

ТРУДНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В.В. Байков

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

В течение 1999—2006 гг. в нашей лаборатории исследовано около 350 трепанобиоптатов больных множественной миеломой (ММ) и пациентов с подозрением на ММ. Наличие опухоли подтверждено морфологически у 148 больных. У трети больных миеломные клетки по результатам обзорных исследований составляли менее 30%, а у 7% — менее 10% всех миелокариоцитов. У этих больных диагноз ММ был поставлен при иммуногистохимическом исследовании. Выявление CD138 и легких цепей иммуноглобулинов позволяет оценить истинное содержание и локализацию плазматических/миеломных клеток в костном мозге, а также их клональное происхождение. Обсуждаются трудности диагностики миеломной болезни по трепанобиоптатам.

Ключевые слова: множественная миелома, трепанобиоптат, иммуногистохимия

PITFALLS IN THE PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA

V.V. Baykov

St Petersburg Pavlov state medical university, Russia

During 1999–2006, a total of 350 trephine biopsy specimens were evaluated in our department for presence of multiple myeloma. The diagnosis of plasma cell neoplasm was made in 148 cases. In 30% of specimens plasma/myeloma cell count was below 30%, and in 7% – below 10%. Giemsa staining improved detectability of plasma cells. In cases with low plasma cell count immunohistochemistry for CD138 and Ig light chains was able to pick out neoplastic cells and to confirm monoclonality, therefore it was a useful adjunct for morphologic diagnosis. Difficulties in morphological evaluation of trephine biopsies are discussed. It is concluded that the diagnosis of multiple myeloma is based on clinical, laboratory and morphologic data.

Key words: multiple myeloma, trephine biopsy, immunohistochemistry

Множественная (плазмоклеточная — по классификации ВОЗ) миелома (ММ) — это опухоль, состоящая из терминально дифференцированных В-лимфоцитов, которые имеют структуру плазматических клеток или их ближайших предшественников (проплазмоцитов и плазмобластов), с многоочаговым (или диффузным) поражением костного мозга. Опухолевые плазмциты в 100% случаев содержат белковый продукт (однотипные молекулы иммуноглобулинов — полноценные или неполноценные) и в 97% случаев секретируют его, формируя М-компонент. Морфологическое исследование костного мозга является стандартной процедурой при диагностике и контроле эффективности лечения ММ и включает исследование пунктатов (цитологическое исследование) и трепанобиоптатов (гистологическое исследование). Задачи морфологического исследования при диагностике ММ — выявление популяции опухолевых клеток, классификация этих клеток как терминально дифференцированных В-лимфоцитов (клеток с чертами плазмклеточной дифференцировки) и установление их клонального характера.

В течение 1999—2006 гг. в нашей лаборатории исследовано около 350 трепанобиоптатов больных ММ (до и в процессе лечения) и пациентов с подозрением на ММ. Наличие опухоли подтверждено морфологически у 148 больных (средний возраст 63 года, диапазон 37—82 года; соотношение мужчин и женщин — 1,2:1). Более чем в половине наблюдений диагностика ММ затруднений не вызывала: в трепанобиоптатах обнаруживалось более 30% мономорфных или умеренно полиморфных клеток с очевидными чертами плазматической дифференцировки. В остальных наблюдениях при исследовании препаратов в обзорных окрасках было трудно определить ис-

тинное содержание плазматических (миеломных) клеток в костном мозге, а в части случаев — даже классифицировать клетки как миеломные. Кроме того, у трети больных миеломные клетки по результатам обзорных исследований составляли менее 30%, а у 7% — менее 10% всех миелокариоцитов.

Ниже мы рассмотрим основные проблемы морфологической диагностики ММ на основе собственного опыта и данных литературы. Трудности обычно возникают при небольшом количестве и/или нетипичной структуре опухолевых клеток, особенно при отсутствии очаговых скоплений в исследуемом образце костного мозга.

