

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема

А.Б. Логинова, И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Цой, Е.Е. Звонков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анастасия Борисовна Логинова anastasiavinci@mail.ru

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – подтип лимфоплазмочитарной лимфомы, сочетающий субстрат данной лимфомы в костном мозге и секрецию моноклонального иммуноглобулина М в крови. Диагностика МВ является сложным процессом, что обусловлено как гетерогенностью опухолевых популяций, так и сходством с другими В-клеточными лимфомами. Клон опухолевых клеток при МВ обладает уникальными иммунофенотипическими характеристиками и представлен 2 aberrantными популяциями из 1 опухолевого клона: клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Обнаружить и охарактеризовать эти aberrantные популяции представляется возможным только с помощью метода многоцветной проточной цитометрии. Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга методом проточной цитометрии позволяет установить иммунофенотип опухолевых клеток, что играет ключевую роль при дифференциальной диагностике МВ с другими типами мелкоклеточных лимфом, а также при неинформативности других методов.

Для оценки глубины ответа на терапию применяются инструментальные и лабораторные методы, включая позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, для контроля размера и распространения опухолевой массы, иммунохимическое исследование для измерения секреции моноклонального иммуноглобулина М, молекулярное исследование костного мозга на наличие мутаций гена *MYD88*, а также иммунофенотипирование клеток костного мозга методом многоцветной проточной цитометрии. Возможности исследования минимальной остаточной болезни при МВ с помощью многоцветной проточной цитометрии активно развиваются и представляют большой интерес для клинической медицины.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, иммунофенотипирование, минимальная остаточная болезнь

Для цитирования: Логинова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е. и др. Современные возможности диагностики и контроля опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2025;20(2):104–14.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia

A.B. Loginova, I.V. Galtseva, A.E. Grachev, K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, Yu.A. Tsoy, E.E. Zvonkov

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anastasia Borisovna Loginova anastasiavinci@mail.ru

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a subtype of lymphoplasmacytic lymphoma that combines lymphoplasmacytic lymphoma substrate in the bone marrow and monoclonal immunoglobulin M secretion in the blood. WM diagnosis is a complex process, which is due to both the heterogeneity of tumor populations and similarity to other B-cell lymphomas. The WM tumor cell clone has unique immunophenotypic characteristics and is represented by two aberrant populations from one tumor clone: clonal B-lymphocytes and plasma cells. Detection and characterization of these two aberrant populations seems possible only using multicolor flow cytometry. Bone marrow cell immunophenotyping by flow cytometry establishes the tumor cell immunophenotype, which plays a key role in the differential diagnosis of WM from other types of small cell lymphomas, as well as when other methods are uninformative.

To assess the depth of therapy response, instrumental and laboratory methods are used, including positron emission tomography combined with computed tomography to monitor the size and spread of the tumor mass, immunochemical testing to measure the monoclonal immunoglobulin M secretion, molecular bone marrow research for the presence of *MYD88* gene mutations, as well as bone marrow cell immunophenotyping by multicolor flow cytometry. Currently, it is especially important to study the dynamics of minimal residual disease in WM using the capabilities of multicolor flow cytometry.

Keywords: Waldenström's macroglobulinemia, immunophenotyping, minimal residual disease

For citation: Loginova A.B., Galtseva I.V., Grachev A.E. et al. Modern possibilities for diagnosing and tumor clone monitoring, determined by multicolor flow cytometry, in Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):104–114. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-104-114>

Введение

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) М [1, 2]. МВ входит в группу лимфоплазмочитарных лимфом. По определению Всемирной организации здравоохранения, лимфоплазмочитарная лимфома — неоплазия, состоящая из малых В-лимфоцитов, плазмочитоидных лимфоцитов и плазматических клеток, которая обычно поражает костный мозг и нередко — лимфатические узлы и селезенку [1].

Подавляющее большинство (95 %) случаев лимфоплазмочитарных лимфом приходится на IgM-секретирующую МВ; в редких случаях (менее 5 %) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант [2].

Впервые МВ была описана в 1944 г. шведским врачом Я.Г. Вальденстромом, который представил клиническое наблюдение 3 пациентов: у 2 были носовые кровотечения, анемия, лимфаденопатия. При обследовании всех пациентов обнаружены снижение уровня фибриногена в крови, повышенное содержание лимфоцитов в костном мозге и повышенная вязкость сыворотки, обусловленная наличием макроглобулинов [3].

Заболеваемость МВ составляет 3–7 случаев на 1 млн населения и 2 % среди неходжкинских лимфом. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы: средний возраст заболевших составляет примерно ≥65 лет [1]. Популяционно-эпидемиологическая статистика в России не представлена. Заболеваемость МВ в США среди белого населения в среднем составляет 0,74 случая и более чем вдвое превосходит аналогичные показатели в других расовых и этнических группах. Отмечают гендерную разницу в распространенности заболевания: соотношение мужчин и женщин среди пациентов с МВ составляет 2:1 (0,51 против 0,25 на 100 тыс. соответственно). Подобное соотношение сохраняется во всех расовых категориях [4, 5].

Клиническое течение заболевания может варьировать от бессимптомного до тяжелого, сопровожда-

ющего гипервязкостью, органомегалией и цитопенией. В 20–25 % случаев морфологическая картина соответствует критериям МВ, но не имеет клинических проявлений. В таком случае устанавливают тлеющую форму заболевания. Кумулятивная вероятность прогрессирования тлеющей МВ до симптоматической формы МВ, амилоидоза или лимфомы составляет 65 %. Наличие еще одной формы МВ, IgM-моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ), также является риском развития симптоматической формы МВ, но с меньшей вероятностью — 18 % за 10 лет [6, 7].

