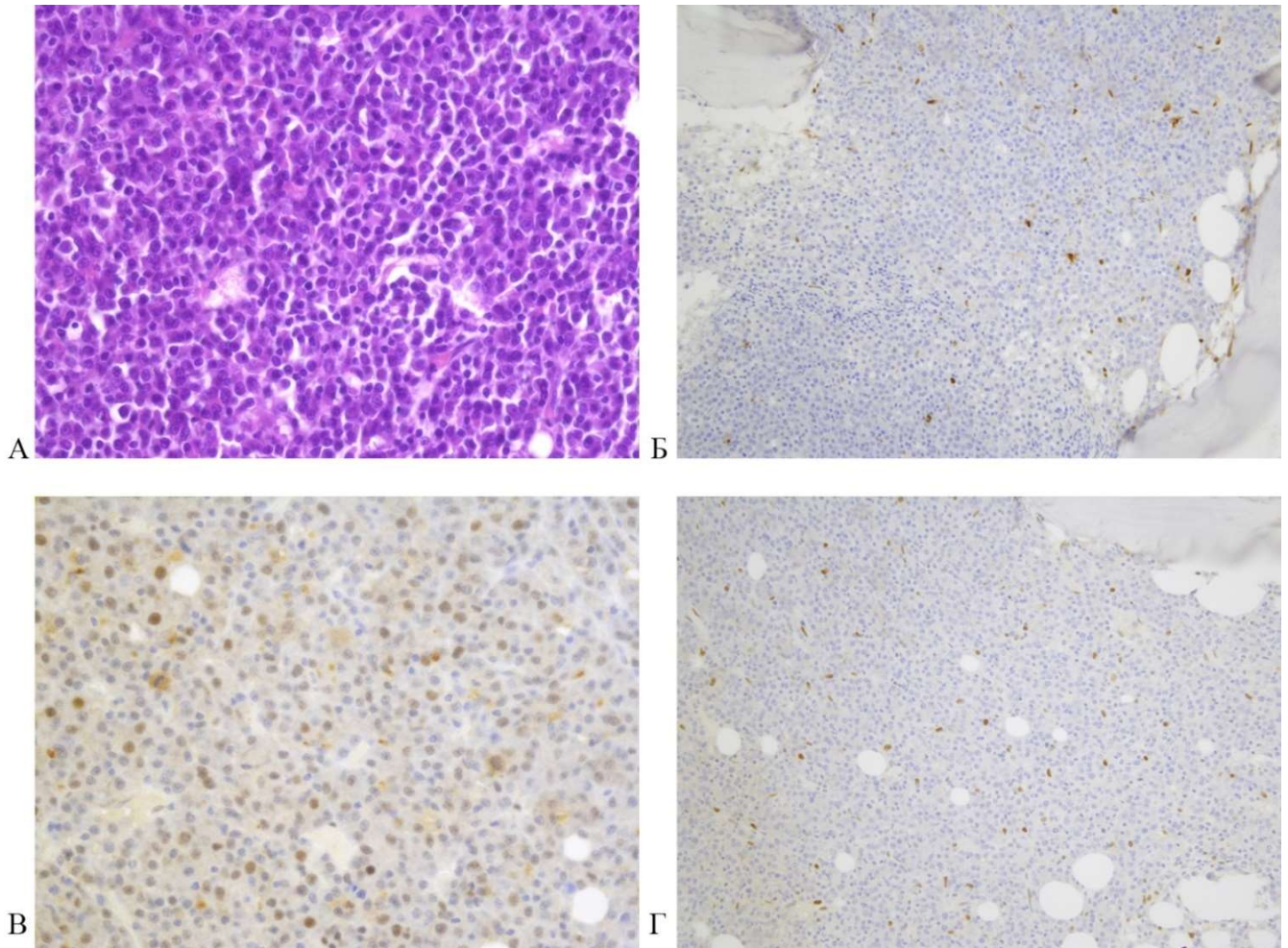


Рисунок 26. Гистологическое и ИГХ исследования трепанобиоптата костного мозга пациента Н.

А — гистологическое исследование. Диффузный пролиферат из зрелых плазматических клеток в костномозговых полостях. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

Б, В, Г — ИГХ исследование с антителами к циклину D1, NSD2 и c-Maf. Опухолевые клетки не экспрессируют циклин D1, NSD2 и c-Maf. Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

○ ИГХ исследование биоптата костной плазмоцитомы левой орбиты: более, чем в 90 % опухолевых клеток выявлена интенсивная гетерогенная ядерная экспрессия *NSD2*, реакции с антителами к циклину *D1* и *c-Maf* отрицательны при наличии соответствующих позитивных «внутренних» контролей (рис. 27)

○ низкодозная КТ костей скелета:

– после оперативного удаления образования левой орбиты визуализируется мягкотканное содержимое в левой лобной пазухе, минимально распространяющееся в полость орбиты через кортикальные дефекты.

– в 6 ребре справа — очаг деструкции костной ткани, заполненный содержимым мягкотканной плотности, которое муфтообразно охватывает ребро. Размеры мягкотканного компонента – 48 x 28 x 30 мм.

– в крыле левой подвздошной кости — очаг деструкции, диаметром 64 мм, со вздутием кости и прерыванием коркового слоя, с распространением плазмоцитомы в сторону подвздошной мышцы.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга методом *FISH* не выполнялось в связи с малой фракцией выделенных *CD138+* клеток.

Верифицирован диагноз множественная миелома, протекающая с секрецией парапротеина G λ , λ -СЛЦ, экскрецией ВJ λ , распространенным остеодеструктивным процессом, костными плазмоцитомами левой орбиты, 6 ребра справа, левой подвздошной кости, IIIA стадия по *Durie-Salmon*, I стадия по *ISS*.

В качестве индукционной терапии проведено 4 курса *VRD*. Ежемесячно вводилась золедроновая кислота. При обследовании после 4 курсов по данным иммунохимического исследования достигнут ЧО (секреция парапротеина G λ уменьшилась до 5,4 г/л — на 85 %, следовая экскреция белка Бенс-Джонса λ). По данным КТ сохранялось мягкотканное содержимое в полости левой лобной пазухи, отмечено частичное восстановление костных стенок орбиты. Размеры плазмоцитомы 6 ребра справа уменьшились до 30 x 24 x 18 мм. Диаметр костной плазмоцитомы левой подвздошной кости уменьшился до 40 мм, плотность содержимого снизилась до жировой, восстановился корковый слой, появились костные перемычки. Сумма произведений максимальных перпендикулярных размеров костных плазмоцитом уменьшилась на 58 %. Противоопухолевый ответ оценивался как частичный.

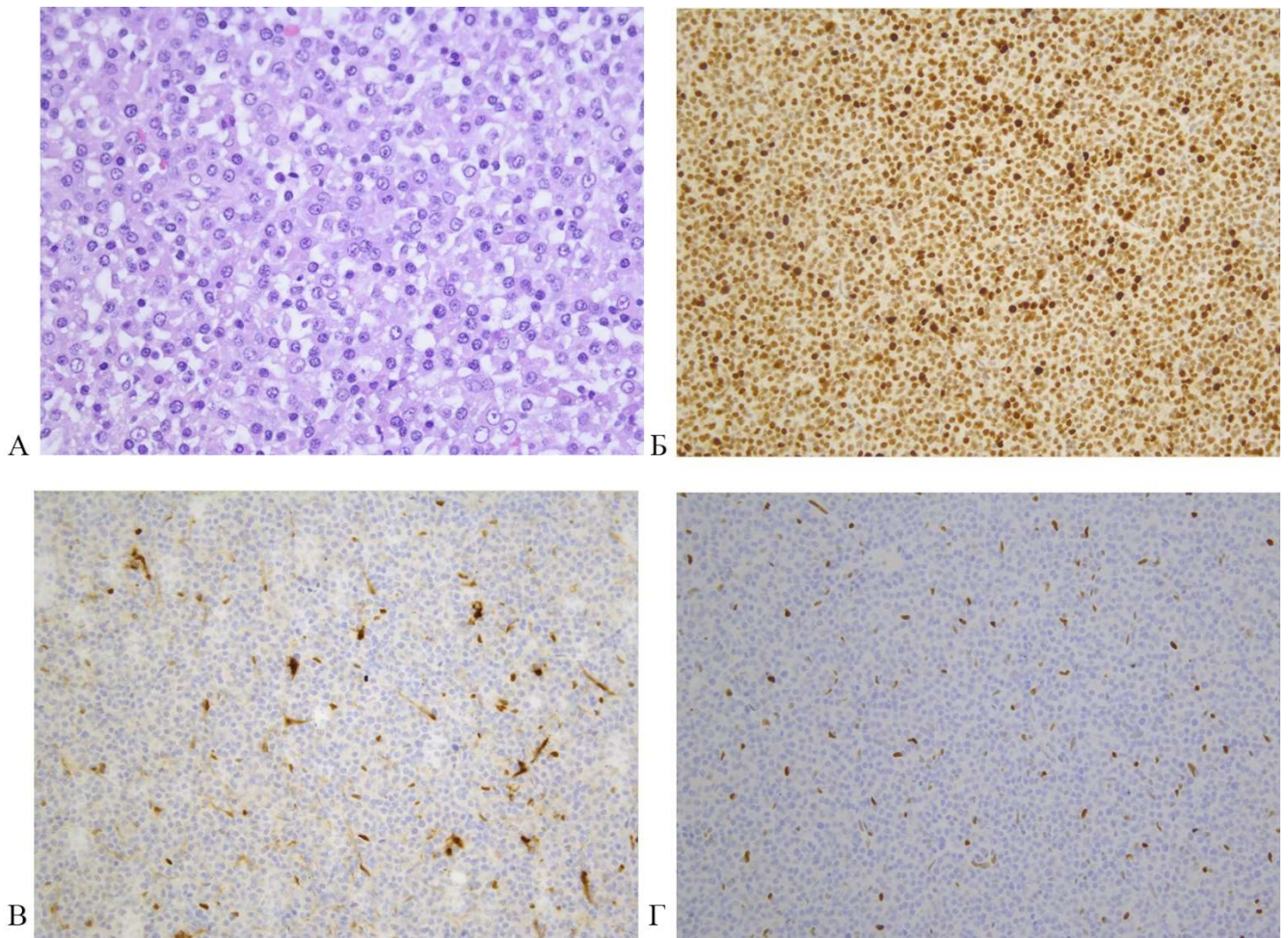


Рисунок 27. Гистологическое и ИГХ исследование биоптата костной плазмоцитомы левой орбиты больного Н.

А — гистологическое исследование. Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, встречаются проплазмоциты. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

Б — ИГХ исследование с антителом к NSD2. Интенсивная гетерогенная экспрессия NSD2 во всех опухолевых клетках.

В, Г — ИГХ исследование с антителами к циклину D1 и c-Maf. Опухолевые клетки не экспрессируют циклин D1 и c-Maf. Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

Учитывая молодой возраст, сохранный соматический статус, пациент рассмотрен в качестве кандидата на выполнение ауто-ТГСК. В январе 2022 года проведена процедура мобилизации и сбора ГСК по схеме: циклофосфамид 4 г/м^2 + Г-КСФ, заготовлено 10,7 млн/кг CD34+ клеток. С целью углубления противоопухолевого ответа проведено 3 курса с элутузумабом, леналидомидом и дексаметазоном.

По данным иммунохимического исследования перед выполнением ауто-ТГСК достигнут ОХЧО (секреция парапротейна G λ уменьшилась до 2,5 г/л — на 93 %, экскреция белка Бенс-Джонса отсутствовала). По данным КТ размеры мягкотканного образования левой лобной пазухи — без динамики, размеры костной плазмоцитомы 6 ребра справа уменьшились до 24 x 14 x 17 мм, плотность содержимого — жировая. Таким образом, по окончании индукционной терапии суммарный противоопухолевый ответ был оценен как частичный.

20.05.2022 и 07.10.2022 последовательно выполнены две ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2). На +100 день ауто-ТГСК №2 проведено обследование: достигнута полная иммунохимическая ремиссия, при цитологическом исследовании костного мозга — 0,8 % плазматических клеток, при иммунофенотипировании клеток костного мозга методом проточной цитометрии aberrantные плазматические клетки не выявлены (МОБ-негативность). По данным КТ размеры костной плазмоцитомы 6 ребра справа составляли 23 x 12 мм, пониженной мягкотканной плотности, костная плазмоцитома левой подвздошной кости подверглась полному патоморфозу. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечалось незначительное накопление контрастного вещества в области резидуального образования левой лобной пазухи (рис. 28).

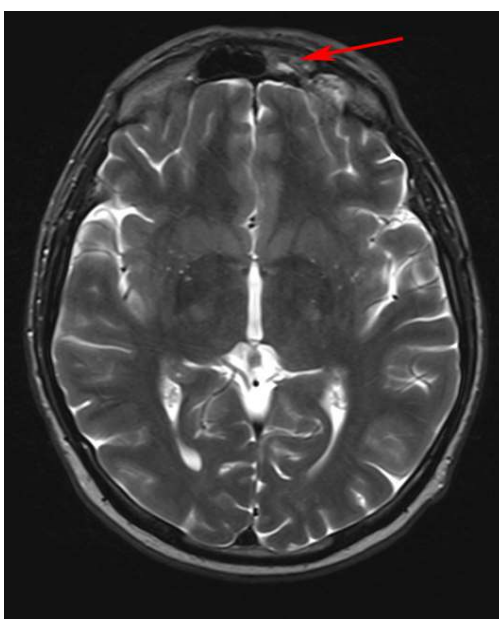


Рисунок 28. Резидуальное образование левой лобной пазухи (указано стрелкой) по данным МРТ головного мозга.

Учитывая наличие резидуальных образований в области костных плазмоцитом с незначительным накоплением контрастного вещества, принято решение о выполнении ЛЛТ на область резидуальных образований левой лобной пазухи в СОД 40 Гр и 6 ребра справа в СОД 40 Гр с последующим проведением поддерживающей терапии леналидомидом в течение 1 года.

У пациента Н. нам удалось выявить опухолевую гетерогенность ММ: в aberrантных плазматических клетках костного мозга не экспрессировались циклин D1, NSD2 и c-Maf, однако в субстрате костной плазмоцитомы левой орбиты экспрессировался белок NSD2. При проведении специфической терапии и выполнении тандемной ауто-ТГСК удалось добиться санации костного мозга (МОБ-негативность), однако сохранялись резидуальные образования в левой лобной пазухе и 6 ребре справа. Это может свидетельствовать о разной чувствительности опухолевых клонов к проводимому лечению. Появление дополнительной экспрессии белка-продукта онкогена в субстрате костной плазмоцитомы нами рассматривалось как высокий риск опухолевой прогрессии, поэтому было принято решение о проведении ЛЛТ на область резидуальных опухолевых образований.

Клинический случай № 2

Пациентка С., 55 лет, в августе 2020 года отметила появление опухолевидного образования на уровне сочленения 3 ребра слева и грудины. С течением времени состояние пациентки прогрессивно ухудшалось: появились и нарастали боли в костях скелета, больная отметила снижение диуреза. При обследовании в октябре 2020 года в анализах крови выявлена анемия (гемоглобин 105 г/л), гиперпротеинемия (общий белок 135 г/л), азотемия (креатинин 405 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-ЕПІ) 10,9 мл/мин/1,73 м²). При рентгенологическом исследовании выявлены множественные очаги остеодеструкций, объемные образования тел грудных позвонков, диагностирована двусторонняя плевропневмония.

09.11.2020 выполнена core-биопсия образования 3 ребра слева. При гистологическом исследовании биоптата подтверждена плазмоклеточная природа образования (пролиферат из зрелых плазматических клеток, встречались единичные проплазмоциты).

В ноябре 2020 года пациентка в тяжелом состоянии госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Тяжесть состояния была обусловлена развернутой картиной парапротеинемического гемобластоза: миеломной нефропатией и острым повреждением почек, гипервискозным синдромом, протекающим с энцефалопатией, выраженным болевым синдромом в костях скелета, анемическим синдромом, двусторонней плевропневмонией с дыхательной недостаточностью, двусторонним гидротораксом.

При обследовании выявлены следующие изменения:

- общий анализ крови: гемоглобин 55 г/л, лейкоциты $6,33 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы 50 %, палочкоядерные нейтрофилы 5 %, базофилы 1 %, лимфоциты 38 %, моноциты 6 %, тромбоциты 110×10^9 /л.
- биохимический анализ крови: общий белок 130 г/л, альбумин 20 г/л, креатинин 411 мкмоль/л, кальций 3,07 ммоль/л, ЛДГ 200 Ед/л.
- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи: секреция парапротеина Gк 73,3 г/л, κ-СЛЦ 2960 мг/л, κ/λ 69, экскреция белка Бенс-Джонса κ 0,64 г/сут, β2-микроглобулин > 18.5 мг/л.
- миелограмма: 58% плазматических клеток, преобладают проплазмоциты.
- гистологическое и ИГХ исследования трепанобиоптата костного мозга: в костномозговых полостях определяется диффузный пролиферат из зрелых плазматических клеток. Определяется интенсивная гетерогенная ядерная экспрессия циклина D1 более, чем в 50% опухолевых клеток, слабая гетерогенная ядерная экспрессия NSD2 и c-Maf более, чем в 30% опухолевых клеток (рис. 29).
- ИГХ исследование биоптата 3 ребра слева: выявлена интенсивная гетерогенная ядерная экспрессия циклина D1 и слабая гетерогенная ядерная экспрессия NSD2 более, чем в 40% опухолевых клеток, слабая гетерогенная ядерная экспрессия c-Maf более, чем в 20% опухолевых клеток (рис. 30).
- цитогенетическое исследование CD138+ клеток костного мозга методом FISH: в 97% ядер — t(4;14), 1 доп. сигнал от локуса гена CCND1/11q13. В 10% ядер — амплификация 1q21 (+1 доп. сигнал).