Информативность исходного материала

W.E. Terpstra и соавт. [1] сравнили количество миеломных/плазматических клеток в пунктатах и трепанобиоптатах у 54 больных. В 48% случаев результаты были сопоставимы, в 48% количество плазматических клеток в аспирате было меньше, чем в трепанобиоптате, причем в 20% случаев в аспирате было менее 20% плазматических клеток, а в трепанобиоптате — более 50%. Авторы подчеркивают, что несовпадения могут быть очень велики при очаговом росте миеломы с фиброзом костного мозга. В связи с мозаичностью поражения костного мозга количество плазматических клеток может зависеть от места взятия материала, поэтому в современных клинических и научных исследованиях широко принят подход, предложенный S.V. Rajkumar и соавт. [2], согласно которому при диагностике учитывают максимальную величину содержания плазматических клеток, полученную при исследовании всех доступных материалов (мазков и смывов, полученных при пункции, а также трепанобиоптатов).

Плазматические клетки в костном мозге в норме и при реактивных плазмоцитозах

В норме в костном мозге содержится около 1% плазматических клеток. При реактивных плазмоцитозах количество плазмоцитов в костном мозге обычно меньше 10%. Реактивные плазмоцитозы встречаются при дефиците железа, гемолитической и мегалобластной анемии, хронических инфекциях (например, сифилисе, туберкулезе, хроническом гепатите и циррозе печени), ревматических болезнях, сахарном диабете, а также при злокачественных новообразованиях, в частности лимфоме Ходжкина [3—7]. Однако доля плазмоцитов в костном мозге в исключительных случаях может превышать 30 и даже 50%. Такую картину наблюдали при ангиофолликулярной гиперплазии (болезни Кастанеллы) [8] при использовании стрептокиназы [9—10], а также при выходе из агранулоцитоза [11].

Локализация плазматических клеток в костном мозге

В норме и при реактивных плазмоцитозах плазматические клетки лежат преимущественно по ходу сосудов, где могут формировать скопления, содержащие до 10—12 клеток. Иногда при реактивных плазмоцитозах встречается картина так называемого плазматического сателлитоза (макрофаг, окруженный плазматическими клетками) [4]. Миеломные клетки обнаруживаются среди гемопоэтических и, что еще более важно, — среди жировых, в том числе в желтом костном мозге [12] (рис. 1). Наличие периваскулярных скоплений плазматических клеток, однако, не должно вводить в заблуждение, так как примерно у 30% больных такие скопления обнаруживаются также и при миеломе [13].

Критерии морфологической диагностики ММ

Наличие крупных очаговых скоплений плазматических клеток («плазматикомы») в трепанобиоптате практически однозначно свидетельствует в пользу плазматической опухоли. В этом случае следует рассматривать две возможности — солитарной костной плазматикомы или ММ. Вопрос решается довольно просто с учетом клинико-рентгенологических и лабораторных данных. По поводу количества плазматических клеток, достаточного для диагностики миеломы, существуют разные мнения. В издании ВОЗ «*Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*» [14] в качестве достаточного критерия предложена величина более 30% плазмоцитов/миеломных клеток в костном мозге, в качестве необходимого — более 10%.

Таким образом, согласно классическим критериям, обнаружение 10—30% плазматических клеток в костном мозге может служить признаком миеломы при наличии в дополнение к ним двух из трех следующих признаков: М-компонент (в крови или моче), литические очаги в костях и снижение концентрации нормальных иммуноглобулинов.

В 2003 г. Международная рабочая группа по изучению ММ опубликовала новые критерии диагностики ММ, включающие всего 3 признака: наличие моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче; клон плазматических клеток в костном мозге или очаг плазматикомы; органные и тканевые поражения. К последним предложено отнести гиперкальцемию, недостаточность почек, анемию, очаги остеолитического или остеопороза с компрессионными переломами (CRAB — Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions), а также гипервязкость крови, амилоидоз, бактериальные инфекции [15]. Авторы исключили указание на уровень М-протеина, по-

скольку до 40% пациентов с симптомной ММ имеют концентрацию М-протеина менее 30 г/л, но более чем у 97% больных он в крови или моче присутствует. Были также исключены диагностические уровни содержания плазматических клеток в костном мозге, поскольку у 5% пациентов с симптомной ММ они не достигают 10%.