Также известно о семейной предрасположенности к МВ: у 20 % пациентов есть родственники с МВ или другими В-клеточными лимфомами [8].

Клинические проявления

Клиническая картина МВ отличается разнообразием, обусловленным опухолевой инфильтрацией костного мозга и органов. Основными проявлениями являются: цитопения, органомегалия, секреция патологического парапротеина с синдромом гипервязкости и криоглобулинемии. Болезнь может сопровождаться аутоиммунными осложнениями, такими как холодовая агглютинация и нейропатия [9].

В отличие от IgM-типа, у пациентов с секрецией IgA, IgG реже встречаются синдром гипервязкости и нейропатия, но чаще поражаются лимфатические узлы, селезенка и экстранодальные участки [1].

При симптоматической форме заболевания у 80 % пациентов встречается анемия как результат замещения костного мозга опухолевыми клетками и угнетения эритропоэза [10]. В 15–30 % случаев подтверждается тромбоцитопения, ассоциированная с объемом опухолевой инфильтрации [11].

Гипервискозный синдром наблюдается в 20–30 % случаев и проявляется неврологическими симптомами (головная боль, головокружение), нарушениями зрения (венозные тромбозы сетчатки), кровоточивостью слизистых оболочек (вследствие коагулопатии) [12]. У половины пациентов встречается лимфаденопатия, у 20–30 % — гепатоспленомегалия [13].

К парапротеин-ассоциированным осложнениям относят криоглобулинемию, возникающую

у 10–20 % больных в виде васкулита с поражением кожи (пурпура, акроцианоз). Еще одним клиническим параметром, значительно ухудшающим качество жизни пациентов, является полинейропатия (20–25 % случаев), возникающая вследствие взаимодействия IgM с миелин-ассоциированным гликопротеином, что приводит к демиелинизации периферического нервного волокна [14]. Кроме того, грозным проявлением заболевания является синдром Бинга–Нила, характеризующийся специфическим поражением центральной нервной системы [15, 16].

В 3–5 % случаев подтверждается IgM-нефропатия, когда гломерулярные отложения IgM приводят к появлению нефротического синдрома. Примерно в 5–10 % случаев развивается AL-амилоидоз [17].

Факторы риска

Оценка факторов риска и стратификация пациентов на группы риска в дебюте заболевания выполняются согласно обновленной прогностической шкале Revised IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia). Чтобы стратифицировать пациентов на 5 прогностических групп и определить группу как очень низкого, так и очень высокого риска, каждому критерию присвоены баллы. К критериям относятся: возраст старше 65, но младше 75 лет – 1 балл, старше 75 лет – 2 балла; концентрация $\beta 2$ -микроглобулина >4 мг/л – 1 балл; уровень лактатдегидрогеназы >250 Ед/л – 1 балл; уровень альбумина <35 г/л – 1 балл (табл. 1).

Шкала позволяет оценить агрессивность течения заболевания, спрогнозировать продолжительность жизни и сориентировать врача о необходимости более интенсивной терапии пациентов группы высокого риска. У пациентов группы очень высокого риска смертность в течение 3 лет составляет 48 %, 5-летняя выживаемость – 36 %, а у пациентов группы очень низкого риска эти показатели равны 0 и 95 % соответственно [18].

Патогенез макроглобулинемии Вальденстрема

В основе патогенеза МВ лежит злокачественная трансформация В-лимфоцитов на этапе постгерминальной антигензависимой дифференцировки. Опухолевые клетки МВ возникают из наивных В-клеток, вышедших из герминативного центра, но не завершивших нормальную дифференцировку в В-клетки памяти и плазматические клетки во вторичных лимфоидных тканях, что объясняет лимфоплазмочитарную морфологию и иммунофенотипические особенности. Нарушение дифференцировки происходит после прекращения соматической гипермутации в герминативном центре (о чем свидетельствует наличие мутированных генов вариабельных областей Ig), но до переключения изотипа, вследствие чего опухолевые клетки секретируют только моноклональный IgM. Это отличает МВ от множественной миеломы, которая происходит из плазматических клеток, завершивших переключения изотипа, и от хронического лимфоцитарного лейкоза, который возникает из наивных В-клеток без соматической гипермутации [19].

Генетические изменения, характерные для макроглобулинемии Вальденстрема

Одним из ключевых генетических изменений при МВ является мутация гена *MYD88*, вызывающая замену лейцина на пролин в позиции 265 [20].

Эта мутация обнаруживается у 90–95 % пациентов с МВ. MYD88 воздействует на IRAK (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1) и тирозинкиназу Брутона, что играет важную роль в активации сигнального пути NF- κ B, который перекрестно воздействует на активацию JAK-STAT3-пути. Это способствует выживанию, пролиферации и устойчивости к апоптозу злокачественных В-клеток [9].

MYD88 L265P обнаруживается как в клональных В-клетках, так и в клональных плазматических клетках,

Таблица 1. Группы риска и выживаемость при макроглобулинемии Вальденстрема

Table 1. Risk groups and survival in Waldenström's macroglobulinemia

Группа риска Risk group	Баллы Points	Смертность за 3 года, % Mortality over 3 years, %	5-летняя общая выживаемость, % 5-year overall survival, %	10-летняя общая выживаемость, % 10-year overall survival, %
Очень низкий Very low	0	0	95	84
Низкий Low	1	10	86	59
Средний Intermediate	2	14	78	37
Высокий High	3	38	47	19
Очень высокий Very high	4–5	48	36	9

что подтверждает их общее происхождение из одного клона [21].