В табл. 32 приведены результаты ИГХ исследования костного мозга и костной плазмоцитомы больной С.

Таблица 32. Результаты ИГХ исследования костного мозга и костной плазмоцитомы больной С.

Исследуемый образец	ИГХ исследование		
	Циклин D1	NSD2	c-Maf
Костный мозг	69 % клеток позитивны Интенсивная гетерогенная экспрессия	40 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия	54 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия
Костная плазмоцитома	47 % клеток позитивны Интенсивная гетерогенная экспрессия	44 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия	24 % клеток позитивны Слабая гетерогенная экспрессия

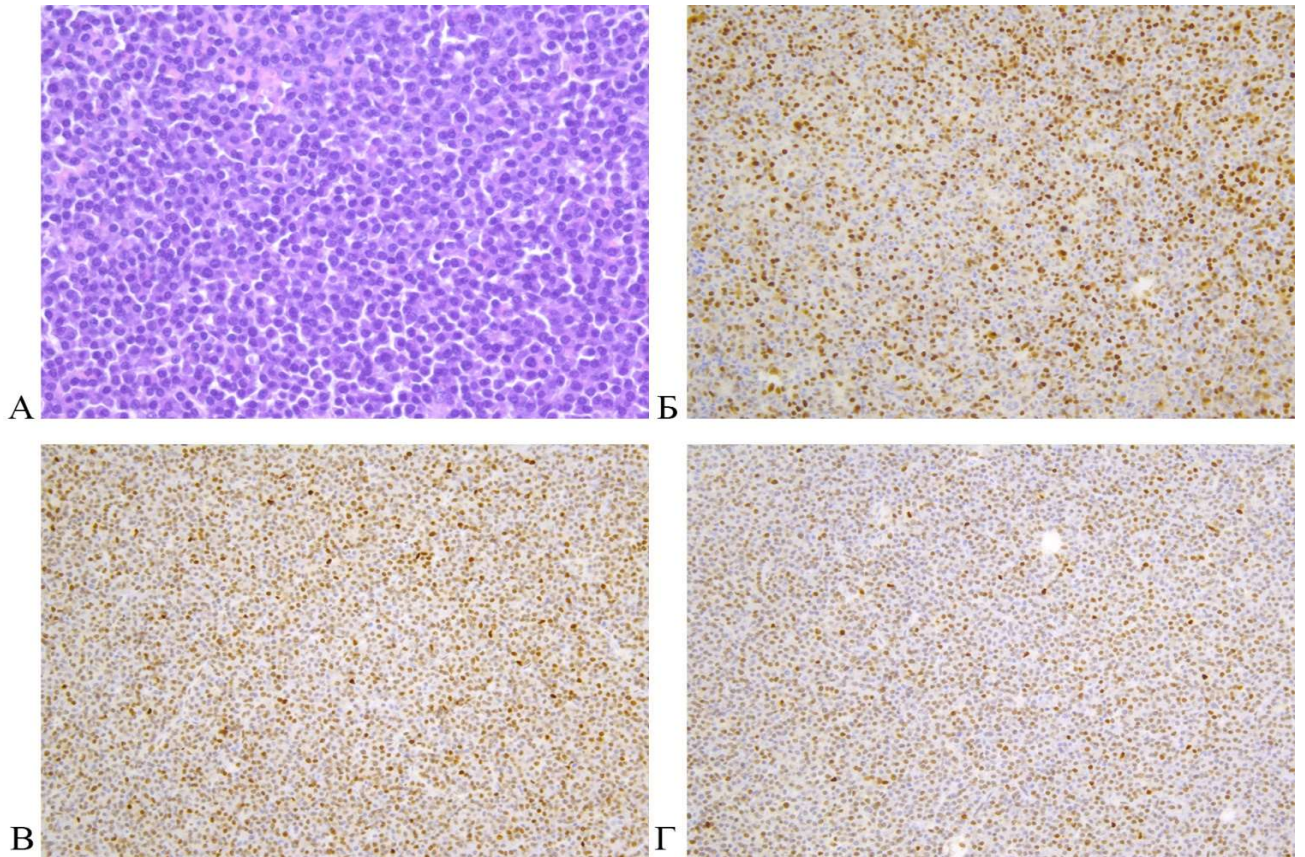


Рисунок 29. Гистологическое и ИГХ исследование трепанобиоптата костного мозга больной С.

А — гистологическое исследование. Диффузный пролиферат из зрелых плазматических клеток в костномозговых полостях. Окраска гематоксилин и эозином. Увеличение $\times 400$.

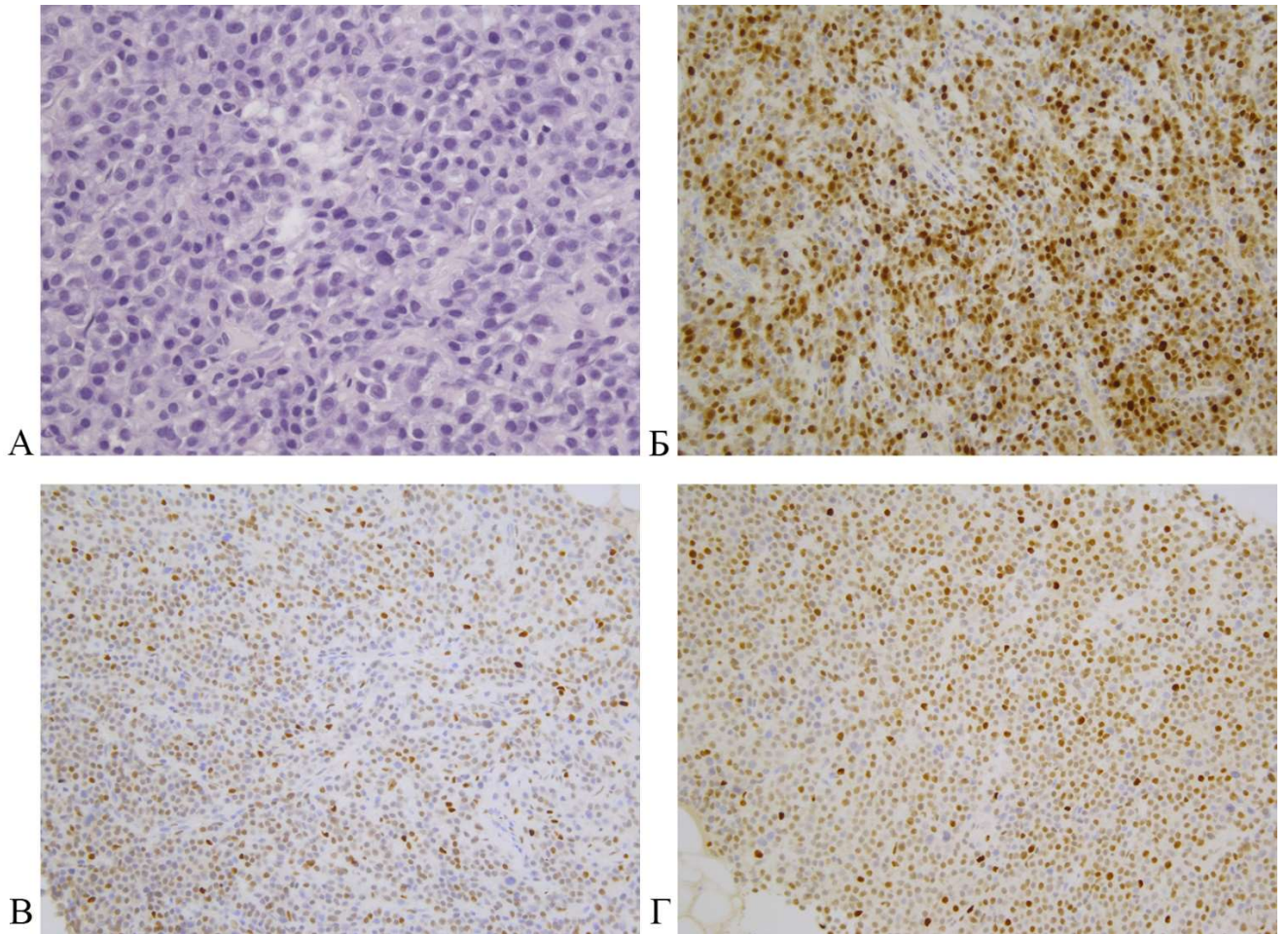
Б — ИГХ исследование с антителом к циклину D1.

Интенсивная гетерогенная экспрессия циклина D1 в 69% клеток.

В — ИГХ исследование с антителом к NSD2. Слабая гетерогенная экспрессия NSD2 в 40 % клеток.

Г — ИГХ исследование с антителом к c-Maf. Слабая гетерогенная экспрессия c-Maf в 54 % клеток.

Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.



*Рисунок 30. Гистологическое и ИГХ исследование биоптата костной плазмоцитомы
3 ребра слева больной С.*

А — гистологическое исследование. Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, встречаются незрелые формы опухолевых клеток — проплазмоциты. Окраска гематоксилин-эозином.

Увеличение x 400.

Б — ИГХ исследование с антителом к циклину D1. Интенсивная гетерогенная экспрессия циклина D1 в 47% клеток.

В — ИГХ исследование с антителом к NSD2. Слабая гетерогенная экспрессия NSD2 в 44 % клеток.

Г — ИГХ исследование с антителом к c-Maf. Слабая гетерогенная экспрессия c-Maf в 24 % клеток.

Иммуноферментный метод. Увеличение x 200.

По данным низкодозной КТ костей скелета визуализировались следующие костные плазмоцитомы:

– В левой боковой массе С1 позвонка — очаг деструкции, заполненный содержимым мягкотканной плотности, размерами 18 x 14 мм, с прерыванием коркового слоя без признаков распространения мягкотканного компонента за пределы кости;

– Передний отрезок 3 ребра слева полностью разрушен мягкотканным образованием, размерами 68 x 45 x 51 мм, которое распространяется интра- и экстраторакально;

– В переднем отрезке 3 ребра справа — участок деструкции, заполненный содержимым мягкотканной плотности, размерами 20 x 14 x 15 мм с минимальным распространением мягкотканного компонента за пределы кости;

– В 7 ребре слева — мягкотканное образование, разрушающее и муфтообразно охватывающее боковой отрезок ребра, размерами 43 x 23 x 22 мм;

– В теле Th VII позвонка — очаг деструкции, заполненный содержимым мягкотканной плотности, размерами 19 x 5 x 18 мм. Корковый слой разрушен, мягкотканное содержимое распространяется за пределы очага деструкции;

– В теле правой подвздошной кости — очаг деструкции костной ткани, размерами 75 x 30 x 50 мм с прерыванием коркового слоя и распространением мягкотканного компонента в окружающие мягкие ткани на 7 мм;

– Правые боковые массы крестца разрушены мягкотканным образованием, распространяющимся каудально и в полость малого таза на 20–23 мм, размерами 42 x 70 x 35 мм;

– В теле левой подвздошной кости очаг деструкции, размерами 29 x 16 мм, заполненный содержимым мягкотканной плотности, без признаков нарушения целостности коркового слоя.

Таким образом, установлен диагноз множественная миелома, протекающая с секрецией парапротеина Gк, κ-СЛЦ, экскрецией ВЖк, острым повреждением почек, анемией, гиперкальциемией, распространенным остеодеструктивным процессом, множественными костными плазмоцитомами (3 ребра слева, 7 ребра слева, правой подвздошной кости, крестца). Высокий цитогенетический риск (double-hit), IIIB стадия по Durie-Salmon, III стадия по ISS, III стадия R-ISS.

С 20.11.2020 начата индукционная терапия бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD). Проводилась гемотрансфузионная, антибактериальная терапия, коррекция гипоальбуминемии (внутривенный раствор альбумина) и гуморального

иммунодефицита (иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения), выполнялся торакоцентез (1200 мл). Ввиду развития гипервискозного синдрома выполнены 2 процедуры плазмообмена. После 1 курса VCD отмечено значительное улучшение состояния больной, купированы инфекционные осложнения и оссалгический синдром, по данным биохимического анализа крови отмечена нормализация концентрации общего белка (с 130 до 59 г/л), достигнут полный почечный ответ: СКФ возросла с 10 до 72 мл/мин/1,73 м². По данным КТ органов грудной клетки — значительное уменьшение размеров костных плазмоцитом: экстраоссальный мягкотканый компонент 3 ребра слева уменьшился до 18 x 56 x 14 мм, мягкотканое образование 7 ребра слева до 30 x 12 x 15 мм.

Суммарно проведено 4 курса VCD. Ежемесячно вводилась золедроновая кислота. На фоне специфической терапии отмечено развитие периферической полинейропатии II степени. По данным иммунохимического исследования достигнут ОХЧО (секреция парапротейна Gк уменьшилась до 2,5 г/л — на 97 %, экскреция белка Бенс-Джонса не выявлялась). При оценке костных плазмоцитом по данным КТ констатировано достижение частичной ремиссии заболевания (сумма произведений максимальных перпендикулярных размеров костных плазмоцитом уменьшилась на 77 %):

- Костная плазмоцитома 3 ребра слева подверглась обратному развитию, наблюдалось частичное восстановление коркового слоя очага деструкции переднего отрезка ребра.
- Образование 7 ребра слева полностью регрессировало, отмечалось восстановление коркового слоя бокового отрезка ребра, нарастание остеосклероза.
- Размеры костной плазмоцитомы тела правой подвздошной кости незначительно уменьшились (74 x 24 мм), наблюдалось полное восстановление коркового слоя.
- Размеры костной плазмоцитомы крестца уменьшились до 43 x 18 мм, мягкотканое содержимое минимально распространялось за пределы кости.

В марте 2021 года проведена процедура мобилизации и сбора ГСК по схеме: циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ. Заготовлено 13,6 млн/кг CD34+ клеток. С целью углубления противоопухолевого ответа проведено еще 3 курса по схеме IxaRd. По данным иммунохимического исследования перед выполнением ауто-ТГСК сохранялся ОХЧО (следовая секреция парапротейна Gк). При иммунофенотипировании костномозговых клеток методом проточной цитометрии МОБ не выявлялась. Суммарный противоопухолевый ответ расценен как ЧО с учетом размеров и плотности костных плазмоцитом. По данным КТ, очаги деструкции в 3 и 7 ребрах слева подверглись полному патоморфозу, отмечено нарастание остеосклероза. Плотность содержимого очагов деструкции в правой подвздошной кости и

крестце снизилась, отмечено частичное восстановление коркового слоя. Размеры костных плазмоцитом в правой подвздошной кости и крестце были примерно прежними.

16.07.2021 и 29.10.2021 выполнена тандемная ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²). На +100 день ауто-ТГСК №2 сохранялся ОХЧО (следовая секреция парапротеина Gк). При исследовании костного мозга методом проточной цитометрии подтверждена МОБ-негативность. Размеры и плотность костных плазмоцитом крестца (42 x 16 мм) и правой подвздошной кости (40 x 22 мм) уменьшились, плотность содержимого в очагах деструкции соответствовала пониженной мягкотканной. Сумма произведений максимальных перпендикулярных размеров костных плазмоцитом уменьшилась на 86 %. В марте 2022 года начата поддерживающая терапия иксазомибом.

При обследовании через 1 год после ауто-ТГСК № 2 (ноябрь 2022 года), несмотря на проведение поддерживающей терапии иксазомибом в течение 1 года, при иммунохимическом исследовании сохранялась следовая секреция парапротеина Gк, сохранялась МОБ-негативность, по данным КТ размеры и плотность резидуальных образований в области костных плазмоцитом — без динамики, отмечено дальнейшее нарастание остеосклеротических изменений (рис. 31). Принимая во внимание молодой возраст больной, наличие факторов неблагоприятного прогноза (double-hit ММ, миеломная нефропатия, наличие нескольких крупных костных плазмоцитом), отсутствие ПО после выполнения тандемной ауто-ТГСК, сохраняющиеся резидуальные образования в костях таза и крестце, наличие родственного гаплоидентичного донора, пациентка рассмотрена в качестве кандидата на выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

В декабре 2022 года после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности выполнена алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора. В настоящее время пациентка находится под наблюдением.