Можно заключить, что чем большее количество плазматических клеток обнаруживается в костном мозге, тем вероятнее диагноз ММ, но малые их количества (менее 10%) не исключают этот диагноз.

Гистологическое исследование в обзорных окрасках и истинное содержание миеломных клеток в костном мозге

При исследовании трепанобиоптата патолог в основном ориентируется на популяционный состав костного мозга и учитывает его тканевые особенности (соотношение ростков, степень зрелости клеток в ростках, локализация очагов гемопоэза и т.д.). Подсчитывать миелограмму по трепанобиоптату несравнимо труднее, чем по мазку, поскольку травма (механическая, химическая и тепловая), наносимая клеткам в процессе взятия материала и гистологической обработки (фиксация, декальцинация, приготовление парафиновых блоков и срезов) существенно изменяет соотношение ядра и цитоплазмы, вызывает огрубление структур и затрудняет дифференцировку близких по строению форм клеток. Это приводит к повреждению многих из них и невозможности определить линейную принадлежность и уровень дифференцировки. В трепанобиоптате бывает сложно классифицировать до 5—15% клеток. Опухолевые плазматические клетки очень хрупкие, поэтому ошибка при их подсчете в трепанобиоптате может быть критической. В нашей лаборатории при исследовании трепанобиоптатов используются две обзорные окраски — гематоксилином и эозином и по Романовскому — Гимзе. Мы попытались дать количественную оценку эффективности применения окраски по Романовскому — Гимзе для выявления плазматических клеток в трепанобиоптате. Для этого подсчитывали миеломные клетки в серии биоптатов (препараты брали в случайном порядке), окрашенных гематоксилином и эозином и по Романовскому — Гимзе, затем анализировали разницу в количестве плазматических клеток в парах препаратов. Оказалось, что при уровне плазмоцитоза до 20% (определенного при окраске гематоксилином и эозином) эффективность выявления плазматических клеток в препаратах, окрашенных по Романовскому — Гимзе, была на 29% выше. В то же время при плазмоцитозе более 40% окраска по Романовскому — Гимзе добавляла в среднем лишь 6% к общему числу плазматических клеток.

Морфологические варианты миеломных клеток

Обычно большая часть миеломных клеток в препаратах узнаваема, поскольку опухолевые клетки напоминают зрелые плазмоциты: эксцентрично расположенное не крупное ядро с характерным радиальным распределением гетерохроматина, перинуклеарное просветление и базофильная (от фиолетовой до пурпурной в окраске по Романовскому — Гимзе) цитоплазма. Такие клетки составляют основную массу опухолевого клона при так называемых зрелоклеточных плазматикоммах (рис. 2). Наряду с клетками, напоминающими зрелые плазмоциты, в опухоли встречаются их предшественники. Клетку, близкую к зрелому плазмоциту, но имеющую ядрышко, принято называть проплазматиком. Могут встречаться также клетки с бластной структурой ядра, с крупным яд-

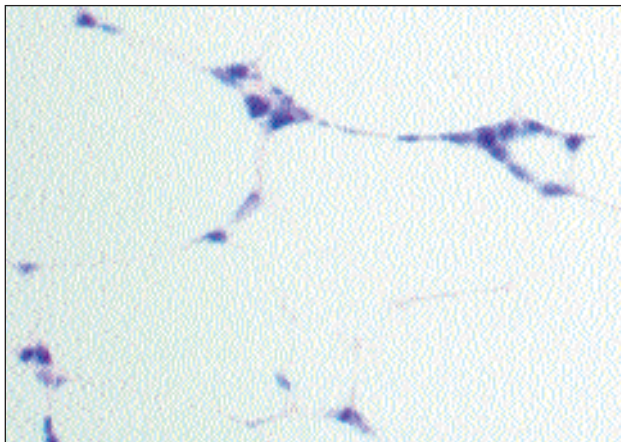


Рис. 1. Скопления миеломных клеток в желтом костном мозге. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 400

рышком и более узкой цитоплазмой — плазмобласты. В ряде наблюдений эти клетки составляли основную массу опухоли (рис. 3, 4). Однако даже в мазке практически невозможно выявить все клетки, относящиеся к миеломному клону [16]. В гистологическом препарате задача может быть еще более сложной.