Мутация в гене *CXCR4* (хемокиновый рецептор типа 4) связана с миграцией и адгезией опухолевых клеток, что может обеспечивать их устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб), и встречается при МВ в 30–40 % случаев [9]. Комбинация мутаций генов *MYD88* и *CXCR4* приводит к генотипам *MYD88* (L265P) с *CXCR4* дикого типа; *MYD88* без *CXCR4*; *MYD88* дикого типа и *CXCR4* дикого типа; *MYD88* (L265P) и *CXCR4* (*WHI*), которые ассоциированы с разной скоростью достижения ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ибрутиниб и занубрутиниб).

По данным исследования S.P. Treon и соавт., показатели общей выживаемости пациентов с геном *MYD88* дикого типа хуже, чем пациентов с мутацией L265P: 4,7 и 10 лет соответственно [9].

Также у пациентов с геном дикого типа частота достижения очень хорошего частичного и полного ответов на терапию ингибиторами тирозинкиназ ниже (28 %), чем у пациентов с мутациями (90 %) [22].

У пациентов с МВ с геном *MYD88* дикого типа наблюдалось особое клиническое течение, характеризующееся меньшей инфильтрацией костного мозга и более частым внекостным поражением по сравнению с пациентами с мутированным геном *MYD88* [23].

Мутация L265P гена *MYD88* обнаруживается у 60 % пациентов с IgM-МГНЗ и является независимым прогностическим фактором прогрессирования МВ [24]. M. Varettoni и соавт. пришли к выводу, что риск прогрессирования заболевания у пациентов с IgM-МГНЗ с *MYD88* (L265P) значительно выше, чем у пациентов с *MYD88* дикого типа. Также обнаружена взаимосвязь между наличием мутации *MYD88* (L265P) и более тяжелым течением заболевания на момент постановки диагноза, которое проявлялось более высоким уровнем IgM, более выраженным подавлением поликлональных фракций IgG и IgA и более высокой частотой протеинурии по типу Бенс-Джонса. Результаты этих наблюдений позволяют предположить, что *MYD88* (L265P) является генетическим нарушением, связанным с прогрессированием заболевания. Авторы предлагают рассмотреть существование 2 подтипов IgM-МГНЗ: 1-й подтип с мутацией *MYD88* (L265P) чаще трансформируется в МВ, а 2-й подтип без мутации *MYD88* (L265P) характеризуется индолентным течением [25].

По данным ряда исследований, мутации гена *TP53* наблюдаются при МВ приблизительно в 7–25 % случаев. В случаях с мутантным типом *TP53* наблюдались более низкие частота полного и очень хорошего частичного ответов, выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами с геном *TP53* дикого типа [12, 26].

По данным исследования S.P. Treon и соавт., у 17 % пациентов выявляется мутация гена *ARID1A*, который относится к семейству белков SWI-SNF и способствует

перемещению нуклеосом для регуляции транскрипции, репарации ДНК, рекомбинации и сегрегации хромосом. У пациентов с мутациями *ARID1A* и *MYD88* (L265P) заболевание протекало более агрессивно, чем у пациентов без мутаций *ARID1A* [9].

Клинико-лабораторные критерии диагноза макроглобулинемии Вальденстрема

Диагноз устанавливается на основании клинической картины (гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, спленомегалия, нейропатия), а также данных исследований (иммунохимическое исследование сыворотки крови, морфологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга, молекулярно-генетическое исследование) (табл. 2).

Морфологическая картина представлена мелкими В-лимфоцитами, имеющими различную степень созревания: малыми лимфоцитами, плазмцитоподобными лимфоцитами и плазматическими клетками. В работе L. Arcaïni и соавт. выполнено обследование 122 пациентов с МВ и 98 пациентов с лимфомой маргинальной зоны селезенки. При гистологическом исследовании костного мозга при МВ чаще наблюдалась интерстициальная инфильтрация костного мозга, в то время как при лимфоме маргинальной зоны селезенки — синусоидальная и нодулярная инфильтрация [27].

Поскольку лимфоплазмочитарная лимфома поражает лимфатические узлы или другие экстрамедуллярные органы, для установления диагноза МВ необходимо наличие субстрата в костном мозге, подтвержденного не только морфологическим методом, но и данными иммунофенотипического или иммуногистохимического исследования трепанобиоптата, позволяющими выявить экспрессию антигенов CD19, CD20, CD22 и CD79a на популяции клеток с лимфоцитарной дифференцировкой, а также экспрессию антигена CD38 на популяции клеток с плазмочитарной дифференцировкой.

Выявление моноклонального IgM в крови и моче методом иммунофиксации независимо от его величины — один из основных диагностических критериев МВ. Также необходимо определение соотношения белковых фракций методом электрофореза в крови и моче [2, 28].

Отличительной характеристикой МВ является выявление мутации *MYD88* (L265P). Эта мутация отсутствует или редко экспрессируется у пациентов с другими типами В-клеточных лимфом, которые имеют много общих клинических и патологических особенностей с МВ, таких как лимфома маргинальной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественная миелома, секретирующая IgM [23].