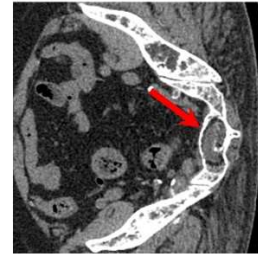
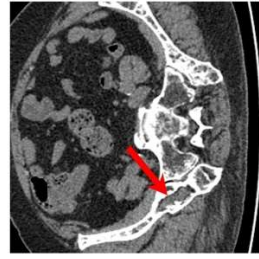
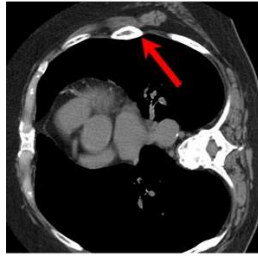
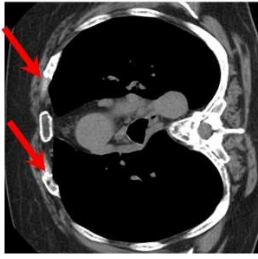
В настоящем исследовании это единственная больная, у которой обнаружена сочетанная экспрессия всех трех белков-продуктов онкогенов (циклина D1, NSD2 и c-Maf), как в костном мозге, так и в костной плазмоцитоме. При диагностике течение ММ у этой больной характеризовалось наличием ряда жизнеугрожающих состояний (миеломная нефропатия, гипервискозный синдром, двусторонняя плевропневмония, осложненная дыхательной недостаточностью и гидротораксом), определялся ряд факторов неблагоприятного прогноза (высокий цитогенетический риск, double-hit ММ, III стадия по системе R-ISS). В данном случае не удалось добиться полной иммунохимической ремиссии и патоморфоза костных плазмоцитом, несмотря на применение двух современных лекарственных препаратов на индукционном этапе и выполнение тандемной ауто-ТГСК, поэтому было принято решение о выполнении алло-ТГСК.

Костные плазмоцитомы
передних отделов
3 ребер

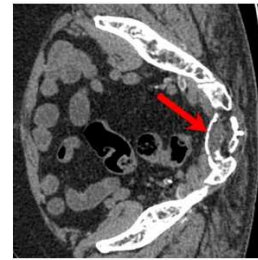
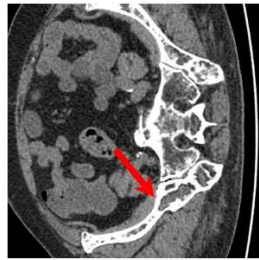
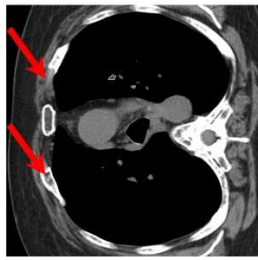
Костная плазмоцитома
7 ребра слева

Костная плазмоцитома
тела правой
подвздошной кости

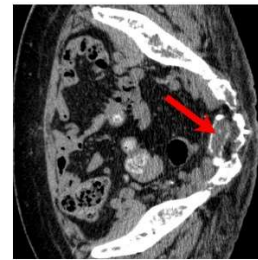
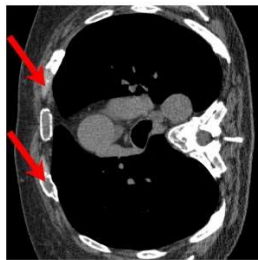
Костная плазмоцитома
крестца



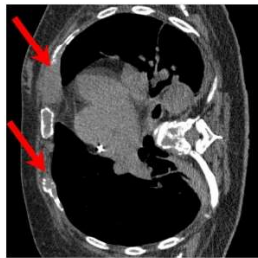
Перед алло-ПГСК



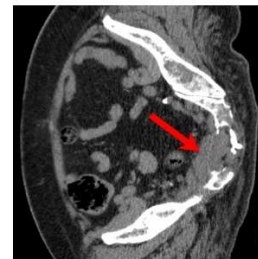
После гаптемной
ауто-ПГСК



Перед ауто-ПГСК



После 1 курса VCD



Дебют заболевания

Рисунок 31. Динамика размеров костных плазмоцитом больной С.

Глава 6. Обсуждение

Клинические проявления ММ весьма разнообразны, однако одним из ведущих симптомов заболевания является поражение костей скелета. В проспективной группе больных, наблюдавшихся нами, у 77,6 % обнаружены костные плазмоцитомы. При этом у 52,6 % больных были выявлены костные плазмоцитомы с нарушением целостности коркового слоя и выходом мягкотканного компонента за пределы кости, и лишь у 25 % больных плазмоцитомы локализовались внутри костных структур. В опубликованных ранее работах, выполнявшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с использованием низкодозной КТ костей всего скелета, костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости были диагностированы у 49,6 % больных ММ в дебюте заболевания [5]. По результатам исследований других авторов частота выявления костных плазмоцитом колеблется от 7 % до 57,5 % [19; 101]. Такой значительный разброс значений обусловлен во многом применением различных инструментальных методик.

Так, в метаанализе 8 клинических исследований столь низкая частота обнаружения костных плазмоцитом (243 пациента из 2332, 10,4 %) объяснялась преимущественным применением рентгенографии для определения состояния костей скелета. Примечателен тот факт, что медиана размеров костных плазмоцитом составляла 4,2 см, то есть ввиду ограничений метода рентгенографии исследователи обнаруживали преимущественно крупные костные плазмоцитомы [131]. В многоцентровом исследовании, проведенном IMWG, низкодозная КТ костей всего скелета показала себя как высокочувствительный метод диагностики остеодеструктивного процесса при парапротеинемических гемобластозах в сравнении с рентгенографией костей [196]. На основании метаанализа J. Regelink и соавт., IMWG рекомендует использовать низкодозную КТ костей скелета как высокочувствительный и специфичный метод для определения распространенности остеодеструктивного процесса [47].

В работе авторов из Гейдельбергского университета в качестве метода визуализации применен высокочувствительный метод — МРТ всего тела, и уже у 57,5 % больных в дебюте были обнаружены костные плазмоцитомы [19]. Выполнение МРТ всего тела рекомендуется выполнять больным без остеодеструкций с целью поиска инфильтрации костного мозга, а также при подозрении на тлеющую ММ.

Диагностическая и прогностическая роль ПЭТ/КТ при ММ до конца не определена [109]. В настоящее время в онкологии и онкогематологии находит все более широкое применение ПЭТ/КТ с различными РФП (^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{11}C -метионином). К преимуществам метода относят возможность определения как анатомического расположения очагов деструкции и мягкотканых компонентов, так и метаболической активности

опухолевой ткани в очагах остеолитизиса. В работе С. Sachrekidis и соавт. с помощью этой визуализационной методики у 49 % больных ММ были обнаружены костные плазмоцитомы [183]. В то же время в исследовании CASSIOPEE лишь у 14 % пациентов в дебюте ММ визуализировались костные плазмоцитомы по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [123]. К сожалению, у этого чувствительного метода есть такие недостатки как получение ложнопозитивных результатов в случае наличия у больного очагов воспаления или переломов костей и ложнонегативных — в случае уменьшения экспрессии гексокиназы-2 или развития гипергликемии на момент исследования [117; 141]. Применение других РФП вместо ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (например, ^{11}C -метионина) позволяет повысить чувствительность и специфичность метода при определении глубины противоопухолевого ответа на +100 день ауто-ТГСК: если в случае применения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы ПЭТ-негативный ПО был зарегистрирован у 63 % больных, то при использовании ^{11}C -метионина лишь у 33 % больных отсутствовали очаги гиперметаболизма РФП. Применение ^{11}C -метионина позволило увеличить частоту выявления резидуального опухолевого поражения у больных ММ после проведения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [4].

Нами впервые были выделены костные плазмоцитомы без прерывания коркового слоя кости, а также плазмоцитомы с нарушением целостности коркового слоя кости и распространением мягкотканного компонента за пределы кости. В нашей работе у 25 % пациентов были обнаружены только костные плазмоцитомы без распространения мягкотканного компонента за пределы кости. В опубликованных исследованиях мы не нашли сведений о частоте выявления таких плазмоцитом. В публикациях либо приводится частота выявления костных плазмоцитом с распространением мягкотканного компонента за пределы кости, либо оценивается частота выявления остеодеструкций в целом без указания доли больных с костными плазмоцитомами. Так, в исследовании итальянских авторов при выполнении низкодозной КТ костей скелета остеодеструкции обнаружены у 54 % больных ММ, но не указана доля больных с плазмоцитомами [62].

В нашей работе изучена частота формирования костных плазмоцитом в различных анатомических регионах. Костные плазмоцитомы чаще всего (в 40 % случаев) находились в позвонках, 25 % — в костях таза, в 11 % — в костях черепа, в 11 % — в ключице и ребрах. В работе R. Kule также преобладающее число плазмоцитом было обнаружено в позвонках (49 %), костях таза, черепа и ребрах [111]. Частота встречаемости костных плазмоцитом в тех или иных анатомических зонах, по данным различных авторов, варьирует, однако самая частая (в 39,1–65 % случаев) локализация костных плазмоцитом — это позвонки [97; 138]. В нашем исследовании костные плазмоцитомы с распространением мягкотканного компонента за пределы кости визуализировались в грудине и ребрах реже (20 %), чем в опубликованных

исследованиях (30–56 %) [39; 97]. По данным различных авторов, значительно отличается частота обнаружения костных плазмоцитом в костях таза — от 11,3 до 34 % [111; 138]. Наиболее вероятно, это связано с применением различных методик визуализации.

Известно, что очаги деструкций костной ткани с формированием мягкотканых компонентов могут развиваться не только при ММ, но и при метастазах солидных опухолей в кости скелета. В работе южнокорейских авторов проанализирована локализация очагов остеодеструкций при ММ и солидных опухолях. Присутствует тенденция к более частому обнаружению метастазов опухолей в позвонках: 76,4 % против 55,6 % при ММ. Метастазы несколько реже обнаруживаются в костях таза (13,6 % против 29,6 % при ММ) [65].

В нашей работе удалось показать, что присутствие костных плазмоцитом определяет некоторые особенности течения ММ. Так, наличие костных плазмоцитом коррелировало с гиперкальциемией, наличием del17p13, в 25,6 % случаев в пунктате костного мозга при цитологическом исследовании обнаруживалось < 10 % плазматических клеток. У преобладающего большинства больных (70 %) с нерезко выраженной плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга диагностирована I стадия по системе ISS.

В масштабном ретроспективном исследовании испанских авторов показано, что большинство больных с костными плазмоцитомами — это мужчины, в этой группе больных чаще диагностируется малосекретирующая и несекретирующая форма заболевания, нерезко выражена инфильтрация костного мозга, у половины диагностируется I стадия по системе ISS [138]. В работе S.-E. Lee и соавт. среди пациентов с костными плазмоцитомами чаще диагностировалась секреция только СЛЦ иммуноглобулинов, реже диагностировалась анемия, были ниже концентрация β 2-микроглобулина и парапротеина [97]. Китайские авторы приводят данные о том, что когорта больных ММ с костными плазмоцитомами характеризуется более низкой концентрацией креатинина, малой долей плазматических клеток в костном мозге, высокими значениями гемоглобина и альбумина, а также преимущественно начальными стадиями заболевания [21].

На одну особенность течения ММ, осложненной плазмоцитомами, было обращено внимание в работе V. Pfahler и соавт. [190]. У пациентов с III стадией по системе Durie-Salmon Plus, у которых выявлено более 20 очагов остеодеструкций, в 61,5 % случаев концентрация β 2-микроглобулина соответствовала I стадии ISS. Авторы подчеркивают несоответствие низких значений концентрации β 2-микроглобулина, косвенного показателя опухолевой массы и независимого прогностического признака, и наличия множества очагов остеодеструкций, заполненных мягкоткаными компонентами, что, на их взгляд, может привести к недостоверной оценке риска в этой группе пациентов. Поэтому они рекомендуют для определения распространенности опухолевого процесса и выбора адекватной терапевтической

тактики у больных ММ использовать как лабораторные, так и инструментальные методы обследования.

Количество и размеры костных плазмоцитом оказывают влияние на течение ММ. В результате проведенных нами исследований показано, что чем больше крупных костных плазмоцитом диагностируется у больного ММ при верификации диагноза, тем больше определяется факторов неблагоприятного прогноза и раньше развивается агрессивный рецидив, приводящий к летальному исходу. У всех пациентов с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами выявлялись цитогенетические aberrации высокого риска. Наличие хотя бы одной костной плазмоцитомы ≥ 5 см негативно отражалось на показателях выживаемости: 3-летняя ВВП после ауто-ТГСК составила 51,2 % против 71,1 % у больных с небольшими костными плазмоцитомами ($p = 0,079$).

В работе E. Mai и соавт. показано, что чем больше костных плазмоцитом, тем тяжелее протекает заболевание: чаще диагностируется III стадия по системе ISS, развивается острое почечное повреждение, выше концентрация $\beta 2$ -микроглобулина [19]. Наличие ≥ 3 костных плазмоцитом отрицательно влияет на показатели выживаемости [39]. Размеры костных плазмоцитом также негативно влияют на прогноз заболевания. Так, в исследовании D. Knobel и соавт. было показано, что среди пациентов с солитарной костной плазмоцитомой риск трансформации в симптоматическую ММ был выше, если линейные размеры опухоли превышали 5 см [152]. В работе сотрудников Арканзасского университета показано, что наличие 3 и более крупных костных очагов, выявленных с помощью МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, связано с низкими показателями выживаемости [182]. Доказана положительная корреляция между размером костной плазмоцитомы и количеством драйверных мутаций в геноме опухолевой клетки из этого очага. L. Rasche и соавт. утверждают, что размеры очага тем больше, чем выше в нем клоная гетерогенность опухолевых клеток, а значит выше вероятность развития лекарственной устойчивости [164]. В исследовании CASSIOPEE, у больных с профилем генетической экспрессии высокого риска достоверно чаще обнаруживались костные плазмоцитомы [123]. Таким образом, костные плазмоцитомы можно рассматривать как продвинутый этап клоной эволюции множественной миеломы.

В исследовании авторов из Арканзасского университета выдвигается гипотеза о более разнообразном составе клонов опухолевых клеток у больных ММ с костными плазмоцитомами на момент диагностики заболевания, поскольку в конкретной анатомической локализации может существовать уникальный субклон опухоли, отличающийся от костномозгового [186]. При развитии рецидива у этих больных с большей долей вероятности будут конкурировать 2 и более опухолевых субклона или появится субклон опухолевых клеток с новыми генетическими изменениями. Авторы считают, что среди больных с

костными плазмоцитомами выше риск развития лекарственной устойчивости из-за выраженной клональной гетерогенности опухоли.

Дерегуляция онкогенов в результате формирования транслокаций с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов является инициирующим событием в онкогенезе ММ: *CCND1*, *NSD2* и *MAF* в результате хромосомных перестроек попадают под действие сильных энхансеров генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Показана корреляция между данными транслокациями и усилением экспрессии мРНК онкогенов [77; 87; 187].

Транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов встречаются у значительной доли больных с МГНЗ — 46–48% [9; 88; 130]. Наличие цитогенетических аномалий высокого риска не влияло на сроки трансформации МГНЗ в симптоматическую ММ [28]. Считается, что для дальнейшей прогрессии заболевания необходимы вторичные генетические изменения [88]. Было показано, что геном опухолевых клеток при транслокациях с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов менее стабилен, чем при гиперплоидии или отсутствии хромосомных aberrаций. Это приводит к формированию вторичных генетических событий, которые индивидуализируют каждый субклон опухолевых клеток. Различия в субклонах дают aberrантным плазматическим клеткам преимущества в конкурентной борьбе за ресурсы и территорию [45]. Стоит отметить тот факт, что несмотря на нестабильность генома, транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов присутствуют в плазматических клетках на различных стадиях заболевания — от предопухолевых состояний до агрессивных форм рецидивирующего заболевания. С течением болезни на фоне применения лекарственных препаратов нарастает доля опухолевых клеток, несущая эти хромосомные aberrации, и уменьшается количество конкурентных субклонов [38; 110].

Транслокации являются наиболее изученным путем активации онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF*, однако существуют и другие механизмы активации, которые, вероятно, являются вторичными событиями: амплификация локуса гена [16], эпигенетические изменения [10], мутации промотора гена и другие [147].

В данной работе нами также изучалась гетерогенность ММ: проведено исследование экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы. При исследовании парных образцов биоптатов костного мозга и костной плазмоцитомы 25 больных ММ в 48 % случаев не обнаружено различий в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках. Возможно предположить, что у этих больных опухолевые клоны в костном мозге и костной плазмоцитоме обладают относительно схожими свойствами. У других 52% больных были выявлены различия в экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в костном мозге и плазмоцитоме: у 20 % больных выявлена дополнительная

экспрессия еще нескольких белков в субстрате костной плазмоцитомы, а у 32 % — отсутствовала экспрессия белка, определявшегося в костномозговом опухолевом пролиферате. В этих случаях закономерно предположить, что у этих больных более выражена клональная гетерогенность ММ. В нашей работе не удалось определить прогностическое значение этого феномена: как среди пациентов с одинаковой экспрессией белков-продуктов онкогенов, так и среди больных с различающейся экспрессией наблюдалось как агрессивное рецидивирующее, так и благоприятное течение заболевания с достижением длительного глубокого противоопухолевого ответа. Возможно исследование большего числа биоптатов у более многочисленной когорты больных позволит определить влияние этого феномена на течение ММ.