Миеломные клетки (а подчас и «раздраженные» реактивные плазмоциты) могут быть весьма полиморфны и трудно узнаваемы в обзорных препаратах. Описаны следующие вариации структуры плазматических клеток: «пламенеющие» клетки (с розовым или малиновым окрашиванием периферической части цитоплазмы; рис. 5); морулоподобные и гроздьевидные клетки (с многочисленными включениями в цитоплазме типа множественных русселевских телец), клетки с внутриядерными включениями — тельцами Датчера; клетки с кристаллическими или палочковидными включениями, сетчато-вакуолизированной цитоплазмой. Кроме того, могут встречаться клетки с расщепленными, многодольчатыми ядрами, моноцитоподобные, светлые, перстневидные, гистиоцитоподобные, веретенообразные или в форме ручного зеркала. Клетки миеломы могут существенно различаться по размерам и форме, в том числе по размерам и форме ядра, быть многоядерными [17, 18] (рис. 6). У больных с моноклональными гаммапатиями неустоенного значения (MGUS) и MM наблюдали плазматические клетки, фагоцитирующие эритроциты [19].

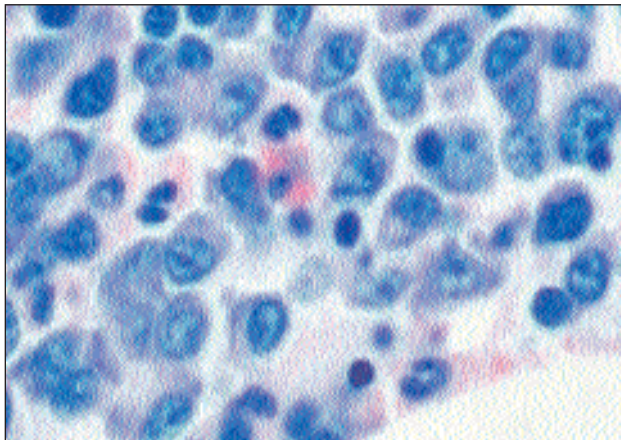


Рис. 3. Опухолевая ткань содержит преимущественно проплазмоциты. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

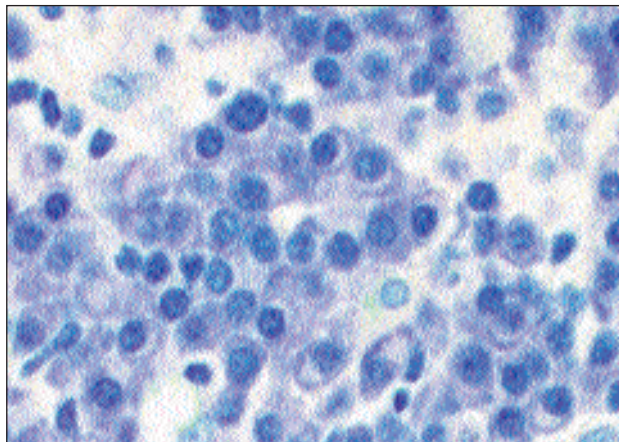


Рис. 2. Опухолевая ткань содержит преимущественно зрелые клетки. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

Наличие плазматических клеток с указанными цитологическими особенностями не может само по себе служить критерием MM, но чем больше таких клеток и чем существеннее отличия от нормы, тем больше вероятность того, что имеет место неопластическая трансформация [11].

Таким образом, при наличии атипичных и трудно идентифицируемых клеток в костном мозге следует иметь в виду возможность плазмоцитомы. Провести дифференциальную диагностику позволяет определение иммунофенотипа опухолевых клеток.

Иммунофенотип миеломных клеток

В противоположность нормальным плазмоцитам миеломные клетки не экспрессируют пан-В-клеточный антиген CD19 (реакцию можно проводить только на замороженных срезах; в последнее время появились клоны, работающие и в парафиновом материале). Что касается других В-клеточных антигенов, то экспрессия CD79α довольно характерна (рис. 7), а CD20 — непостоянна.