Важным аспектом для определения группы риска, а следовательно, и подбора терапии являются наличие экстрамедуллярных очагов, распространенность

Таблица 2. Критерии установления диагноза макроглобулинемии Вальденстрема на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения [1]

Table 2. Criteria for Waldenstrom's macroglobulinemia diagnosing based on World Health Organization guidelines [1]

Исследование Study	Критерии Criteria
Клиническая симптоматика Clinical symptoms	Гипервискозный синдром, анемия, В-симптомы, лимфаденопатия, спленомегалия, нейропатия Hyperviscosity syndrome, anemia, B-symptoms, lymphadenopathy, splenomegaly, neuropathy
Морфологическое исследование аспирата костного мозга Morphological examination of bone marrow aspirate	Инфильтрация костного мозга >10 % малыми лимфоцитами с плазмцитоидной и/или плазмцитарной дифференцировкой Bone marrow infiltration >10 % with small lymphocytes with plasmacytoid and/or plasmacytic differentiation
Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга Histological and immunohistochemical studies of bone marrow trephine biopsy	
Иммунохимическое исследование сыворотки крови Immunochemical testing of blood serum	Секреция моноклонального IgM Monoclonal IgM secretion
Молекулярное исследование Molecular study	MYD88 L265P (у 90–95 % пациентов) MYD88 L265P (in 90–95 % of patients)
Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга методом проточной цитометрии Bone marrow cell immunophenotyping by flow cytometry	IgM ⁺ , CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD25 ⁺ , CD10 ⁻ , CD23 ⁻ , CD103 ⁻ , CD138 ^{+/-}

Примечание. Ig — иммуноглобулин.

Note. Ig — immunoglobulin.

лимфаденопатии. Информация о наличии органомегалии, метаболической активности опухоли играет роль при дифференциации МВ от других лимфом. Применяются следующие инструментальные методы диагностики: для визуализации метаболически активных опухолевых очагов выполняется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой; для поиска экстрамедуллярных очагов, определения распространенности лимфаденопатии, размеров печени и селезенки, уточнения возможного специфического поражения выполняется компьютерная томография (КТ)/ультразвуковое исследование органов брюшной полости; для оценки состояния легочной ткани, лимфатических узлов средостения — КТ органов

грудной клетки. Для уточнения возможного специфического поражения выполняется рентгенография или КТ костей скелета [2, 29].

Уникальность заболевания заключается в инфильтрации 2 опухолевыми популяциями из 1 опухолевого клона клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Обнаружить и охарактеризовать эти 2 aberrantные популяции стало возможным только с помощью метода иммунофенотипирования и проточной цитометрии [30].

Опухолевые В-клетки при МВ демонстрируют постгерминальный фенотип с признаками активации и экспрессируют пан-В-клеточные маркеры, характерные для всех В-клеточных лимфом: антигены CD19, CD20, CD22 (сниженная экспрессия по сравнению с нормой); моноклональный sIgM, рестрикция по внутриклеточным легким цепям Ig (нормальное соотношение κ/λ составляет 0,26–1,65). Активационные маркеры также часто экспрессируются: CD25 (рецептор интерлейкина 2) — гомогенная экспрессия, отличающая МВ от нормальных В-клеток; CD27 (маркер памяти) — гетерогенная экспрессия (от отрицательной до яркой). МВ характеризуется отрицательной экспрессией маркеров CD5, CD10, что отличает ее от хронического лимфоцитарного лейкоза и мантийноклеточной лимфомы; CD103, CD11c, которые положительны при волосатоклеточном лейкозе, при МВ не экспрессируются. Отсутствие экспрессии CD305 (LAIR1) отличает МВ от лимфомы маргинальной зоны, когда антиген часто экспрессируется [21, 31].

Опухолевые В-клетки чаще имеют следующий иммунофенотип: CD19⁺, CD22^{low+}, CD20⁺, CD79b⁺, IgM⁺, CD25⁺, CD200^{+/-}, CD27^{+/-}, CD5⁻, CD10⁻, CD11c⁻, CD103⁻, CD23⁻, CD305⁻ [21].

Плазматические клетки при МВ по иммунофенотипу похожи на нормальные плазматические клетки. Их иммунофенотип характеризуется наличием следующих антигенов: CD38⁺, CD138⁺, CD27⁺, CD45⁺, CD81⁺, CD19⁺. Плазматические клетки экспрессируют цитоплазматический IgM и тот же тип легких цепей Ig, что и у опухолевых В-клеток [21].

В работе А. Gascue и соавт. выполнено сравнение нормальных В-клеток и плазматических клеток с опухолевыми клетками МВ. Нормальные наивные В-клетки экспрессировали CD38^{low}, IgM⁺, IgD⁺, CD27⁻, в то время как опухолевые клетки МВ отличались экспрессией CD38^{+/-}, IgM⁺, IgD⁻, CD27^{+/-}. Иммунофенотип герминальных В-клеток отличало наличие антигенов CD10⁺, CD38⁺⁺, BCL6⁺. При МВ В-клетки характеризовались частичной экспрессией CD38 при отсутствии CD10 (CD10⁻, CD38^{+/-}), отсутствием CD138, наличием CD19, что указывает на незавершенную дифференцировку [21].

Сложность иммунофенотипической диагностики МВ обусловлена несколькими факторами: гетерогенностью опухолевой популяции (включает малые В-лимфоциты, плазмцитоидные лимфоциты и плазматические

клетки), схожестью с другими В-клеточными лимфомами.

Сходства опухолевых В-клеток МВ и лимфомы маргинальной зоны: CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺. Различия: плотность экспрессии sIgM и CD22⁺ на мембране больше при МВ, чем при лимфоме маргинальной зоны; при МВ — CD25⁺, а при лимфоме маргинальной зоны — экспрессия только в 50 % случаев; при МВ — CD305⁻, а при лимфоме маргинальной зоны — CD305⁺ [32].

Различия опухолевых плазматических клеток при МВ и множественной миеломе: при МВ — CD19⁺, CD56⁻, CD117⁻, CD20⁺, а при множественной миеломе — CD19⁻, CD56⁺, CD117⁺, CD20^{+/-} [21].

Различия опухолевых В-клеток при МВ и хроническом лимфоцитарном лейкозе: при МВ — CD5⁻/CD23⁻ (хотя в 20 % случаев может быть слабая экспрессия), а при хроническом лимфоцитарном лейкозе — CD5⁺, CD23⁺ [33].