Стоит заметить, что 21 из наших 25 больных была выполнена ауто-ТГСК, что, несомненно, оказало влияние на исход заболевания. Авторы из Мемориального онкологического центра им. Слоана Кеттеринга показали, что после воздействия высокодозного мелфалана в геноме опухолевой клетки могут появиться новые мутации. Так, даже единственная опухолевая клетка, пережившая высокодозную химиотерапию, может стать родоначальником опухолевого клона с новыми свойствами и агрессивным поведением. В качестве примера авторы приводят филогенетическое древо генетических изменений генома опухолевых клеток больным ММ с агрессивным течением болезни. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных ММ, у которых при FISH исследовании обнаружена $t(4;14)(p16;q32)$, в рецидиве заболевания развивалось большее количество опухолевых субклонов со значительным количеством новых мутаций [15]. Похожую картину наблюдали сотрудники Арканзасского университета: у больного, с выявленной при FISH исследовании $t(4;14)(p16;q32)$ в каждом последующем рецидиве во вновь появившихся плазмоцитомах они обнаруживали новый субклон, который, однако, был дальним потомком исходного костномозгового опухолевого клона [186].

В проведенном нами исследовании была определена частота встречаемости экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы. В трепанобиоптатах костного мозга у 8 % больных не обнаружена экспрессия белков-продуктов онкогенов, у 28 % выявлена экспрессия циклина D1, у 24 % — NSD2, у 40 % — сочетанная экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов. В субстрате костной плазмоцитомы у 20,8 % больных не выявлено экспрессии белков, у 30,2 % больных обнаружена экспрессия циклина D1, 28,2 % — экспрессия NSD2, у 20,8 % — экспрессия 2 и более белков, из них лишь у 5,7 % больных обнаружена экспрессия c-Maf.

Коллектив авторов из Японии определил экспрессию циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга больных ММ. Из 120 больных экспрессия белков-продуктов онкогенов обнаружена у 28, 13 и 4 больных, соответственно [95]. Кроме того, в этой

работе проведено сопоставление 2 методов определения дерегуляции онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* — ИГХ и FISH-исследование. Из 28 больных с экспрессией циклина D1 у 26 выявлена $t(11;14)(q13;q32)$, из 13 больных с экспрессией NSD2 у 12 диагностирована $t(4;14)(p16;q32)$. Полученные результаты свидетельствуют о высокой корреляции этих методов. Кроме того, полученные в исследовании японских авторов результаты указывают на то, что дерегуляция онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* может происходить не только при транслокациях с вовлечением локусов генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, но и при иных генетических событиях. Прогностическое значение экспрессии белков циклин D1, NSD2 и c-Maf, в отличие от хромосомных aberrаций, в настоящее время не имеет четкого определения.

При анализе литературы нам не удалось обнаружить работы, посвященные одновременному изучению трех белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы. В публикациях представлены данные только об экспрессии циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы, однако в этих работах представлены небольшие выборки больных ММ. В исследованиях зарубежных авторов частота выявления экспрессии циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы соответствовала результатам, полученным при проведении ИГХ исследования трепанобиоптатов костного мозга больных ММ (16–46,6 % случаев) [16; 86]. В исследовании L. Zukerberg и соавт. экспрессия циклина D1 была выявлена в одном случае из 22 биоптатов плазмоцитом (4,5 %) [55].

Нами проведен анализ влияния экспрессии белков-продуктов онкогенов на течение ММ. В нашем исследовании охарактеризовано клиническое течение циклин D1-позитивной ММ. У пациентов, у которых в опухолевых клетках костной плазмоцитомы была обнаружена экспрессия циклина D1, диагностировалась более выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга и менее распространенный остеодеструктивный процесс. Нами впервые подмечено, что у пациентов с циклин D1-позитивной ММ выявлялись в среднем 1–2 костные плазмоцитомы, визуализировались костные плазмоцитомы самого малого размера, почти не встречались крупные костные плазмоцитомы с распространением мягкотканного компонента за пределы кости.

Нами было показано, что группа больных с экспрессией циклина D1 характеризовалась высокой частотой достижения ПО, самыми высокими показателями ОВ. Значительный положительный эффект оказывает ауто-ТГСК. На +100 день ауто-ТГСК 50 % больных с экспрессией циклина D1 достигли ПО. Полученные результаты подтверждают благоприятное влияние экспрессии циклина D1 на течение ММ. В научной литературе представлены оптимистичные результаты лечения пациентов с циклин D1-позитивной ММ. Так, положительная реакция с антителами к циклину D1 в плазматических клетках костного мозга являлась маркером благоприятного прогноза: 3-летняя ОВ в данной когорте больных составила

73 % против 27 % в группе больных без экспрессии циклина D1. При проведении мультивариантного анализа экспрессия циклина D1 оказалась предиктором длительной выживаемости [93]. В работе чешских исследователей описан возможный механизм действия мелфалана на опухолевые клетки больных ММ с дерегуляцией циклина D1. При изучении парных образцов CD138-позитивных клеток больных ММ, полученных при диагностике заболевания и после выполнения ауто-ТГСК, отмечалось уменьшение ацетилирования гистонов (активная метка) в области гена *CCND1* и уменьшение степени экспрессии гена *CCND1* после введения высокодозного мелфалана [71].

В литературе представлено недостаточно сведений о частоте экспрессии мРНК и белкового продукта гена *NSD2*. В работе Т. Murase и соавт. частота экспрессии белка NSD2 в опухолевом пролиферате костного мозга составила 10,8 % [95]. По результатам нашего исследования в костномозговых опухолевых клетках изолированная экспрессия NSD2 обнаружена у 24 % больных, а в субстрате костной плазмоцитомы — у 28,2 %. Полученные нами результаты частоты выявления экспрессии белка NSD2 в опухолевых клетках костного мозга в 2 раза превышали частоту встречаемости t(4;14)(p16;q32) в CD138+ клетках костного мозга, которая, по данным ряда исследований, обнаруживается у 10–13 % больных ММ [6; 88; 130; 159]. Предположительно, в активации NSD2 могут принимать участие и другие механизмы: вследствие хромосомных поломок и точечных мутаций (например, E1099K) [146].

В нашей работе у трех больных при ИГХ исследовании биоптатов костных плазмоцитом с антителом к NSD2 мы наблюдали окрашивание только ядрышек плазматических клеток. Предположительно, это может быть связано с активацией определенной изоформы NSD2. Известно, что в зависимости от расположения точек разрыва на 4 хромосоме и альтернативного сплайсинга возможно формирование нескольких изоформ NSD2 (I, II и RE-PIBP), которые имеют различную локализацию и функции [135]. При иммунофлюоресцентной микроскопии с антителами к NSD2 клеточных культур плазматических клеток с дерегуляцией NSD2 гиперэкспрессия белка определялась в ядре [179]. В некоторых клеточных линиях изоформа RE-PIBP присутствует в цитозоле клетки, однако прогностическое влияние этой изоформы не определено [121]. Несомненно, этот феномен требует дальнейшего изучения на большей выборке больных.

В данном исследовании нами была выявлена корреляция между наличием незрелых форм опухолевых клеток и экспрессией NSD2 в субстрате костной плазмоцитомы, что дало основания считать наличие незрелых форм в субстрате костной плазмоцитомы косвенным признаком дерегуляции этого онкогена. В работе французских авторов также обращала на себя внимание незрелая морфология опухолевых клеток и значительная доля плазмобластов при исследовании костного мозга больных ММ с t(4;14)(p16;q32) [170]. В исследовании

швейцарских авторов при проведении многофакторного анализа обнаружение $t(4;14)(p16;q32)$, незрелая морфология опухолевых клеток и высокая пролиферативная активность являлись показателями неблагоприятного прогноза [37]. Также в подтверждение литературных данных [72; 174], свидетельствующих о более распространенном остеодеструктивном процессе у больных с дерегуляцией NSD2, нами определена тенденция к формированию более крупных костных плазмцитом у больных с экспрессией NSD2 в субстрате костной плазмцитомы.

$T(4;14)(p16;q32)$, приводящая к дерегуляции NSD2, является негативным прогностическим фактором, который включен в системы стадирования R-ISS и mSMART. При проведении однофакторного и многофакторного анализа оказалось, что $t(4;14)(p16;q32)$ оказывает негативное влияние на ОБ и ВБП: медиана ОБ составила 26 мес. против 45 мес. для пациентов, у которых не выявлялась $t(4;14)(p16;q32)$, медиана ВБП — 17 мес. против 31 мес. для пациентов, у которых не диагностировалась $t(4;14)(p16;q32)$ [38]. Наличие $t(4;14)(p16;q32)$ при проведении многофакторного анализа являлось фактором, негативно влияющим на ОБ [56].

Ряд исследований подтверждает эффективность бортезомиба у пациентов, у которых диагностирована $t(4;14)(p16;q32)$ [25; 167]. Исследовательская группа GINEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) высказала мнение о необходимости интенсификации терапии у больных с $t(4;14)(p16;q32)$: проведение индукционной терапии по схеме VTD с последующей тандемной ауто-ТГСК улучшала прогноз заболевания у больных, у которых выявлена $t(4;14)(p16;q32)$ [27]. Ауто-ТГСК играет незаменимую роль в лечении больных с выявленной $t(4;14)(p16;q32)$ [41; 159]. В нашем исследовании группа пациентов с экспрессией NSD2 в субстрате костной плазмцитомы не отличалась низкими показателями выживаемости, однако принимая во внимание клиническую гетерогенность этой группы, небольшую выборку больных, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В нашей работе экспрессия белка c-Maf обнаружена только в сочетании с другими белками-продуктами онкогенов у 4 % больных в субстрате костного мозга и у 5,7 % больных в субстрате костной плазмцитомы. Эти значения примерно соответствуют частоте обнаружения $t(14;16)(q32;q23)$ в CD138-позитивных клетках костного мозга больных ММ — до 5 % случаев [56; 130; 159]. В исследовании японских авторов в субстрате костного мозга экспрессия c-Maf выявлена у 3,3 % больных [95]. В научных работах канадских и китайских авторов при ИГХ исследовании трепанобиоптатов костного мозга частота была гораздо выше — 30 % больных ММ [30; 40]. Вероятно, среди пациентов с экспрессией нескольких белков-продуктов онкогенов дерегуляция белка c-Maf обусловлена другими механизмами, например, хромосомными перестройками с вовлечением протоонкогенов [134] или активацией сигнальных путей [10].

Транслокация с вовлечением локуса гена *MAF* является маркером неблагоприятного прогноза, включена в системы стадирования R-ISS и mSMART. Коллектив авторов из клиники Мейо отмечает, что частота встречаемости $t(14;16)(q32;q23)$ при симптоматической ММ соответствует частоте встречаемости при МГНЗ и тлеющей ММ — 5 % [88]. Однако создается впечатление, что при МГНЗ *c-Maf* не является показателем агрессивного поведения опухоли — авторы подчеркивают, что данный факт требует дальнейшего изучения [38].

Среди пациентов, проходивших лечение по протоколу Total Therapy 3, гиперэкспрессия *MAF*, выявленная при определении профиля экспрессии генов CD138+ плазматических клеток, была ассоциирована с худшими показателями ОБ и БСВ, непродолжительным ПО. Исследователи из Арканзаского университета подчеркнули тот факт, что трудностью в лечении пациентов с множественной миеломой высокого риска является не достижение ПО, а его сохранение [165].

В последующих исследованиях негативное прогностическое влияние $t(14;16)(q32;q23)$ подвергнуто сомнению. В исследованиях IFM и Афинского университета было опровергнуто негативное влияние $t(14;16)(q32;q23)$ на показатели выживаемости [56; 189]. При оценке результатов исследования Medical Research Council (MRC) Myeloma IX проведен анализ показатели выживаемости пациентов с $t(14;16)(q32;q23)$ в зависимости от наличия других цитогенетических аномалий. Из 33 пациентов с $t(14;16)(q32;q23)$ у 66,7% определялась амплификация 1q21. ОБ достоверно различалась среди пациентов с $t(14;16)(q32;q23)$ и без амплификации 1q21 (47,7 мес.) и с $t(14;16)(q32;q23)$ и амплификацией 1q21 (12,6 мес.) [12]. Но уже при метаанализе результатов исследований MRC Myeloma IX и Myeloma XI было показано негативное влияние $t(14;16)(q32;q23)$ на прогноз заболевания [151].

Совокупность фактов, полученных в ряде исследований показывает, что влияние *c-Maf* на течение ММ будет уточняться по мере накопления данных. Основными трудностями являются недостаточная изученность механизмов активации *c-Maf*, редкость хромосомных aberrаций с вовлечением локуса гена *MAF*, выбор метода определения активности этого транскрипционного фактора (цитогенетическое исследование, ПЦР с обратной транскрипцией, ИГХ исследование).

В нашем исследовании сложно оценить влияние *c-Maf* на течение ММ, поскольку экспрессия этого белка обнаружена лишь в сочетании с другими белками-продуктами онкогенов. Наиболее вероятно, что низкие показатели выживаемости этих пациентов, агрессивное течение болезни связаны с комплексными изменениями генома опухолевой клетки и нарушением регуляции экспрессии нескольких онкогенов.

В нашей работе удалось показать, что экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмцитомы является признаком агрессивного течения ММ. У этих

больных была наиболее выражена инфильтрация костного мозга (доля плазматических клеток — 23,6%), обнаруживались массивная секреция парапротеина (42,2 г/л), высокие значения β 2-микроглобулина (6,2 мг/л), низкая концентрация гемоглобина (113 г/л) по сравнению с больными без экспрессии белков и с экспрессией 1 белка-продукта онкогена. У этих больных визуализировалось больше костных плазмоцитом, у половины пациентов обнаружены крупные костные плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости. Больные с дерегуляцией нескольких белков-продуктов онкогенов реже достигали глубокого противоопухолевого ответа после индукционного и трансплантационного этапов лечения: ЧО зарегистрирован у 72,7% и 66,7% больных, соответственно. Ауто-ТГСК не оказала в этой группе положительного эффекта: у 2/3 больных на +100 день ауто-ТГСК сохранялся ЧО, как и после завершения индукционного этапа.

В нашем исследовании наличие костных плазмоцитом не оказало влияния на показатели выживаемости больных ММ, получивших ауто-ТГСК. 2-летняя ВВП больных ММ, осложненной костными плазмоцитомами, после ауто-ТГСК составила 67,6%, что достоверно не отличалось от показателей выживаемости больных без плазмоцитом (68,2%). 3-летняя ОВ среди больных ММ, осложненной костными плазмоцитомами, после ауто-ТГСК составила 87,5%, что также не отличалось от показателей больных без плазмоцитом (90,2%).

Литературные данные на этот счет неоднозначны. В ряде работ наличие костных плазмоцитом не оказывало влияния на ВВП и ОВ [13; 39; 138]. В других исследованиях показано негативное прогностическое влияние костных плазмоцитом [19; 97; 123; 131]. Не выявлено преимуществ применения каких-либо классов лекарственных препаратов в качестве индукционной терапии у больных с костными плазмоцитомами. [131; 138]. Однако преобладающее большинство исследователей подтверждает положительное влияние ауто-ТГСК на прогноз заболевания в этой группе больных [13; 97; 138]. Показано, что ауто-ТГСК позволяет добиться полного ответа у больных с костными плазмоцитомами с той же частотой, что и у больных без них: в исследовании Y. Wang и соавт. полного ответа достигли 42,3% больных с костными плазмоцитомами и 48,8% больных без них ($p = 0,626$) [21].

По результатам проведенного нами исследования выполнение ауто-ТГСК позволило углубить противоопухолевый ответ во всех группах больных. Наиболее яркий эффект наблюдался у больных с костными плазмоцитомами с распространением мягкотканного компонента за пределы кости: если значимый противоопухолевый ответ (\geq ОХЧО) регистрировался лишь у 19,2% больных после завершения индукционного этапа, то на +100 день ауто-ТГСК уже 53,9% больных достигли значимого противоопухолевого ответа.