В течение ряда лет стандартным подходом к избирательному выявлению миеломных клеток считалась реакция на CD38, эктоэнзимную молекулу, участвующую в кальциевом обмене. В дальнейшем было показано, что CD38 выявляется на довольно большом числе клеток костного мозга практически всех линий дифференцировки.

В конце 1990-х гг. стали доступны моноклональные антитела к синдекану-1 (CD138) [20], одному из трансмембранных протеогликанов, широко экспрессирован-

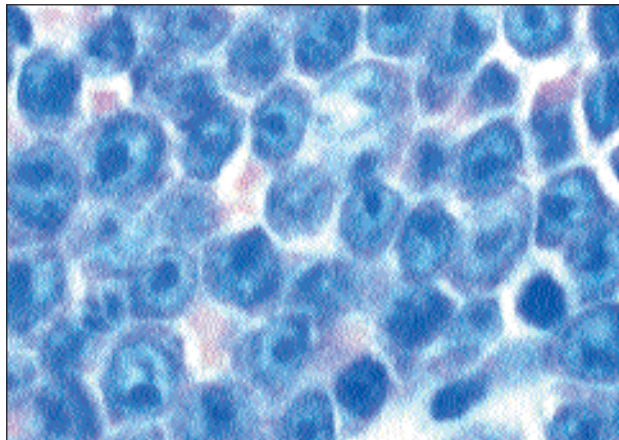


Рис. 4. Плазмобласты в опухолевой ткани. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 900

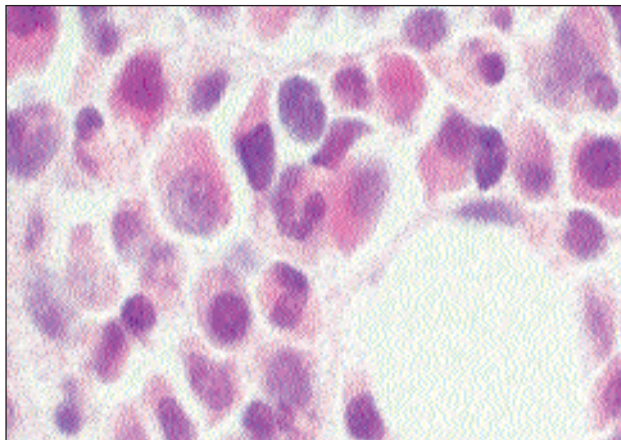


Рис. 5. «Пламенеющие» клетки с эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 900

ных на мембране плазматических и миеломных клеток. Эта молекула обеспечивает межструктурные взаимодействия (межклеточные и между клетками и матриксом), адгезию и миграцию. Имеются сведения, что кроме иммуноглобулинсекретирующих клеток CD138 выявляется на небольшой части пре-В клеток [21]. Другие клетки костного мозга, включая стромальные, CD138 не содержат. Экспрессия CD138 была продемонстрирована на 95% миеломных клеток у 97% больных [22]. В этой же работе описан феномен потери синдекана-1 с поверхности миеломных клеток с накоплением его в строме, как правило, в участках фиброза. Мы также наблюдали это явление. При использовании плазмоцитспецифического антитела V κ 38с миеломные клетки выявляются менее надежно [11].

Типичный фенотип опухолевых клеток при ММ чаще всего описывается так: cIg+, CD19-, CD20-, CD38+, CD43+, CD45-, CD56+, CD138+, bcl-2+, однако постоянными (95% и более наблюдений) признаками являются только наличие cIg (и легких цепей), CD138 и CD38 и отсутствие CD19. CD10, CD27, CD28, CD29, CD33, CD45RO, CD106, CD117, CD126 и циклин D1 выявляются при иммуногистохимическом и проточном флуориметрическом исследовании в 5–50% случаев [11, 23]. Экспрессия некоторых маркеров может иметь прогностическое значение.