Оценка противоопухолевого ответа

Критерии противоопухолевого ответа основаны на регрессии клинической симптоматики заболевания, снижении концентрации моноклонального IgM в сыворотке крови (табл. 3).

Для оценки глубины ремиссии при МВ применяются морфологические методы, инструментальные методы (ПЭТ/КТ), иммунохимическое исследование, молекулярное исследование клеток костного мозга.

Динамика снижения секреции Ig определяется методом иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи.

Контрольное выполнение ПЭТ/КТ помогает отследить динамику экстрамедуллярных поражений.

В проспективном исследовании М. Ferrante и соавт. оценивалась значимость мутационного статуса MYD88 как предиктивного фактора при МВ. У 58 пациентов с МВ взяты образцы костного мозга, периферической крови и плазмы до и после проведения терапии 1-й линии: 31 пациент получил терапию бендамустином + ритуксимабом (BR); 23 — ритуксимабом, циклофосфамидом и дексаметазоном (RCD); 5 — монотерапию ритуксимабом (3 пациента), циклофосфамидом (1 пациент) или ибрутинибом (1 пациент). Минимальная остаточная болезнь (МОБ) определялась с помощью капельной цифровой полимеразной цепной реакции. В дебюте заболевания мутация MYD88 (L265P) выявлялась у 94 % пациентов в костном мозге, у 80 % — в периферической крови, у 90 % — в образцах циркулирующей ДНК. После проведенной терапии МОБ-отрицательный статус (отсутствие мутации MYD88) достигнут у 30 % пациентов в костном мозге, у 89 % — в периферической крови, у 54 % — по результатам исследования циркулирующей ДНК. Установлено, что у пациентов с МОБ-положительным статусом медиана уменьшения опухолевой нагрузки MYD88 (L265P) составила около 2 логарифмов в костном мозге и около 1 логарифма среди циркулирующей ДНК

Таблица 3. Критерии ответа на терапию на основании клинических рекомендаций [2]

Table 3. Therapy response criteria based on clinical guidelines [2]

Ответ Response	Критерии Criteria
Полный ответ Complete response	Отсутствие сывороточного PIgM при иммунофиксации; нормальный уровень IgM в сыворотке; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; морфологически нормальные аспирация и трепанобиоптат костного мозга No serum PIgM in immunofixation; normal serum IgM level; no lymphadenopathy or splenomegaly; morphologically normal bone marrow aspiration and trephine biopsy
Очень хороший частичный ответ Very good partial response	↓ PIgM в сыворотке ≥90 %; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥90 %; no lymphadenopathy and splenomegaly; no new symptoms of active disease
Частичный ответ Partial response	↓ PIgM в сыворотке ≥50, но <90 %; отсутствие лимфаденопатии и спленомегалии; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥50 but <90 %; no lymphadenopathy or splenomegaly; no new symptoms of active disease
Минимальный ответ Minimal response	↓ PIgM в сыворотке ≥25, но <50 %; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM ≥25 but <50 %; no new symptoms of active disease
Стабилизация Stabilization	↓ PIgM в сыворотке <25 %; отсутствие прогрессирования экстрамедуллярных очагов; отсутствие новых признаков или симптомов активного заболевания ↓ serum PIgM <25 %; no progression of extramedullary lesions; no new symptoms of active disease
Прогрессирование Progression	↑ PIgM в сыворотке ≥25 %; прогрессирование клинических признаков, связанных с заболеванием ↑ serum PIgM ≥25 %; progression of disease-related clinical symptoms

Примечание. PIgM — патологический иммуноглобулин М.

Note. PIgM — pathological immunoglobulin M.

и в образцах периферической крови. У пациентов с МОБ-отрицательным статусом 3-летняя ВБП составила 73 %, в то время как у пациентов с МОБ-положительным статусом — 40 %. Авторы также сопоставили данные с результатами многоцветной проточной цитометрии (МПЦ) и пришли к аналогичным выводам.

При исследовании методом 8-цветной МПЦ 27 % пациентов достигли МОБ-отрицательного статуса в костном мозге и 69 % — в периферической крови [34].

Говоря об ограничениях текущих методов оценки ответа на терапию при МВ, А. Gascue и соавт. подчеркивают необходимость внедрения в практику более точных подходов, особенно с учетом современных методов лечения [21].

В исследовании J. Gustine и соавт. показано, что при полном исчезновении клональных В-клеток после иммунотерапии ритуксимабом в костном мозге остаются клональные плазматические клетки, сохраняющие мутацию *MYD88* (L265P) и секретирующие парапротеин [35].

В исследовании F.H. Barakat и соавт. доказано, что опухолевые клетки сохранялись у 39 из 41 пациента при повторных исследованиях костного мозга, а в 10 случаях обнаружена персистенция плазматических клеток в костном мозге, несмотря на отсутствие опухолевых В-клеток, которые определялись в нем на протяжении 1–50 мес. Следовательно, такие пациенты нуждаются в мониторинге опухолевых клеток и, вероятно, коррекции терапии [36].

Многоцветная проточная цитометрия может стать ключевым методом для более точного определения ответа на лечение с помощью анализа В-клеток и плазматических клеток. Таким образом, сочетание методов молекулярного анализа мутации в гене *MYD88*, проточной цитометрии для выявления клональных В-клеток и плазматических клеток, а не только концентрация

моноклонального IgM в сыворотке крови, позволит более точно оценивать эффективность лечения и модифицировать терапию пациентов с МВ [37].

Для мониторинга опухолевого клона, состоящего из 2 aberrантных популяций, оптимальными являются методы иммунофенотипирования и МПЦ, позволяющие определить двухкомпонентную МОБ (табл. 4) [12].