Заключение

Множественная миелома, осложненная костными плазмочитомами, являет собой отдельную форму заболевания. Ее характерными чертами следует назвать: менее выраженное поражение костного мозга — у 25,6 % больных с плазмочитомами содержание плазматических клеток в костном мозге составляло менее 10 %, в то время как лишь у 7,7 % больных без плазмочитом наблюдалось низкое содержание плазматических клеток в костном мозге, частое выявление гиперкальциемии (медиана — 2,52 ммоль/л против 2,33 ммоль/л, $p = 0,005$), регистрация преимущественно начальных стадий заболевания по системе ISS (у 49 % с костными плазмочитомами — I стадия). В настоящем исследовании только у больных с костными плазмочитомами была обнаружена при цитогенетическом исследовании костномозговых клеток методом FISH del17p13. Наличие хотя бы 1 крупной (≥ 5 см) костной плазмочитомы являлось фактором неблагоприятного прогноза: среди этих больных отмечалась тенденция к более редкому достижению ОХЧО и ПО как после индукционного (19,1 против 56,3 %), так и после трансплантационного этапов лечения (47,6 против 81,3 %), наблюдались низкие показатели выживаемости: 3-летняя ВБП — 51,2 против 71,3 %, 3-летняя ОВ — 77,3 против 100 %. Выявление 2 и более крупных костных плазмочитом коррелировало с выявлением цитогенетических aberrаций высокого риска, являлось признаком агрессивного течения ММ. Эта когорта больных характеризовалась низкими показателями выживаемости: медиана ВБП и ОВ составила 13,1 и 18,1 мес., соответственно, а в группах больных без крупных плазмочитом и с 1 крупной костной плазмочитомой медиана ВБП и ОВ не достигнута в течение 37 мес.

В настоящем исследовании была определена частота экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в костном мозге и костной плазмочитоме. При исследовании парных образцов костного мозга и костной плазмочитомы у 52 % были выявлены различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов. Полученные результаты свидетельствуют о клональной гетерогенности ММ.

Проведен анализ течения ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмочитомы. Отмечены некоторые особенности течения циклин D1-позитивной ММ: в этой когорте выражено опухолевое поражение костного мозга — у 88,9 % больных в трепанобиоптате костного мозга была обнаружена плазмочлеточная инфильтрация, наиболее частым проявлением остеодеструктивного синдрома у этих больных являлись костные плазмочитомы небольших размеров без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (у 31,3 % больных определялась только 1 костная плазмочитома ≥ 5 см, $p = 0,023$). Эта группа больных характеризовалась высокой частотой достижения ПО: после индукционного

лечения достигли 31,1 % больных, после ауто-ТГСК — 50,1 % больных. В этой группе больных живы все пациенты при наблюдении в течении 8 лет. Таким образом, циклин D1-позитивная ММ характеризуется благоприятным течением, высокими показателями выживаемости.

Когорта пациентов с сочетанной экспрессией 2–3 белков характеризовалась наиболее выраженной опухолевой инфильтрацией костного мозга (медиана содержания плазматических клеток 23,6 %), массивной секрецией парапротеина (42,2 г/л), наиболее низкими значениями концентрации гемоглобина (113 г/л), высокими значениями β 2-микроглобулина (6,2 мг/л), низкой концентрацией альбумина (33 г/л), наличием наибольшего числа крупных костных плазмочитом. Пациенты с экспрессией 2–3 белков реже достигали значимого противоопухолевого ответа. По окончании индукционного этапа ПО и ОХЧО достигли только 18,2 %, а на +100 день ауто-ТГСК — 33,2 % больных. В группе больных с сочетанной экспрессией нескольких белков-продуктов онкогенов течение заболевания характеризовалось низкими показателями выживаемости, что требовало многократных смен линий терапии.

Группа пациентов без костных плазмочитом характеризовалась наилучшими показателями эффективности лечения: после завершения индукционного этапа ОХЧО и ПО достигли 60 % больных. Столь же высокая частота регистрации ОХЧО и ПО отмечена у больных с костными плазмочитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости — 53,6 %. Пациенты с костными плазмочитомами достоверно реже достигали ОХЧО и ПО после завершения индукционного этапа лечения (24,1 %). При включении в оценку ответа только данных иммунохимического исследования частота достижения ОХЧО или более глубокого ответа в этой группе достоверно не различалась от других (60,5 %). Из этого следует то, что недостаточно глубокий ответ в группе больных с костными плазмочитомами обусловлен сохраняющимся резидуальным опухолевым образованием в области костной плазмочитомы, а значит определение противоопухолевого ответа в этой группе больных обязательно должно включать инструментальные методики (КТ, МРТ) для определения динамики размеров костной плазмочитомы. В случае оценки ответа только по результатам иммунохимического исследования и миелограммы возможна неверная оценка клинической ситуации и, соответственно, выбор ошибочной терапевтической тактики.

Следует отметить, что ауто-ТГСК эффективна во всех группах больных. Однако наиболее значимо углубить противоопухолевый ответ именно среди больных с костными плазмочитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости позволило применение трансплантационных методик: по окончании индукционного этапа ОХЧО и ПО зарегистрированы лишь у 19,2 % больных, а на +100 день ауто-ТГСК — уже у 53,9 %.

Выводы

1. Частота экспрессии белков циклина D1 и NSD2 в субстрате костного мозга больных ММ составила 28 % и 24 %, соответственно. У 40 % пациентов в опухолевых клетках костного мозга выявлена сочетанная экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов.

2. Частота экспрессии белков циклина D1 и NSD2 в субстрате костной плазмоцитомы составила 30,2 % и 28,2 %, соответственно. У 20,8 % больных выявлена сочетанная экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов. Ни в одном случае экспрессия с-Maf не выявлялась в отсутствие экспрессии других белков (циклина D1 или NSD2).

3. Доказана клональная гетерогенность ММ: у 52 % больных выявлены различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и с-Maf в опухолевом субстрате парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы.

4. Доказано негативное влияние одновременной экспрессии 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы на показатели выживаемости больных ММ. Медиана ВВП этих больных составила 13,1 мес., а медиана ОВ — 19,4 мес. В то время как у больных без экспрессии циклина D1, NSD2 и с-Maf медиана ВВП равнялась 104,6 мес., а медиана ОВ не была достигнута в течение 8 лет.

5. Определена клиничко-лабораторная характеристика ММ, протекающей с костными плазмоцитомами. В отличие от больных без плазмоцитом достоверно чаще выявлялись низкое (< 10 %) содержание плазматических клеток в миелограмме (у 25,6 % больных против 7,7%, $p = 0,034$), гиперкальциемия (медиана концентрации кальция 2,52 ммоль/л против 2,33 ммоль/л, $p = 0,005$), цитогенетические aberrации высокого риска — del17p13 (у 20 % больных против 0 %, $p = 0,038$). При наличии 2 и более крупных (≥ 5 см) плазмоцитом медиана ВВП и ОВ составили 13,1 мес. и 18,1 мес., соответственно. При отсутствии крупных костных плазмоцитом медиана ВВП и ОВ не достигнута в течение 37 мес.

6. Доказана эффективность ауто-ТГСК у больных с костными плазмоцитомами (в том числе при распространении мягкотканного компонента за пределы кости). Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (\geq ОХЧР) возросла с 19,2 % после индукционной терапии до 53,9 % на +100 день ауто-ТГСК.

7. Экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы сопровождалась массивной опухолевой инфильтрацией костного мозга, наибольшим числом крупных костных плазмоцитом, высокой концентрацией парапротеина и β 2-микроглобулина в сыворотке крови, низким содержанием альбумина. Частота достижения ПО и ОХЧО как после индукционной терапии (18,2 %), так и после выполнения ауто-ТГСК (33,2 %) остается низкой.

Практические рекомендации

Метод ИГХ применим у больных ММ, которым при диагностике заболевания выполнялась биопсия костной плазмоцитомы. ИГХ исследование может выполняться на архивном материале парафиновых блоков биоптатов костных плазмоцитом и трепанобиоптатов костного мозга. Методика является легко воспроизводимой и экономически доступной.

ИГХ исследование с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом позволяет выделить группу пациентов высокого риска с сочетанной экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, особенно если выполнение цитогенетического исследования методом FISH недоступно или присутствуют технические сложности. В этой когорте больных целесообразна интенсификация индукционной терапии с применением инновационных лекарственных препаратов и выполнение тандемной ауто-ТГСК.

Список используемых сокращений

- AESOP — Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmocytoma, аденопатия и распространенное кожное пятно над плазмоцитомой
- ARK5 — AMP related protein kinase 5, АМФ-зависимая протеинкиназа 5
- CAR-T — Chmireic Antigen Receptor T-cell, Т-клетки с химерным антигенным рецептором
- CCR1 — C-C chemokine receptor-1, C-C хемокиновый рецептор-1
- CRAB — hypercalcemia, renal failure, anemia, bone leisons, гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей
- EBMT — European Society for Blood and Marrow Transplantation, Европейское общество по трансплантации костного мозга
- FISH — fluorescence in situ hybridization, флюоресцентная in situ гибридизация
- GINEMA — Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
- IFM — Intergroupe Francophone du Myelome
- IMWG — International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы
- ISS — International Staging System, Международная система стадирования
- mSMART — Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy, Стратификация клиники Мейо миеломы и риск-адаптированная терапия
- MRC — Medical Research Council
- POEMS — Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin disorder, полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражение кожи
- pRB — белок ретинобластомы
- R-ISS — Revised International Staging System, Пересмотренная Международная система стадирования
- VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов
- Ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- Алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- БСВ — бессобытийная выживаемость
- ВБП — выживаемость без прогрессирования
- ВДХТ — высокодозная химиотерапия
- ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ — иммуногистохимия
 КТ — компьютерная томография
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ЛЛТ — локальная лучевая терапия
 МГНЗ — моноклональная гаммапатия неясного значения
 ММ — множественная миелома
 мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 ОВ — общая выживаемость
 ОПП — острое почечное повреждение
 ОХЧО — очень хороший частичный ответ
 ПО — полный ответ
 ПЦР — полимеразно-цепная реакция
 ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 РФП — радиофармпрепарат
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СЛЦ — свободные легкие цепи
 СОД — суммарная очаговая доза
 сПО — строгий полный ответ
 ЧО — частичный ответ

Схемы лечения

Dara-VMP — даратумумаб, бортезомиб, мелфалан, преднизолон
 DСЕР — дексаметазон, циклофосфамид, этопозид, цисплатин
 DНАР — дексаметазон, цитарабин, цисплатин
 IsaKd — изатуксимаб, карфилзомиб, дексаметазон
 IsaPd — изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон
 IxaRd — иксазомиб, леналидомид, дексаметазон
 РАСЕ — цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
 РАD — бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон
 PomDex — помалидомид, дексаметазон
 TD — талидомид, дексаметазон
 VAD — винкристин, доксорубицин, дексаметазон
 VMCP (M2) — винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон

VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон

VD — бортезомиб, дексаметазон

VRD — бортезомиб, леналидомид, дексаметазон

VTD — бортезомиб, талидомид, дексаметазон

Список литературы

1. Мягкотканые плазмоцитомы, осложняющие течение множественной миеломы (клинические примеры) / Л. П. Менделеева, О. С. Покровская, М. В. Нарейко [и др.] // Современная онкология. — 2015. — Т. 17. — № 5. — С. 44–48.
2. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмоцитомами / Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Ковригина А. М. [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2017. — Т. 62. — № 2. — С. 75–82. — DOI 10.18821/0234-5730/2017-62-2-75-82.
3. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмоцитомой / Фирсова М. В., Менделеева Л. П., Ковригина А. М. [и др.] // Онкогематология. — 2018. — Т. 13. — № 2. — С. 73–81. — DOI 10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81.
4. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой и ¹¹C-метионином у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток / М. В. Соловьев, Л. П. Менделеева, М. В. Фирсова [и др.] // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91. — № 7. — С. 75–82. — DOI 10.26442/00403660.2019.07.000328.
5. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования / И. Э. Костина, М. К. Гитис, Л. П. Менделеева [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2018. — Т. 63. — № 2. — С. 113–123. — DOI 10.25837/hat.2018.13..2..002.
6. Структура и значение цитогенетических перестроек у больных множественной миеломой / Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Грибанова Е. О. [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 54–67. — DOI 10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67.
7. Фирсова, М. В. Клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-биологические особенности опухолевого субстрата у пациентов с множественной миеломой, протекающей с плазмоцитомой : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Фирсова Майя Валерьевна ; Гематологический научный центр. — Москва, 2017. — 178 с. — Библиогр. : с. 144–172. Текст : непосредственный.
8. Экспрессия молекулы адгезии CD56 на опухолевых плазматических клетках в костном мозге как фактор прогноза при множественной миеломе / Фирсова М. В.,

Менделеева Л. П., Ковригина А. М. [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2019. — Т. 12. — № 4. — С. 377–384. — DOI 10.21320/2500-2139-2019-12-4-377-384.

9. 4q32 Translocations and Monosomy 13 Observed in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Delineate a Multistep Process for the Oncogenesis of Multiple Myeloma / H. Avet-Loiseau, T. Facon, A. Daviet [et al.] // *Cancer Research*. — 1999. — Vol. 59. — P. 4546–4550.

10. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression / C. M. Annunziata, L. Hernandez, R. E. Davis [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — No. 8. — P. 2396–2404. — DOI 10.1182/blood-2010-04-278788.

11. A myeloma translocation-like model associating CCND1 with the immunoglobulin heavy-chain locus 3' enhancers does not promote by itself B-cell malignancies / R. Fiancette, R. Amin, V. Truffinet [et al.] // *Leukemia Research*. — 2010. — Vol. 34. — No. 8. — P. 1043–1051. — DOI 10.1016/j.leukres.2009.11.017.

12. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: Analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial / K. D. Boyd, F. M. Ross, L. Chiecchio [et al.] // *Leukemia*. — 2012. — Vol. 26. — No. 2. — P. 349–355. — DOI 10.1038/leu.2011.204.

13. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome / M. Beksac, G. C. Seval, N. Kanellias [et al.] // *Haematologica*. — 2020. — Vol. 105. — No. 1. — P. 201–208. — DOI 10.3324/HAEMATOL.2019.219295.

14. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma / B. A. Walker, C. P. Wardell, L. Chiecchio [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — No. 2. — P. 553–562. — DOI 10.1182/blood-2010-04-279539.

15. Accelerated single cell seeding in relapsed multiple myeloma / H. J. Landau, V. Yellapantula, B. T. Diamond [et al.] // *Nature Communications*. — 2020. — Vol. 11. — No. 1. — P. 3617. — DOI 10.1038/s41467-020-17459-z.

16. Amplification of cyclin D1 gene in multiple myeloma: clinical and prognostic relevance / W. Hoechtlen-Vollmar, G. Menzel, R. Bartl [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2000. — Vol. 109. — No.1. — P. 30–38. — DOI 10.1046/j.1365-2141.2000.02007.x.

17. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma / X. Shi, L. Yan, J. Shang [et al.] // *American journal of hematology*. — 2022. — Vol. 97. — No. 5. — P. 537–547. — DOI 10.1002/AJH.26486.

18. ARK5 is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma: ARK5 as a new molecular determinant of malignant

multiple myeloma / A. Suzuki, S. Iida, M. Kato-Uranishi [et al.] // *Oncogene*. — 2005. — Vol. 24. — No. 46. — P. 6936–6944. — DOI 10.1038/sj.onc.1208844.

19. Association between magnetic resonance imaging patterns and baseline disease features in multiple myeloma: analyzing surrogates of tumour mass and biology / E. K. Mai, T. Hielscher, J. K. Kloth [et al.] // *European Radiology*. — 2016. — Vol. 26. — No. 11. — P. 3939–3948. — DOI 10.1007/s00330-015-4195-0.

20. Bladé J. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years / J. Bladé, R. A. Kyle, P. R. Greipp // *British Journal of Haematology*. — 1996. — Vol. 93. — No. 2. — P. 345–351. — DOI 10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x.

21. Bone-Related Extramedullary Disease in Newly Diagnosed Myeloma Patients is an Independent Poor Prognostic Predictor / Y. Wang, A. Liu, T. Xu [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Oncology*. — 2022. — Vol. 16. — P. 117955492211095. — DOI 10.1177/11795549221109500.

22. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial / S. Z. Usmani, A. Hoering, S. Ailawadhi [et al.] // *The Lancet Haematology*. — 2021. — Vol. 8. — No. 1. — P. e45–e54. — DOI 10.1016/S2352-3026(20)30354-9.

23. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study / P. Moreau, M. Attal, C. Hulin [et al.] // *Lancet*. — 2019. — Vol. 394. — No. 10192. — P. 29–38. — DOI 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.

24. Bortezomib: An effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma / L. Rosiñol, M. T. Cibeira, C. Uriburu [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2006. — Vol. 76. — No. 5. — P. 405–408. — DOI 10.1111/j.0902-4441.2005.t01-1-EJH2462.x.

25. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial / P. Sonneveld, I. G. H. Schmidt-Wolf, B. Van Der Holt [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2012. — Vol. 30. — No. 24. — P. 2946–2955. — DOI 10.1200/JCO.2011.39.6820.

26. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) / H. Avet-Loiseau, X. Leleu, M. Roussel [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2010. — Vol. 28. — No. 30. — P. 4630–4634. — DOI 10.1200/JCO.2010.28.3945.

27. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 / M. Cavo,

P. Tacchetti, F. Patriarca [et al.] // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — No. 9758. — P. 2075–2085. — DOI 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.

28. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma. / H. Kaufmann, J. Ackermann, C. Baldia [et al.] // *Leukemia*. — 2004. — Vol. 18. — No. 11. — P. 1879–1882. — DOI 10.1038/sj.leu.2403518.

29. C-Maf expression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma / Y. I. Murakami, Y. Yatabe, T. Sakaguchi [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. — 2007. — Vol. 31. — No. 11. — P. 1695–1702. — DOI 10.1097/PAS.0b013e318054dbcf.

30. c-Maf nuclear oncoprotein is frequently expressed in multiple myeloma / H. Chang, Q. Qi, W. Xu, B. Patterson // *Leukemia*. — 2007. — Vol. 21. — No. 7. — P. 1572–1574. — DOI 10.1038/sj.leu.2404669.

31. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR / W. J. Chng, H. Goldschmidt, M. A. Dimopoulos [et al.] // *Leukemia*. — 2017. — Vol. 31. — No. 6. — P. 1368–1374. — DOI 10.1038/leu.2016.390.

32. Carfilzomib Based Treatment Strategies in the Management of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Extramedullary Disease / X. Zhou, P. Flüchter, K. Nickel [et al.] // *Cancers*. — 2020. — Vol. 12. — No. 4. — P. 1035. — DOI 10.3390/cancers12041035.

33. CD20-positive multiple myeloma — differential expression of cyclins D1 and D2 suggests a heterogeneous disease / J. Quinn, L. Percy, J. Glassford [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 149. — No. 1. — P. 156–159. — DOI 10.1111/j.1365-2141.2009.08030.x.

34. Cell context reveals a dual role for Maf in oncogenesis / C. Pouponnot, K. Sii-Felice, I. Hmitou [et al.] // *Oncogene*. — 2006. — Vol. 25. — No. 9. — P. 1299–1310. — DOI 10.1038/sj.onc.1209171.

35. Chesi M. Many multiple myelomas: making more of the molecular mayhem. / M. Chesi, P. L. Bergsagel // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. — 2011. — Vol. 2011. — P. 344–353. — DOI 10.1182/asheducation-2011.1.344.

36. Chesi M. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates / M. Chesi, P. L. Bergsagel // *International Journal of Hematology*. — 2013. — Vol. 97. — No. 3. — P. 313–323. — DOI 10.1007/s12185-013-1291-2.

37. Chromosomal translocations t(4;14), t(11;14) and proliferation rate stratify patients with mature plasma cell myelomas into groups with different survival probabilities — A molecular

epidemiologic study on tissue microarrays / M. Tinguely, B. Jenni, T. Reineke [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. — 2007. — Vol. 31. — No. 5. — P. 690–696. — DOI 10.1097/01.pas.0000213399.87816.56.

38. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma / R. Fonseca, E. Blood, M. Rue [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — No. 11. — P. 4569–4575. — DOI 10.1182/blood-2002-10-3017.

39. Clinical characteristics and prognosis of multiple myeloma with bone-related extramedullary disease at diagnosis / C. Tian, L. Wang, L. Wu [et al.] // *Bioscience Reports*. — 2018. — Vol. 38. — No. 3. — P. BSR20171697. — DOI 10.1042/BSR20171697.

40. Clinical implications of c-maf expression in plasma cells from patients with multiple myeloma / G. Q. Wei, L. J. Wang, H. J. Yang [et al.] // *Experimental Hematology and Oncology*. — 2017. — Vol. 6. — No. 1. — P. 1–8. — DOI 10.1186/s40164-017-0076-3.

41. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy / M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — No. 8. — P. 2837–2840. — DOI 10.1182/blood-2005-04-1411.

42. Clinical significance of cyclin D1, fibroblast growth factor receptor 3, and p53 immunohistochemistry in plasma cell myeloma treated with a thalidomide-based regimen / T. W. Kelley, R. Baz, M. Hussein [et al.] // *Human Pathology*. — 2009. — Vol. 40. — No. 3. — P. 405–412. — DOI 10.1016/j.humpath.2008.09.006.

43. Clinical value of molecular subtyping multiple myeloma using gene expression profiling / N. Weinhold, C. J. Heuck, A. Rosenthal [et al.] // *Leukemia*. — 2016. — Vol. 30. — No. 2. — P. 423–430. — DOI 10.1038/leu.2015.309.

44. Clinicopathological features of extramedullary recurrence/relapse of multiple myeloma / J. Cerny, O. Fadare, L. Hutchinson [et al.] // *European Journal of Hematology*. — 2008. — Vol. 81. — P. 65–69. — DOI 10.1111/j.1600-0609.2008.01087.x.

45. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. / J. J. Keats, M. Chesi, J. B. Egan [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 120. — No. 5. — P. 1067–1076. — DOI 10.1182/blood-2012-01-405985.

46. Combination of International Scoring System 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related / P. Moreau, M. Cavo, P. Sonneveld [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2014. — Vol. 32. — No. 20. — P. 2173–2180. — DOI 10.1200/JCO.2013.53.0329.

47. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review / J. C. Regelink, M. C. Minnema, E. Terpos [et al.]

// *British Journal of Haematology*. — 2013. — Vol. 162. — No. 1. — P. 50–61. — DOI 10.1111/bjh.12346.

48. Complete remission with bortezomib on plasmocytomas in an end-stage patient with refractory multiple myeloma who failed all other therapies including hematopoietic stem cell transplantation: Possible enhancement of graft-vs-tumor effect / E. Paubelle, P. Coppo, L. Garderet [et al.] // *Leukemia*. — 2005. — Vol. 19. — No. 9. — P. 1702–1704. — DOI 10.1038/sj.leu.2403855.

49. Cyclin D as a therapeutic target in cancer / E. A. Musgrove, C. E. Caldon, J. Barraclough [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. — 2011. — Vol. 11. — No. 8. — P. 558–572. — DOI 10.1038/nrc3090.

50. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. / P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl, F. Zhan [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — No. 1. — P. 296–303. — DOI 10.1182/blood-2005-01-0034.

51. Cyclin D1 and E2F-1 immunoreactivity in bone marrow biopsy specimens of multiple myeloma: Relationship to proliferative activity, cytogenetic abnormalities and DNA ploidy / C. S. Wilson, A. W. Butch, R. Lai [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2001. — Vol. 112. — No. 3. — P. 776–782. — DOI 10.1046/j.1365-2141.2001.02499.x.

52. Cyclin D1 Expression in Mantle Cell Lymphoma Is Accompanied by Downregulation of Cyclin D3 and Is Not Related to the Proliferative Activity / M. M. Ott, J. Bartkova, J. Bartek [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 90. — No. 8. — P. 3154–3159. — DOI 10.1182/blood.V90.8.3154.

53. Cyclin D1 overexpression in multiple myeloma: A morphologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study of 71 paraffin-embedded bone marrow biopsy specimens / E. Athanasiou, V. Kaloutsi, V. Kotoula [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. — 2001. — Vol. 116. — No. 4. — P. 535–542. — DOI 10.1309/BVT4-YP41-LCV2-5GT0.

54. Cyclin D1 overexpression is a favorable prognostic variable for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and single or double autologous transplantation / S. Soverini, M. Cavo, C. Cellini [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 102. — No. 5. — P. 1588–1594. — DOI 10.1182/blood-2002-12-3789.

55. Cyclin D1 Expression in Non-Hodgkin's Lymphomas / L. R. Zukerberg, W.-I. Yang, A. Arnold, N. L. Harris // *Am J Clin Pathol*. — 1995. — Vol. 103. — P. 756–760. — DOI 10.1093/ajcp/103.6.756.

56. Cytogenetics and Survival of Multiple Myeloma: Isolated and Combined Effects / T. N. Sergentanis, E. Kastiris, E. Terpos [et al.] // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. — 2016. — Vol. 16. — No. 6. — P. 335–340. — DOI 10.1016/j.clml.2016.03.006.

57. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease / L. Besse, L. Sedlarikova, H. Greslikova [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2016. — Vol. 97. — No. 1. — P. 93–100. — DOI 10.1111/ejh.12688.
58. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma / L. Billecke, E. M. Murga Penas, A. M. May [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2013. — Vol. 161. — No. 1. — P. 87–94. — DOI 10.1111/bjh.12223.
59. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial / P. M. Voorhees, for the G. T. Investigators, J. L. Kaufman [et al.] // *Blood*. — 2020. — Vol. 136. — No. 8. — P. 936–945. — DOI 10.1182/BLOOD.2020005288.
60. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial / M. A. Dimopoulos, E. Terpos, M. Boccadoro [et al.] // *Lancet Oncology*. — 2021. — Vol. 22. — No. 6. — P. 801–812. — DOI 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
61. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: No evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations / C. Varga, W. Xie, J. Laubach [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2015. — Vol. 169. — No. 6. — P. 843–850. — DOI 10.1111/bjh.13382.
62. Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM) / D. Ippolito, V. Besostri, P. A. Bonaffini [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2013. — Vol. 82. — No. 12. — P. 2322–2327. — DOI 10.1016/j.ejrad.2013.08.036.
63. Different mechanisms of cyclin D1 overexpression in multiple myeloma revealed by fluorescence in situ hybridization and quantitative analysis of mRNA levels / K. Specht, E. Haralambieva, K. Bink [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 104. — No. 4. — P. 1120–1126. — DOI 10.1182/blood-2003-11-3837.
64. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma / I. M. S. Dahl, T. Rasmussen, A. Husebekk, G. Kauric // *British Journal of Haematology*. — 2002. — Vol. 116. — No. 2. — P. 273–277. — DOI 10.1046/j.1365-2141.2002.03258.x.
65. Differentiation of multiple myelomas from osteolytic bone metastases: Diagnostic value of tumor homogeneity on Contrast-Enhanced CT / Y. J. Huh, S.-Y. Lee, S. Kim [et al.] // *The British Journal of Radiology*. — 2022. — Vol. 95. — No. 1137. — DOI 10.1259/bjr.20220009.
66. Distinct Clinical Outcomes between Paramedullary and Extramedullary Lesions in Newly Diagnosed Multiple Myeloma / K. Batsukh, S. E. Lee, G. J. Min [et al.] // *Immune network*. — 2017. — Vol. 17. — No. 4. — P. 250–260. — DOI 10.4110/IN.2017.17.4.250.

67. Donnellan R. Cyclin D1 and human neoplasia / R. Donnellan, R. Chetty // *Journal of Clinical Pathology — Molecular Pathology*. — 1998. — Vol. 51. — No. 1. — P. 1–7. — DOI 10.1136/mp.51.1.1.
68. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines / M. Chesi, P. L. Bergsagel, L. A. Brents [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — No. 2. — P. 674–681. — DOI 10.1182/blood.v88.2.674.bloodjournal882674.
69. Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: A multicentre retrospective observational study / E. Muchtar, M. E. Gatt, O. Rouvio [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2016. — Vol. 172. — No. 1. — P. 89–96. — DOI 10.1111/bjh.13799
70. Efficacy of Novel Agents on Soft-Tissue Plasmacytomas in Patients with Relapsed Multiple Myeloma / R. Jiménez-Segura, C. Fernández De Larrea, M. Cibeira [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128. — No. 22. — P. 5709–5709. — DOI 10.1182/blood.v128.22.5709.5709.
71. Epigenetics of multiple myeloma after treatment with cytostatics and gamma radiation / J. Krejčí, A. Harničarová, D. Štreitová [et al.] // *Leukemia Research*. — 2009. — Vol. 33. — No. 11. — P. 1490–1498. — DOI 10.1016/j.leukres.2009.03.016.
72. Evaluation of bone disease in multiple myeloma patients carrying the t(4;14) chromosomal translocation. / P. Tosi, C. Terragna, N. Testoni [et al.] // *European journal of haematology*. — 2008. — Vol. 80. — No. 1. — P. 31–36. — DOI 10.1111/j.1600-0609.2007.00974.x.
73. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA / M. Beksac, I. Spicka, R. Hajek [et al.] // *Leukemia Research*. — 2022. — Vol. 122. — P. 201–208. — DOI 10.1016/j.leukres.2022.106948.
74. Evaluation of the Survival Outcomes of Multiple Myeloma Patients According to Their Plasmacytoma Presentation at Diagnosis / R. Çiftçiler, H. Göker, H. Demiroğlu [et al.] // *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology*. — 2020. — Vol. 37. — No. 4. — P. 256–262. — DOI 10.4274/TJH.GALENOS.2019.2019.0061.
75. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma / D. Rades, A. J. Conde-Moreno, J. Cacicedo [et al.] // *Radiology and Oncology*. — 2016. — Vol. 50. — No. 3. — P. 337–340. — DOI 10.1515/raon-2016-0029.
76. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations / L. Rosiñol, M. Beksac, E. Zamagni [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2021. — Vol. 194. — No. 3. — P. 496–507. — DOI 10.1111/bjh.17338.
77. Expression of PRAD1/cyclin D1 in plasma cell malignancy: incidence and prognostic aspects / T. Sonoki, H. Hata, N. Kuribayashi [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 1999. — Vol. 104. — No. 3. — P. 614–617. — DOI 10.1046/j.1365-2141.1999.01204.x.

78. Extramedullary (EMP) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome? / E. Katodritou, V. Gastari, E. Verrou [et al.] // *Leukemia Research*. — 2009. — Vol. 33. — No. 8. — P. 1137–1140. — DOI 10.1016/j.leukres.2009.01.036.
79. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents / S. Z. Usmani, C. Heuck, A. Mitchell [et al.] // *Haematologica*. — 2012. — Vol. 97. — No. 11. — P. 1761–1767. — DOI 10.3324/haematol.2012.065698.
80. Extramedullary manifestation in multiple myeloma bears high incidence of poor cytogenetic aberration and novel agents resistance / X. Qu, L. Chen, H. Qiu [et al.] // *BioMed Research International*. — 2015. — Vol. 2015. — P. 1–7. — DOI 10.1155/2015/787809.
81. Extramedullary myeloma escapes the effect of thalidomide / L. Rosiñol, J. Esteve, M. Rozman [et al.] // *Haematologica*. — 2004. — Vol. 89. — No. 7. — P. 832–836.
82. Extramedullary plasmacytoma: Tumor occurrence and therapeutic concept-A follow-up / A. Holler, I. Cicha, M. Eckstein [et al.] // *Cancer Medicine*. — 2022. — P. 4743–4755. — DOI 10.1002/cam4.4816.
83. Extravasation and homing mechanisms in multiple myeloma / I. Vande Broek, K. Vanderkerken, B. Van Camp, I. Van Riet // *Clinical and Experimental Metastasis*. — 2008. — Vol. 25. — No. 4. — P. 325–334. — DOI 10.1007/s10585-007-9108-4.
84. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma / T. B. Bartel, J. Haessler, T. L. Y. Brown [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — No. 10. — P. 2068–2076. — DOI 10.1182/blood-2009-03-213280.
85. Features of extramedullary myeloma relapse: High proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: A retrospective single-center study of 24 cases / L. Rasche, C. Bernard, M. S. Topp [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2012. — Vol. 91. — No. 7. — P. 1031–1037. — DOI 10.1007/s00277-012-1414-5.
86. Frequency and distribution of trisomy 11 in multiple myeloma patients: relation with overexpression of CCND1 and t(11;14) / T. Guglielmelli, E. Giugliano, S. Cappia [et al.] // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. — 2007. — Vol. 173. — No. 1. — P. 51–56. — DOI 10.1016/j.cancergencyto.2006.09.017.
87. Frequent dysregulation of the c-maf proto-oncogene at 16q23 by translocation to an Ig locus in multiple myeloma / M. Chesi, P. L. Bergsagel, O. O. Shonukan [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 91. — No. 12. — P. 4457–4463. — DOI 10.1182/blood.v91.12.4457.

88. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. Fonseca, R. J. Bailey, G. J. Ahmann [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — No. 4. — P. 1417–1424. — DOI 10.1182/blood.v100.4.1417.h81602001417_1417_1424.
89. Ghobrial, I. M. Myeloma as a model for the process of metastasis: Implications for therapy / I. M. Ghobrial // *Blood*. — 2012. — Vol. 120. — No. 1. — P. 20–30. — DOI 10.1182/blood-2012-01-379024.
90. Heparanase promotes the spontaneous metastasis of myeloma cells to bone / Y. Yang, V. MacLeod, M. Bendre [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No. 3. — P. 1303–1309. — DOI 10.1182/blood-2004-06-2141.
91. Histone Lysine Methyltransferase Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Involved in Human Carcinogenesis through Regulation of the Wnt Pathway / G. Toyokawa, H.-S. Cho, K. Masuda [et al.] // *Neoplasia*. — 2011. — Vol. 13. — No. 10. — P. 887–898. — DOI 10.1593/neo.11048.
92. Histone methyltransferase MMSET/NSD2 is essential for generation of B1 cell compartment in mice / M.-W. Dobenecker, V. Yurchenko, J. Marcello [et al.] // *bioRxiv*. — 2019. — P. 687806. — DOI 10.1101/687806.
93. Immunohistochemical Analysis Identifies Two Cyclin D1+ Subsets of Plasma Cell Myeloma, Each Associated With Favorable Survival / J. R. Cook, E. D. Hsi, S. Worley [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. — 2006. — Vol. 125. — No. 4. — P. 615–624. — DOI 10.1309/BDR9-59TT-4JU6-388C.
94. Immunohistochemical Analysis of Cyclin D1 Shows Deregulated Expression in Multiple Myeloma with the t(11;14) / G. Pruneri, S. Fabris, L. Baldini [et al.] // *The American Journal of Pathology*. — 2000. — Vol. 156. — No. 5. — P. 1505–1513. — DOI 10.1016/S0002-9440(10)65022-5.
95. Immunohistochemistry for identification of CCND1, NSD2, and MAF gene rearrangements in plasma cell myeloma / T. Murase, M. Ri, T. Narita [et al.] // *Cancer Science*. — 2019. — Vol. 110. — No. 8. — P. 2600–2606. — DOI 10.1111/cas.14109.
96. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT / N. Gagelmann, D.-J. Eikema, S. Iacobelli [et al.] // *Haematologica*. — 2018. — Vol. 103. — No. 5. — P. 890–897. — DOI 10.3324/haematol.2017.178434
97. Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma / S. E. Lee, J. H. Kim, Y. W. Jeon [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2015. — Vol. 94. — No. 3. — P. 445–452. — DOI 10.1007/s00277-014-2216-8.

98. Impact of t(11;14)(q13;q32) on the outcome of autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma / K. Sasaki, G. Lu, R. M. Saliba [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2013. — Vol. 19. — No. 8. — P. 1227–1232. — DOI 10.1016/j.bbmt.2013.05.017.
99. Implemented myeloma management with whole-body low-dose CT scan: a real life experience / S. Mangiacavalli, S. Pezzatti, F. Rossini [et al.] // *Leukemia & lymphoma*. — 2016. — Vol. 57. — No. 7. — P. 1539–1545. — DOI 10.3109/10428194.2015.1129535.
100. Incidence, clinical features, laboratory findings and outcome of patients with multiple myeloma presenting with extramedullary relapse / X. Papanikolaou, P. Repousis, T. Tzenou [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. — 2013. — Vol. 54. — No. 7. — P. 1459–1464. — DOI 10.3109/10428194.2012.746683.
101. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients / M. Varettoni, A. Corso, G. Pica [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2010. — Vol. 21. — No. 2. — P. 325–330. — DOI 10.1093/annonc/mdp329.
102. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation / M. Weinstock, Y. Aljawai, E. A. Morgan [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2015. — Vol. 169. — No. 6. — P. 851–858. — DOI 10.1111/bjh.13383.
103. Increased expression of cyclin-D1 on trephine bone marrow biopsies independently predicts for shorter overall survival in patients with multiple myeloma treated with novel agents / A. Tasidou, M. Roussou, E. Terpos [et al.] // *American Journal of Hematology*. — 2012. — Vol. 87. — No. 7. — P. 734–736. — DOI 10.1002/ajh.23223.
104. Initial Results from a Phase 1 Clinical Study of bb21217, a Next-Generation Anti Bcma CAR T Therapy / N. Shah, M. Alsina, D. S. Siegel [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132. — No. Supplement 1. — P. 488–488. — DOI 10.1182/blood-2018-99-116953.
105. Insertion of Excised IgH Switch Sequences Causes Overexpression of Cyclin D1 in a Myeloma Tumor Cell / A. Gabrea, P. L. Bergsagel, M. Chesi [et al.] // *Molecular Cell*. — 1999. — Vol. 3. — No. 1. — P. 119–123. — DOI 10.1016/S1097-2765(00)80180-X.
106. Insights into extramedullary tumour cell growth revealed by expression profiling of human plasmacytomas and multiple myeloma / C. V Hedvat, R. L. Comenzo, J. Teruya-Feldstein [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2003. — Vol. 122. — No. 5. — P. 728–744. — DOI 10.1046/j.1365-2141.2003.04481.x.
107. Integrin β 7-mediated regulation of multiple myeloma cell adhesion, migration, and invasion / P. Neri, L. Ren, A. K. Azab [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — № 23. — P. 6202–6213. — DOI 10.1182/blood-2010-06-292243.

108. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K. C. Anderson [et al.] // *Lancet Oncology*. — 2016. — Vol. 17. — P. 328–346. — DOI 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
109. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *The Lancet. Oncology*. — 2014. — Vol. 15. — No. 12. — P. e538-e548. — DOI 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
110. Intraclonal heterogeneity is a critical early event in the development of myeloma and precedes the development of clinical symptoms. / B. A. Walker, C. P. Wardell, L. Melchor [et al.] // *Leukemia*. — 2014. — Vol. 28. — No. 2. — P. 384–390. — DOI 10.1038/leu.2013.199.
111. Kyle R. A. Multiple myeloma: review of 869 cases / R. A. Kyle // *Mayo Clinic proceedings*. — 1975. — Vol. 50. — No. 1. — P. 29–40.
112. Lack of CD56 expression on myeloma cells is not a marker for poor prognosis in patients treated by high-dose chemotherapy and is associated with translocation t(11;14) / M. Hundemer, U. Klein, D. Hose [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. — 2007. — Vol. 40. — No. 11. — P. 1033–1037. — DOI 10.1038/sj.bmt.1705857.
113. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone followed by tandem- autologous stem cell transplantation is an effective treatment modality for multi-hit multiple myeloma / S. Tang, Y. Lu, P. Zhang [et al.] // *Leukemia Research*. — 2021. — Vol. 110. — P. 106710. — DOI 10.1016/J.LEUKRES.2021.106710.
114. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma / J. M. Calvo-Villas, A. Alegre, C. Calle [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2011. — Vol. 87. — No. 3. — P. 281–284. — DOI 10.1111/j.1600-0609.2011.01644.x.
115. Leow, C. C. Y. MEK inhibitors as a chemotherapeutic intervention in multiple myeloma / C. C. Y. Leow, S. Gerondakis, A. Spencer // *Blood Cancer Journal*. — 2013. — Vol. 3. — No. 3. — P. e105. — DOI 10.1038/bcj.2013.1.
116. Long-Term Carfilzomib for High-Risk Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Two Phase 1/2 Studies / R. Mina, A. Larocca, M. T. Petrucci [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132. — No. Supplement 1. — P. 3240–3240. — DOI 10.1182/blood-2018-99-112075.
117. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma / L. Rasche, E. Angtuaco, J. E. McDonald [et al.] // *Blood*. — 2017. — Vol. 130. — No. 1. — P. 30–34. — DOI 10.1182/blood-2017-03-774422.
118. Macrofocal multiple myeloma in young patients: A distinct entity with favorable prognosis / M. A. Dimopoulos, A. Pouli, A. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia and Lymphoma*. — 2006. — Vol. 47. — No. 8. — P. 1553–1556. — DOI 10.1080/10428190600647723.

119. MAF protein mediates innate resistance to proteasome inhibition therapy in multiple myeloma / Y. W. Qiang, S. Ye, Y. Chen [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128. — No. 25. — P. 2919–2930. — DOI 10.1182/blood-2016-03-706077.
120. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013 / J. R. Mikhael, D. Dingli, V. Roy [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2013. — Vol. 88. — No. 4. — P. 360–376. — DOI 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
121. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells / J. L. R. Brito, B. Walker, M. Jenner [et al.] // *Haematologica*. — 2009. — Vol. 94. — No. 1. — P. 78–86. — DOI 10.3324/haematol.13426.
122. MMSET regulates expression of IRF4 in t(4;14) myeloma and its silencing potentiates the effect of bortezomib. / Z. Xie, C. Bi, J. Y. Chooi [et al.] // *Leukemia*. — 2015. — Vol. 29. — No. 12. — P. 2347–2354. — DOI 10.1038/leu.2015.169.
123. Molecular Signature of 18F-FDG PET Biomarkers in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Genome-Wide Transcriptome Analysis from the CASSIOPET Study / J.-B. Alberge, F. Kraeber-Bodéré, B. Jamet [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2022. — Vol. 63. — No. 7. — P. 1008–1013. — DOI 10.2967/jnumed.121.262884.
124. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos [et al.] // *HemaSphere*. — 2021. — Vol. 5. — No. 2. — P. e528. — DOI 10.1097/HS9.0000000000000528.
125. Multiple myeloma with advanced bone disease and low tumor burden — different clinical presentation but similar outcome after bortezomib-based therapy and radiotherapy / V. Goranova-Marinova, M. Yaneva, T. Deneva, S. Goranov // *Acta Clinica Croatica*. — 2017. — Vol. 56. — No. 2. — P. 262–268. — DOI 10.20471/acc.2017.56.02.09.
126. Mutational processes contributing to the development of multiple myeloma / P. H. Hoang, A. J. Cornish, S. E. Dobbins [et al.] // *Blood Cancer Journal*. — 2019. — Vol. 9. — No. 8. — P. 1–11. — DOI 10.1038/s41408-019-0221-9.
127. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients / R. Fonseca, E. A. Blood, M. M. Oken [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — No. 10. — P. 3735–3741. — DOI 10.1182/blood.v99.10.3735.
128. N-cadherin-mediated interaction with multiple myeloma cells inhibits osteoblast differentiation / R. W. J. Groen, M. F. M. de Rooij, K. A. Kocemba [et al.] // *Haematologica*. — 2011. — Vol. 96. — No. 11. — P. 1653–1661. — DOI 10.3324/haematol.2010.038133.

129. Natural history of t(11;14) multiple myeloma / A. Lakshman, M. Alhaj Moustafa, S. V. Rajkumar [et al.] // *Leukemia*. — 2018. — Vol. 32. — No. 1. — P. 131–138. — DOI 10.1038/leu.2017.204.
130. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation / H. Avet-Loiseau, T. Facon, B. Grosbois [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — No. 6. — P. 2185–2191. — DOI 10.1182/blood.V99.6.2185.
131. Outcome of paraosseous extra-medullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs / V. Montefusco, F. Gay, S. Spada [et al.] // *Haematologica*. — 2020. — Vol. 105. — No. 1. — P. 193–200. — DOI 10.3324/haematol.2019.219139.
132. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance / L. Shi, S. Wang, M. Zangari [et al.] // *Oncotarget*. — 2010. — Vol. 1. — No. 1. — P. 22. — DOI 10.18632/ONCOTARGET.105.
133. Overexpression of c-Maf contributes to T-cell lymphoma in both mice and human / N. Morito, K. Yoh, Y. Fujioka [et al.] // *Cancer Research*. — 2006. — Vol. 66. — No. 2. — P. 812–819. — DOI 10.1158/0008-5472.CAN-05-2154.
134. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma / E. M. Hurt, A. Wiestner, A. Rosenwald [et al.] // *Cancer Cell*. — 2004. — Vol. 5. — No. 2. — P. 191–199. — DOI 10.1016/S1535-6108(04)00019-4.
135. Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients / J. J. Keats, C. A. Maxwell, B. J. Taylor [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No. 10. — P. 4060–4069. — DOI 10.1182/blood-2004-09-3704.
136. P53 deletion may drive the clinical evolution and treatment response in multiple myeloma / L. López-Anglada, N. C. Gutiérrez, J. L. García [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 84. — No. 4. — P. 359–361. — DOI 10.1111/j.1600-0609.2009.01399.x.
137. Paget’s “seed and Soil” Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come / M. Akhtar, A. Haider, S. Rashid, A. D. M. H. Al-Nabet // *Advances in Anatomic Pathology*. — 2019. — Vol. 26. — No. 1. — P. 69–74. — DOI 10.1097/PAP.0000000000000219.
138. Paraskelatal and extramedullary plasmacytomas in multiple myeloma at diagnosis and at first relapse: 50-years of experience from an academic institution / R. Jiménez-Segura, L. Rosiñol, M. T. Cibeira [et al.] // *Blood Cancer Journal*. — 2022. — Vol. 12. — No. 9. — P. 135. — DOI 10.1038/s41408-022-00730-5.

139. Pasmantier M. W. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma: A review of 57 autopsied cases / M. W. Pasmantier, H. A. Azar // *Cancer*. — 1969. — Vol. 23. — No. 1. — P. 167–174. — DOI 10.1002/1097-0142(196901)23:1<167::aid-cncr2820230122>3.0.co;2-0.
140. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma / C. Fernández De Larrea, R. Jiménez, L. Rosiñol [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. — 2014. — Vol. 49. — No. 2. — P. 223–227. — DOI 10.1038/bmt.2013.150.
141. PET/CT in Multiple Myeloma: Beyond FDG / F. Matteucci, G. Paganelli, G. Martinelli, C. Cerchione // *Frontiers in Oncology*. — 2021. — Vol. 10. — P. 3169. — DOI 10.3389/FONC.2020.622501/BIBTEX.
142. Plasma membrane proteomics identifies biomarkers associated with MMSET overexpression in t(4;14) multiple myeloma / Z. Xie, J. Gunaratne, L. L. Cheong [et al.] // *Oncotarget*. — 2013. — Vol. 4. — No. 7. — P. 1008–1018. — DOI 10.18632/oncotarget.1049.
143. 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. — No. 1. — P. 346. — DOI 10.1186/s12885-020-06870-w.
144. Plasmacytoma relapses in the absence of systemic progression post-high-dose therapy for multiple myeloma / E. Terpos, K. Rezvani, S. Basu [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2005. — Vol. 75. — No. 5. — P. 376–383. — DOI 10.1111/j.1600-0609.2005.00531.x.
145. Plasmacytomas in Multiple Myeloma: 45-Years Experience from a Single Institution / L. Rosiñol, R. Jiménez, M. T. Cibeira [et al.] // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. — 2017. — Vol. 17. — No. 1. — P. e107. — DOI 10.1016/j.clml.2017.03.194.
146. Point mutation E1099K in MMSET/NSD2 enhances its methyltransferase activity and leads to altered global chromatin methylation in lymphoid malignancies / J. A. Oyer, X. Huang, Y. Zheng [et al.] // *Leukemia*. — 2014. — Vol. 28. — No. 1. — P. 198–201. — DOI 10.1038/leu.2013.204.
147. Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival / A. Wiestner, M. Tehrani, M. Chiorazzi [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109. — No. 11. — P. 4599–4606. — DOI 10.1182/blood-2006-08-039859.
148. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results / X. Leleu, L. Karlin, M. Macro [et al.] // *Blood*. — 2015. — Vol. 125. — No. 9. — P. 1411–1417. — DOI 10.1182/blood-2014-11-612069.
149. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype

abnormalities / G. Tricot, B. Barlogie, S. Jagannath [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 86. — No. 11. — P. 4250–4256. — DOI 10.1182/blood.v86.11.4250.bloodjournal86114250.

150. Possible roles for activating RAS mutations in the MGUS to MM transition and in the intramedullary to extramedullary transition in some plasma cell tumors / T. Rasmussen, M. Kuehl, M. Lodahl [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No. 1. — P. 317–323. — DOI 10.1182/blood-2004-03-0833.

151. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: A meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients / V. Shah, A. L. Sherborne, B. A. Walker [et al.] // *Leukemia*. — 2018. — Vol. 32. — No. 1. — P. 102–110. — DOI 10.1038/leu.2017.179.

152. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study / D. Knobel, A. Zouhair, R. W. Tsang [et al.] // *BMC Cancer*. — 2006. — Vol. 6. — No. 1. — P. 118. — DOI 10.1186/1471-2407-6-118.

153. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: A long-term follow-up study / T. Bochtler, U. Hegenbart, C. Kunz [et al.] // *Blood*. — 2016. — Vol. 128. — No. 4. — P. 594–602. — DOI 10.1182/blood-2015-10-676361.

154. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma / S. Kumar, R. Fonseca, A. Dispenzieri [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — No. 5. — P. 1715–1717. — DOI 10.1182/blood-2002-08-2441.

155. Radiation response of soft-tissue extramedullary plasmacytoma in multiple myeloma-A case report / A. Gaube, S. G. Nica, C. Dobrea [et al.] // *Clinical Case Reports*. — 2021. — Vol. 9. — No. 11. — P. e05084. — DOI 10.1002/ccr3.5084.

156. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group Radiation Oncology / R. W. Tsang, B. A. Campbell, J. S. Goda [et al.] // *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. — 2018. — Vol. 101. — No. 4. — P. 794–808. — DOI 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009.

157. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management / S. V. Rajkumar // *American Journal of Hematology*. — 2020. — Vol. 95. — No. 5. — P. 548–567. — DOI 10.1002/ajh.25791.

158. Real-world data on incidence, clinical characteristics and outcome of patients with macrofocal multiple myeloma (MFMM) in the era of novel therapies: A study of the Greco-Israeli collaborative myeloma working group / E. Katodritou, E. Kastritis, M. Gatt [et al.] // *American journal of hematology*. — 2020. — Vol. 95. — No. 5. — P. 465–471. — DOI 10.1002/AJH.25755.

159. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy / P. Moreau, T. Facon, X. Leleu [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — No. 5. — P. 1579–1583. — DOI 10.1182/blood-2002-03-0749.

160. Refractory plasmablastic type myeloma with multiple extramedullary plasmacytomas and massive myelomatous effusion: Remarkable response with a combination of thalidomide and dexamethasone / T. Nakazato, K. Suzuki, A. Mihara [et al.] // *Internal Medicine*. — 2009. — Vol. 48. — No. 20. — P. 1827–1832. — DOI 10.2169/internalmedicine.48.2142.

161. Sheth N. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma / N. Sheth, J. Yeung, H. Chang // *Leukemia Research*. — 2009. — Vol. 33. — No. 10. — P. 1357–1360. — DOI 10.1016/j.leukres.2009.01.010.

162. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study / M. Jullien, S. Trudel, B. Tessoulin [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2019. — Vol. 98. — No. 6. — P. 1435–1440. — DOI 10.1007/s00277-019-03655-5.

163. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse / L. Pour, S. Sevcikova, H. Greslikova [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99. — No. 2. — P. 360–364. — DOI 10.3324/haematol.2013.094409.

164. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing / L. Rasche, S. S. Chavan, O. W. Stephens [et al.] // *Nature Communications*. — 2017. — Vol. 8. — No. 1. — P. 1–11. — DOI 10.1038/s41467-017-00296-y.

165. Superior results of Total Therapy 3 (2003-33) in gene expression profiling–defined low-risk multiple myeloma confirmed in subsequent trial 2006-66 with VRD maintenance / B. Nair, F. van Rhee, J. D. Shaughnessy [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 115. — No. 21. — P. 4168–4173. — DOI 10.1182/blood-2009-11-255620.

166. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study / L. Rosiñol, A. Oriol, A. I. Teruel [et al.] // *Blood*. — 2012. — Vol. 120. — No. 8. — P. 1589–1596. — DOI 10.1182/blood-2012-02-408922.

167. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2 / M. Pineda-Roman, M. Zangari, J. Haessler [et al.] // *British journal of haematology*. — 2008. — Vol. 140. — No. 6. — P. 625–634. — DOI 10.1111/J.1365-2141.2007.06921.X.

168. Sustained remission including marked regression of a paravertebral plasmacytoma in a patient with heavily pretreated, relapsed multiple myeloma after treatment with bortezomib / M.-T. Krauth, A. Bankier, P. Valent [et al.] // *Leukemia Research*. — 2005. — Vol. 29. — No. 12. — P. 1473–1477. — DOI 10.1016/j.leukres.2005.05.003.

169. t(11;14)(q13;q32) in Multiple Myeloma. A morphologic and immunohistochemical study / J. D. Hoyer, C. A. Hanson, R. Fonseca [et al.] // *Am J Clin Pathol.* — 2000. — Vol. 113. — P. 831–837. — DOI 10.1309/4W8E-8F4K-BHUP-UBE7.
170. t(11;14) and t(4;14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma / R. Garand, H. Avet-Loiseau, F. Accard [et al.] // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17. — No. 10. — P. 2032–2035. — DOI 10.1038/sj.leu.2403091.
171. T(11;14) multiple myeloma: A subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome / G. An, Y. Xu, L. Shi [et al.] // *Leukemia Research.* — 2013. — Vol. 37. — No. 10. — P. 1251–1257. — DOI 10.1016/j.leukres.2013.06.020.
172. T(14;16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs / T. Narita, A. Inagaki, T. Kobayashi [et al.] // *Blood Cancer Journal.* — 2015. — Vol. 5. — No. 2. — P. 285–288. — DOI 10.1038/bcj.2015.6.
173. TACI expression is associated with a mature bone marrow plasma cell signature and C-MAF overexpression in human myeloma cell lines / J. Moreaux, D. Hose, M. Jourdan [et al.] // *Haematologica.* — 2007. — Vol. 92. — No. 06. — P. 803–811. — DOI 10.3324/haematol.10574.
174. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation / N. Gagelmann, D. J. Eikema, L. Koster [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* — 2019. — Vol. 25. — No. 11. — P. 2134–2142. — DOI 10.1016/j.bbmt.2019.07.004.
175. Targeting the Otub1/c-Maf axis for the treatment of multiple myeloma / Y. Xu, M. Xu, J. Tong [et al.] // *Blood.* — 2021. — Vol. 137. — No. 11. — P. 1478–1490. — DOI 10.1182/blood.2020005199.
176. Thalidomide / Dexamethasone (TD) Vs. Bortezomib (Velcade)â/Thalidomide / Dexamethasone (VTD) Vs. VBMCP/VBAD/Velcadeâ as Induction Regimens Prior Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Multiple Myeloma (MM): Results of a Phase III PETHEMA/GEM Trial / L. Rosiñol, M. T. Cibeira, J. Martinez [et al.] // *Blood.* — 2009. — Vol. 114. — No. 22. — P. 130–130. — DOI 10.1182/blood.v114.22.130.130.
177. Thalidomide in multiple myeloma: Lack of response of soft-tissue plasmacytomas / J. Bladé, M. Perales, L. Rosiñol [et al.] // *British Journal of Haematology.* — 2001. — Vol. 113. — No. 2. — P. 422–424. — DOI 10.1046/j.1365-2141.2001.02765.x.
178. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma / P. Wu, F. E. Davies, K. Boyd [et al.] // *Leukemia & Lymphoma.* — 2009. — Vol. 50. — No. 2. — P. 230–235. — DOI 10.1080/10428190802657751.

179. The MMSET protein is a histone methyltransferase with characteristics of a transcriptional corepressor / J. Marango, M. Shimoyama, H. Nishio [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — No. 6. — P. 3145–3154. — DOI 10.1182/blood-2007-06-092122.

180. The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. / J. Luring, A. M. Abukhdeir, H. Konishi [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — No. 2. — P. 856–864. — DOI 10.1182/blood-2007-05-088674.

181. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread / S. Mangiacavalli, A. Pompa, V. Ferretti [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2017. — Vol. 96. — No. 1. — P. 73–80. — DOI 10.1007/s00277-016-2847-z.

182. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma / L. Rasche, E. J. Angtuaco, T. L. Alpe [et al.] // *Blood*. — 2018. — Vol. 132. — No. 1. — P. 59–66. — DOI 10.1182/BLOOD-2018-04-842880.

183. The prognostic significance of [18F]FDG PET/CT in multiple myeloma according to novel interpretation criteria (IMPeTUs) / C. Sachpekidis, M. Merz, M. S. Raab [et al.] // *EJNMMI Research*. — 2021. — Vol. 11. — No. 1. — P. 1–12. — DOI 10.1186/S13550-021-00846-Y.

184. The Role of Methyltransferase NSD2 as a Potential Oncogene in Human Solid Tumors / R. Chen, Y. Chen, W. Zhao [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. — 2020. — Vol. 13. — P. 6837–6846. — DOI 10.2147/OTT.S259873.

185. The Role of the Bone Marrow Microenvironment in the Pathophysiology of Myeloma and Its Significance in the Development of More Effective Therapies / C. S. Mitsiades, D. W. McMillin, S. Klippel [et al.] // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. — 2007. — Vol. 21. — No. 6. — P. 1007–1034. — DOI 10.1016/j.hoc.2007.08.007.

186. The spatio-temporal evolution of multiple myeloma from baseline to relapse-refractory states / L. Rasche, C. Schinke, F. Maura [et al.] // *Nature Communications*. — 2022. — Vol. 13. — No. 1. — P. 4517. — DOI 10.1038/s41467-022-32145-y.

187. The t(4;14) Translocation in Myeloma Dysregulates Both FGFR3 and a Novel Gene, MMSET, Resulting in IgH/MMSET Hybrid Transcripts / M. Chesi, E. Nardini, R. S. C. Lim [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92. — No. 9. — P. 3025–3034. — DOI 10.1182/blood.v92.9.3025.421k53_3025_3034.

188. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants / H. Avet-Loiseau, R. Garand, L. Lodé [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — No. 4. — P. 1570–1571. — DOI 10.1182/blood-2002-08-2436.

189. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? / H. Avet-Loiseau, F. Malard, L. Campion [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — No. 6. — P. 2009–2011. — DOI 10.1182/blood-2010-07-295105.

190. Tumor load in patients with multiple myeloma: β_2 -microglobulin levels versus low-dose whole-body CT / V. Pfahler, M. D'Anastasi, H. Dürr [et al.] // *European Journal of Haematology*. — 2020. — Vol. 104. — No. 5. — P. 383–389. — DOI 10.1111/ejh.13356
191. Upfront stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma with del(17p) and t(4;14): a study from the CMWP-EBMT / N. Gagelmann, D. J. Eikema, L. C. de Wreede [et al.] // *Bone Marrow Transplantation* 2020 56:1. — 2020. — Vol. 56. — No. 1. — P. 210–217. — DOI 10.1038/s41409-020-01007-w.
192. Utilization of radiation therapy in multiple myeloma: trends and changes in practice / S. Ailawadhi, R. Frank, M. Ailawadhi [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2021. — Vol. 100. — No. 3. — P. 735–741. — DOI 10.1007/s00277-020-04371-1.
193. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in plasmacytoma / S. Paydas, S. Zorludemir, F. Baslamisli, I. Tuncer // *Leukemia and Lymphoma*. — 2002. — Vol. 43. — No. 1. — P. 139–143. — DOI 10.1080/10428190210203.
194. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial / S. K. Kumar, S. J. Harrison, M. Cavo [et al.] // *The Lancet. Oncology*. — 2020. — Vol. 21. — No. 12. — P. 1630–1642. — DOI 10.1016/S1470-2045(20)30525-8.
195. Venetoclax sensitivity in multiple myeloma is associated with B-cell gene expression / V. A. Gupta, B. G. Barwick, S. M. Matulis [et al.] // *Blood*. — 2021. — Vol. 137. — No. 26. — P. 3604–3615. — DOI 10.1182/blood.2020007899.
196. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group / J. Hillengass, L. A. Moulopoulos, S. Delorme [et al.] // *Blood Cancer Journal*. — 2017. — Vol. 7. — No. 8. — P. e599. — DOI 10.1038/bcj.2017.7.
197. WHSC1, a 90 kb SET Domain-Containing Gene, Expressed in Early Development and Homologous to a Drosophila Dymorphy Gene Maps in the Wolf-Hirschhorn Syndrome Critical Region and is Fused to IgH in t(1;14) Multiple Myeloma / I. Stec, T. J. Wright, G.-J. B. van Ommen [et al.] // *Human Molecular Genetics*. — 1998. — Vol. 7. — No. 7. — P. 1071–1082. — DOI 10.1093/hmg/7.7.1071.
198. Wirk B. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: The iceberg phenomenon / B. Wirk, J. R. Wingard, J. S. Moreb // *Bone Marrow Transplantation*. — 2013. — Vol. 48. — No. 1. — P. 10–18. — DOI 10.1038/bmt.2012.26.
199. Zhang C. Multiple functions of Maf in the regulation of cellular development and differentiation / C. Zhang, Z. M. Guo // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. — 2015. — Vol. 31. — No. 8. — P. 773–778. — DOI 10.1002/dmrr.2676.

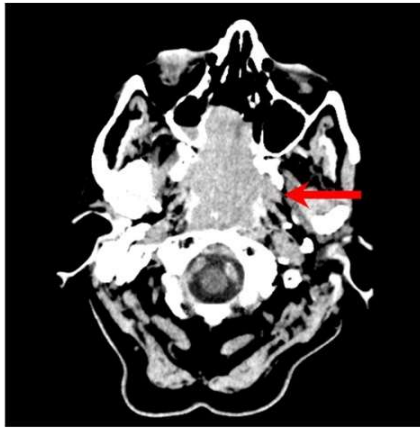
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Ответ на противоопухолевую терапию (IMWG, 2016 г.)

Таблица 33. Критерии оценки ответа на противоопухолевую терапию, утвержденные IMWG в 2016 г.

Строгий полный ответ	Полный ответ при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным ИГХ или проточной цитометрии
Полный ответ	Отсутствие моноклональной секреции в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме < 5 %. Плазмоцитомы отсутствуют.
Очень хороший частичный ответ	Парапротеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации или отмечается снижение уровня М-градиента в сыворотке на 90 % и более, М-градиент в моче — менее 100 мг/сут. Снижение разницы концентрации в «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90 % и более.
Частичный ответ	Концентрация парапротеина в сыворотке крови должна уменьшиться на 50 % и более, в моче — на 90 % и более, или абсолютное количество парапротеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Уменьшение разницы концентрации «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50 % и более. Уменьшение суммы произведений максимальных перпендикулярных размеров плазмоцитом на 50 % и более.
Стабилизация заболевания	Несоответствие параметров заболевания критериям ПО, ОХЧО, ЧО или прогрессии заболевания.
Прогрессия	Увеличение секреции парапротеина на 25 % и более от наименьшего уровня в сыворотке крови (абсолютное увеличение на 5 г/л и более), в моче — абсолютное увеличение на 200 мг/сут и более. Увеличение разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ на 100 мг/л. Увеличение доли плазматических клеток в костном мозге (10 % и более). Появление новых остеодеструкций или новых плазмоцитом. Увеличение суммы произведений максимальных перпендикулярных размеров старых плазмоцитом на 25 % и более.
Рецидив	Повторное выявление парапротеина в сыворотке крови или моче. Выявление в костном мозге более 5 % плазматических клеток. Наличие гиперкальциемии, новых остеодеструкций/плазмоцитом.

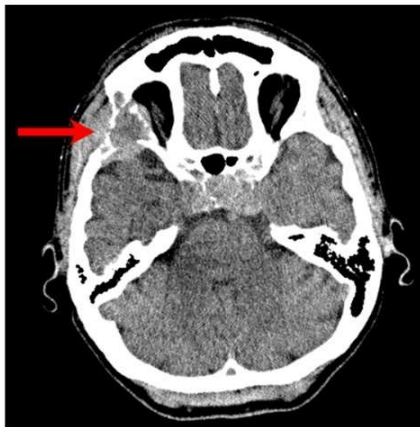
**Приложение 2. Примеры локализации костных плазмоцитом
в различных анатомических областях**



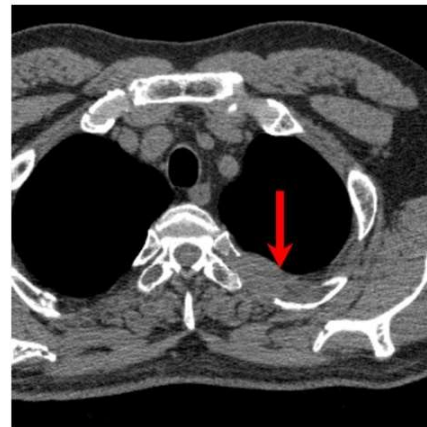
Костная плазмоцитома
клиновидной кости



Костная плазмоцитома
левой теменной кости



Костная плазмоцитома
правой скуловой кости



Костная плазмоцитома
3 ребра слева



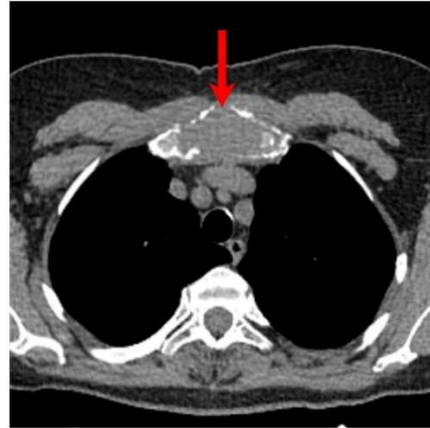
Костные плазмоцитомы грудных позвонков



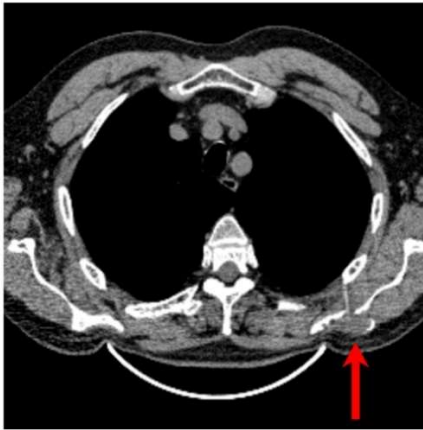
Рисунок 32. Костные плазмоцитомы черепа и грудной клетки.



Костная плазмоцитома
грудины



Костная плазмоцитома
грудины



Костная плазмоцитома ости
левой лопатки



Костная плазмоцитома диафиза
левой плечевой кости



Костная плазмоцитома
метадиафиза правой
бедренной кости



Костная плазмоцитома
левой малоберцовой кости

Рисунок 33. Костные плазмоцитомы грудной клетки и длинных трубчатых костей.



Костные плазмоцитомы крестца



Костные плазмоцитомы тел подвздошных костей



Крупные костные плазмоцитомы тазовых костей



Рисунок 34. Костные плазмоцитомы костей таза.