Кроме того, в части плазматических клеток (особенно при реактивных плазмоцитозах) выявляются эпи-

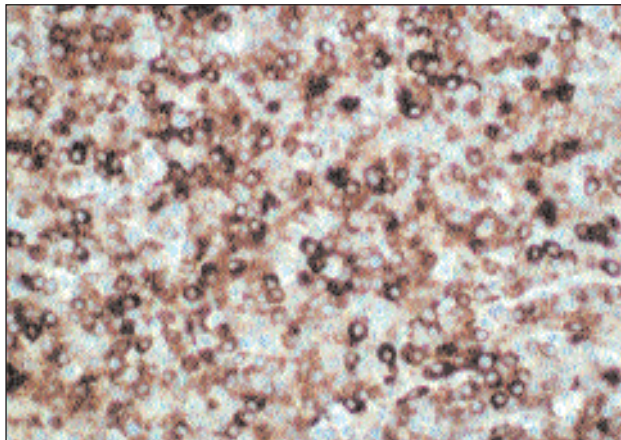


Рис. 7. Экспрессия CD79 α в цитоплазме миеломных клеток. Иммуногистохимическая реакция

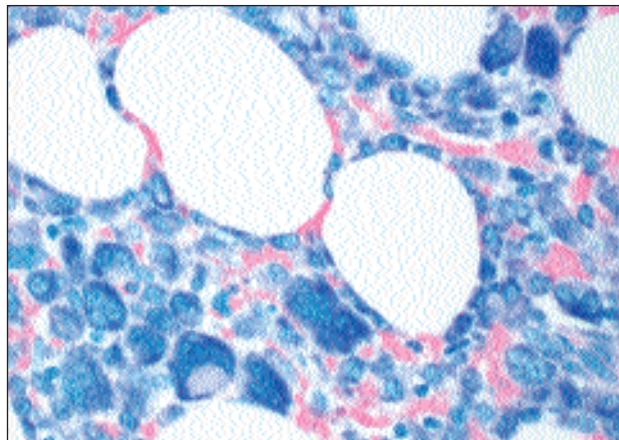


Рис. 6. Гигантские многоядерные миеломные клетки. Окраска по Романовскому — Гимзе, ув. 400

телиальный мембранный антиген (ЕМА) и цитокератины [24, 25]. Это обстоятельство необходимо учитывать при трактовке результатов иммуногистохимического исследования костного мозга (и лимфатических узлов) у больных с эпителиальными новообразованиями.

Определение клональности плазматических клеток

Миеломные клетки содержат цитоплазматические и не содержат мембраносвязанные иммуноглобулины [26]. В 60% случаев это IgG (рис. 8), в 20% — IgA, в 15–20% — только легкие цепи [27]. Таким образом, легкие цепи иммуноглобулинов всегда присутствуют в клетках опухоли, даже при «несекретирующей» миеломе. Иммуногистохимическое выявление легких цепей в срезах костного мозга — в значительной части случаев выполнимая, хотя и довольно «капризная» процедура. В условиях поликлональной пролиферации и дифференцировки соотношение κ -и λ -положительных клеток составляет приблизительно 1,5–1,8:1. В большинстве работ в качестве достаточного доказательства моноклональности рассматривается как минимум семикратный сдвиг указанной пропорции [28, 29] (рис. 9). Существуют рекомендации одновременного выявления легких цепей с помощью иммуофлюоресценции в парафиновых срезах [30].

Типы поражения костного мозга при ММ

Как и при других В-клеточных лимфомах с поражением костного мозга, при ММ принято различать ин-терстициальную, очаговую/узелковую (с наличием или