Минимальная остаточная болезнь — популяция опухолевых клеток, персистирующих в костном мозге после проведенной терапии, которые могут вызвать развитие рецидива после достижения клинко-гематологической ремиссии заболевания. Эти клетки не выявляются цитологическим методом, но могут быть обнаружены чувствительными методами, такими как полимеразная цепная реакция и МПЦ [38].

В гематологии МОБ играет ключевую роль в прогнозировании течения заболевания, оценке эффективности терапии и разработке индивидуальных подходов к лечению. Наличие МОБ после индукции/консолидации лечения связано с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости [39]. В НМИЦ гематологии проводятся работы, посвященные исследованию МОБ при острых лейкозах, множественной миеломе, доказана эффективность мониторинга МОБ методом МПЦ как суррогатного маркера выживаемости [40, 41]. В терапии острых лейкозов у детей также доказана необходимость мониторинга МОБ. В исследовании E. Björklund и соавт. доказано, что при острых лимфобластных лейкозах у детей уровень МОБ $>10^{-4}$ после индукционной терапии является неблагоприятным

Таблица 4. Методы оценки глубины ответа на терапию [12]

Table 4. Methods for assessing the depth of therapy response [12]

Метод Method	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией/ультразвуковое исследование/компьютерная томография/магнитно-резонансная томография Positron emission tomography combined with computed tomography/ultrasound/computed tomography/magnetic resonance imaging	Сканирование всех областей тела Scanning of all body areas	Субъективность; низкая чувствительность Subjectivity; low sensitivity
Иммунохимический Immunohistochemical	Быстрота выполнения Fast examination	Не отражает динамику опухолевого клона в костном мозге Does not reflect tumor clone dynamics in bone marrow
Исследование <i>MYD88</i> методом полимеразной цепной реакции <i>MYD88</i> detection by polymerase chain reaction	Чувствительность 10^{-5} ; стандартизованность Sensitivity 10^{-5} ; standardization	Трудоемкий; затратный по времени Labor-intensive; time-intensive
Иммунофенотипирование (многоцветная проточная цитометрия) Immunophenotyping (multicolor flow cytometry)	2 aberrантные популяции 1 опухолевого клона; чувствительность $10^{-4}...10^{-5}$; высокая скорость выполнения 2 aberrant populations of 1 tumor clone; sensitivity $10^{-4}...10^{-5}$; fast examination	Не стандартизован; требует высокой компетенции Not standardized; requires high competence

прогностическим фактором и связан с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости [42]. При ОМЛ уровень МОБ $>10^{-3}$ после 1-го курса химиотерапии ассоциируется с более низкой безрецидивной выживаемостью [38]. Мониторинг МОБ позволяет оценить ответ на терапию и адаптировать лечение. При множественной миеломе достижение отрицательного статуса МОБ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток связано с увеличением общей выживаемости [43].

В последнее время появляются работы, посвященные оценке риска прогрессирования и выживаемости при МВ с помощью МПЦ.

Ценные результаты в этой области представлены в работе И.В. Гальцевой и соавт., где на основании собственного опыта с помощью использования усовершенствованной методики определения популяций аберрантных В-клеток и плазматических клеток методом иммунофенотипирования 10-цветной проточной цитометрии описаны особенности аберрантных популяций при МВ методом МПЦ, что позволяет диагностировать заболевание на основе уникального иммунофенотипического профиля с помощью антигенов CD138, CD38, CD19, CD45, CD20, CD22, CD27 на мембране клеток и свободных легких цепей κ , λ и IgM в цитоплазме и, учитывая эти иммунофенотипические особенности опухолевых клеток, выполнять мониторинг аберрантных В-клеток и плазматических клеток [44].

Существуют единичные зарубежные работы, посвященные оценке глубины ремиссии с помощью метода проточной цитометрии. Значимость мониторинга МОБ подтверждена в работе R. De Tute и соавт., где показано, что у 45,3 % пациентов с МОБ-положительным статусом после индукции ремиссии были худшие результаты выживаемости: 3-летняя ВБП составила 69 %, а у пациентов с МОБ-отрицательным статусом — 100 %. Авторы пришли к выводу, что мониторинг остаточных В-клеток может быть лучшим предиктором ответа на терапию, чем только контроль изменения секреции моноклонального IgM [45].

Группа испанских авторов под руководством R. García-Sanz изучила МОБ при МВ у 42 пациентов. Оценивали количество только аномальных В-клеток, но не учитывали число аномальных плазматических клеток методом 4-цветной проточной цитометрии. Среднее количество аномальных В-клеток в костном мозге до начала терапии составило $17,8 \pm 12,1$ %, после терапии снизилось до $5,4 \pm 0,7$ %. Авторы обнаружили связь между МОБ-статусом, длительностью ответа и ВБП. Медиана ВБП у пациентов группы с МОБ-отрицательным статусом составила 51 мес, в то время как в группе с МОБ-положительным статусом — 13 мес. Трехлетняя ВБП пациентов с МОБ-отрицательным статусом составила 90 %, а с МОБ-положительным — 10 % [46].

В исследовании W. Xiong и соавт. оценивалась общая популяция, состоящая из резидуальных аберрант-

ных В-клеток и плазматических клеток, методом 8-цветной проточной цитометрии. В исследование включены 108 пациентов, которые были разделены на группы с помощью системы стадирования IPSSWM: 15 пациентов (13,9 %) были отнесены к группе низкого риска, 40 (37,0 %) — среднего риска, 35 (32,4 %) — высокого риска. Результаты исследования подтвердили связь между уровнем МОБ и прогнозом заболевания: 6-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с МОБ-положительным статусом составила 20 %, с МОБ-отрицательным — 60 % [47].

Далее рассмотрены варианты программной терапии МВ.

Терапия

Можно выделить следующие подходы к лечению МВ на основе анти-CD20 моноклонального антитела (ритуксимаб), алкилирующих средств (бендамустин, циклофосфамид), ингибиторов протеасом (бортезомиб) [2]. По данным исследований, наибольшую эффективность в достижении МОБ-отрицательного статуса демонстрируют комбинации на основе ритуксимаба: BR (бендамустин + ритуксимаб) и RCD (ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон) [47, 48]. Активно применяются ингибиторы тирозинкиназы Брутона: ибрутиниб, занубрутиниб, акалабрутиниб.

У молодых пациентов и больных групп высокого риска выбираются более интенсивные схемы: R-EPOCH (ритуксимаб + этопозид + доксорубин + винкристин + циклофосфамид + преднизолон); R-BAC (ритуксимаб + бендамустин + цитарабин) в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы Брутона с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [2].

Для пожилых пациентов (>65 лет) вариантом лечения является программа RBVd (ритуксимаб + бендамустин + бортезомиб + дексаметазон). При IgM-ассоциированной нейропатии необходимо избегать нейротоксичных препаратов (бортезомиб, винкристин), применяются щадящие схемы (RCD, BR) [46]. Подтверждено, что добавление к терапии ингибитора CD38 (даратумумаб) демонстрирует терапевтическую эффективность [49].

Терапия CAR-T-клетками показала хорошие результаты в лечении В-клеточных злокачественных опухолей, однако при МВ применение CAR-T-клеток ограничено. В статье M.L. Palomba и соавт. представлены предварительные результаты I фазы клинического исследования, посвященного применению CAR-T-клеточной терапии у пациентов с МВ. Небольшая группа пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой МВ получила аутологичные CAR-T-клетки. У части пациентов наблюдался клинический ответ [50].

Заключение

Диагностика МВ является сложным процессом, что обусловлено как гетерогенностью опухолевых

популяций, так и сходством с другими В-клеточными лимфомами.

Стандартным методом оценки глубины ответа на терапию при МВ на сегодняшний день являются иммунохимическое исследование, ПЭТ/КТ, молекулярная оценка *MYD88* (L265P). Однако клон опухолевых клеток при МВ отличается уникальными иммунофенотипическими характеристиками и представлен 2 aberrantными популяциями из 1 опухолевого клона: клональными В-лимфоцитами и плазматическими клетками. В связи с этим МПЦ приобретает особое значение в диагностике и мони-

торинге МОБ при МВ. Данный метод позволяет определять одновременно несколько популяций клеток по множеству параметров и охарактеризовать каждую из них, что обеспечивает мониторинг нескольких aberrantных популяций, включая количественный подсчет. Таким образом, МПЦ помогает оценивать эффективность проводимого лечения, прогнозировать риск рецидива и корректировать терапию. Следует подчеркнуть, что применение МПЦ требует отработанной методики и высокого профессионализма специалистов лаборатории, особенно для мониторинга МОБ.

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

1. World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 5th edn. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2022. 585 p.
2. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия). Макроглобулинемия Вальденстрема (C88.0). Clinical guidelines of the Russian Federation 2024 (Russia). Waldenström's macroglobulinemia (C88.0). (In Russ.).
3. Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944;117(3-4):216–47. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1944.tb03955.x
4. McMaster M.L. The epidemiology of Waldenström macroglobulinemia. *Semin Hematol* 2023;60(2):65–72. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.008
5. Castillo J.J., Olszewski A.J., Cronin A.M. et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 2014;123(25):3999–4000. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574871
6. Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):110–5. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082
7. Kumar S.K., Callander N.S., Adekola K. et al. Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1D):e240001. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0001
8. Kapoor P., Paludo J., Ansell S.M. Waldenström macroglobulinemia: familial predisposition and the role of genomics in prognosis and treatment selection. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(3):16. DOI: 10.1007/s11864-016-0391-7
9. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710
10. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWW-7 consensus. *Blood* 2014;124(9):1404–11. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565135
11. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021;96(2):258–69. DOI: 10.1002/ajh.26082
12. Грачев А.Е., Звонков Е.Е. Протокол диагностики и интенсивного лечения больных макроглобулинемией Вальденстрема. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. 2024. С. 174–175. Grachev A.E., Zvonkov E.E. Protocol for diagnosis and intensive treatment of Waldenström's macroglobulinemia patients. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed.: E.N. Parovichnikova. 2024. Pp. 174–175. (In Russ.).
13. Castillo J.J., Olszewski A.J., Kanan S. et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol* 2018;180(2):195–205. DOI: 10.1111/bjh.15021
14. Tedeschi A., Benevolo G., Varettoni M. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118(2):434–43. DOI: 10.1002/cncr.26303
15. Kapoor P., Ansell S.M., Fonseca R. et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1257–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5763
16. Palladini G., Milani P., Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136(23):2620–7. DOI: 10.1182/blood.2020006913
17. Fintelmann F., Forghani R., Schaefer P.W. et al. Bing–Neel syndrome revisited. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):104–6. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.028
18. Kastritis E., Morel P., Duhamel A. et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33(11):2654–61. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y
19. Sahota S.S., Forconi F., Ottensmeier C.H. et al. Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *Blood* 2002;100(4):1505–7. DOI: 10.1182/blood.V100.4.1505.h81602001505_1505_1507
20. Yu X., Li W., Deng Q. et al. MYD88 L265P mutation in lymphoid malignancies. *Cancer Res* 2018;78(10):2457–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0215
21. Gascue A., Merino J., Paiva B. Flow cytometry. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(5):765–75. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.05.004
22. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372(15):1430–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548
23. Varettoni M., Zibellini S., Defrancesco I. et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2017;102(12):2077–85. DOI: 10.3324/haematol.2017.172718
24. Zanwar S., Le-Rademacher J., Durot E. et al. Simplified risk stratification model for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2024;42(21):2527–36. DOI: 10.1200/JCO.23.02066

25. Varettoni M., Arcaini L., Zibellini S. et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121(13):2522–8. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457101
26. Tam C.S., Opat S., D'Sa S. et al. Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib with ibrutinib for patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2024;8(7):1639–50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010906
27. Arcaini L., Varettoni M., Boveri E. et al. Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):103–5. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.020
28. Kapoor P., Paludo J., Vallumsetla N., Greipp P.R. Waldenström macroglobulinemia: what a hematologist needs to know. *Blood Rev* 2015;29(5):301–19. DOI: 10.1016/j.blre.2015.03.001
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. Version 1.2025.
30. Paiva B., Montes M.C., García-Sanz R. et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM-MGUS and Waldenström's macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia* 2014;28(1):166–73. DOI: 10.1038/leu.2013.124
31. Ocio E.M., Hernández J.M., Mateo G. et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenström's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005;5(4):241–5. DOI: 10.3816/clm.2005.n.007
32. Thieblemont C., Felman P., Callet-Bauchu E. et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 2003;4(2):95–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)00981-1
33. Morice W.G., Chen D., Kurtin P.J. et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 2009;22(6):807–16. DOI: 10.1038/modpathol.2009.37
34. Ferrante M., Drandi D., Zibellini S. et al. Prospective evaluation of minimal residual disease in Waldenström macroglobulinemia across different tissues and treatments: results of the "BIO-WM" trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 2023;142(Suppl 1):1621. DOI: 10.1182/blood-2023-181731
35. Gustine J., Meid K., Xu L. et al. To select or not to select? The role of B-cell selection in determining the MYD88 mutation status in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;176(5):822–4. DOI: 10.1111/bjh.13996
36. Barakat F.H., Medeiros L.J., Wei E.X. et al. Residual monocytic plasma cells in patients with Waldenström macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011;135(3):365–73. DOI: 10.1309/AJCP15YFULCZH2VH
37. Alcoceba M., García-Álvarez M., Medina A. et al. MYD88 mutations: transforming the landscape of IgM monoclonal gammopathies. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5570. DOI: 10.3390/ijms23105570
38. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. Определение минимальной измеримой остаточной болезни у взрослых больных острыми лейкозами. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):460–72. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
39. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Detection of measurable residual disease in adults with acute leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):460–72. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472
40. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S. et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498
41. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М. и др. Технические аспекты определения минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология* 2021;14(4):503–12. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
42. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov N.M. et al. Technical aspects of minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in acute myeloid leukemia patients. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2021;14(4):503–12. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-503-512
43. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н. и др. Мониторинг минимальной остаточной болезни и В-клеточных субпопуляций у больных острым В-лимфобластным лейкозом, леченных по протоколу «ОЛЛ-2016». *Гематология и трансфузиология* 2021;66(2):192–205. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
44. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. et al. Minimal residual disease and b-cell subpopulation monitoring in acute b-lymphoblastic leukaemia patients treated on RALL-2016 protocol. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2021;66(2):192–205. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-2-192-205
45. Björklund E., Mazur J., Söderhäll S., Porwit-MacDonald A. Flow cytometric follow-up of minimal residual disease in bone marrow gives prognostic information in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2003;17(1):138–48. DOI: 10.1038/sj.leu.2402736
46. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
47. Гальцева И.В., Цой Ю.А., Грачев А.Е. и др. Использование многоцветной проточной цитометрии для диагностики макроглобулинемии Вальденстрема. *Онкогематология* 2025;20(1):128–38. DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
48. Galtseva I.V., Tsoi Yu.A., Grachev A.E. et al. Multicolor flow cytometry in the diagnosis of Waldenström macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1):128–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2025-20-1-128-138
49. De Tute R., Rawstron A., D'Sa S. et al. Minimal residual disease (MRD) in Waldenström macroglobulinemia (WM): impact on survival outcomes with rituximab-based therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19(10):e310–1. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.510
50. García-Sanz R., Ocio E.M., Caballero A. et al. Post-treatment bone marrow residual disease >5 % by flow cytometry is highly predictive of short progression-free and overall survival in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):168–71. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.040
51. Xiong W., Wang Z., Wang T. et al. Minimal residual disease status improved the response evaluation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Front Immunol* 2023;14:1171539. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1171539
52. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4677
53. Paulus A., Manna A., Akhtar S. et al. Targeting CD38 with daratumumab is lethal to Waldenström macroglobulinemia cells. *Br J Haematol* 2018;183(2):196–211. DOI: 10.1111/bjh.15515
54. Palomba M.L., Qualls D., Monette S. et al. CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in Waldenström macroglobulinemia: a preclinical model and initial clinical experience. *J Immunother Cancer* 2022;10(2):e004128. DOI: 10.1136/jitc-2021-004128

Вклад авторов

А.Б. Логинова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

И.В. Гальцева, А.Е. Грачев, Е.Е. Звонков: разработка дизайна исследования;

К.А. Никифорова, Н.М. Капранов, Ю.А. Цой: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.B. Loginova: research design development, article writing;

I.V. Galtseva, A.E. Grachev, E.E. Zvonkov: research design development;

K.A. Nikiforova, N.M. Kapranov, Yu.A. Tsoy: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Логинова / A.B. Loginova: <https://orcid.org/0000-0003-2876-4566>

И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

А.Е. Грачев / A.E. Grachev: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>

Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.