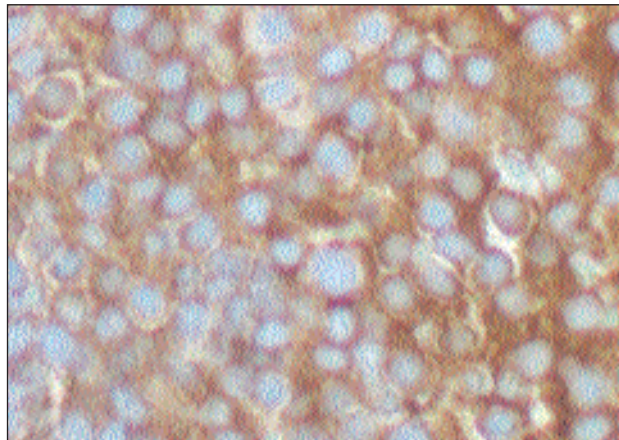


Рис. 8. IgG в цитоплазме опухолевых клеток. Иммуногистохимическая реакция

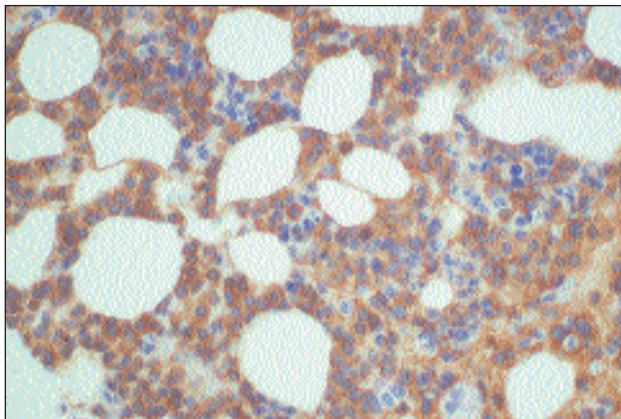


Рис. 9. Экспрессия легких цепей иммуноглобулинов в цитоплазме подавляющего большинства клеток. Иммуногистохимическая реакция

без паратрабекулярных пластов) и тотальную (диффузную) инфильтрацию костного мозга [17]. Информация о характере поражения костного мозга при ММ должна быть отражена в заключении, поскольку тип поражения, как правило, соответствует особенностям клинического течения. Так, при интерстициальной инфильтрации обычно наблюдается вялотекущее течение ММ с диффузным остеопорозом. При тотальном замещении костного мозга имеют место резко выраженный диффузный остеопороз и быстрая прогрессия болезни. Узелковая инфильтрация сопровождается очаговым лизисом кости, особенно выраженным при наличии перитрабекулярных очагов или пластов [17]. Объем нормального гемопоэза убывает в целом пропорционально объему опухолевой ткани. Количество и распределение миеломных клеток в костном мозге максимально точно определяются при выявлении CD138 (рис. 10).

Заключение

При обнаружении плазматических клеток в костном мозге в количестве более 30% с диффузным или диффузно-очаговым расположением диагноз ММ очевиден. На нашем материале не встретились случаи, когда количество плазматических клеток при реактивных плазматозах превышало бы 18%. Обнаружение сплошного роста опухоли требует дифференциальной диагностики с солитарной плазматомой кости, но такие плазматомы в задневерхней ости подвздошной кости располагаются редко, и эту возможность следует рассматривать лишь при наличии одиночного литического очага в кости и исследовании биоптата из этого очага.

При количестве плазматозитов/миеломных клеток 10—30% необходимо всегда убеждаться в их клонально-

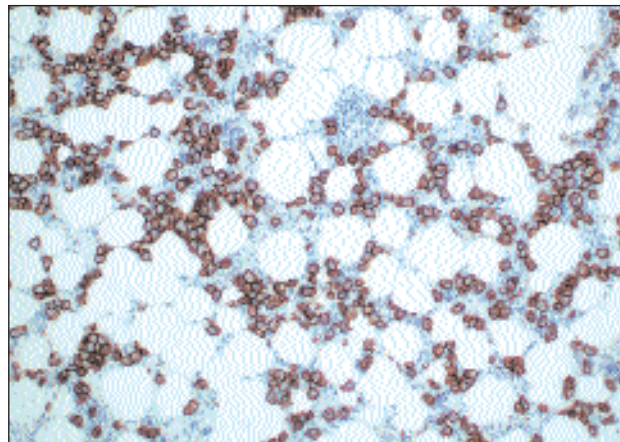


Рис. 10. Мембранная экспрессия CD138 на опухолевых клетках. Иммуногистохимическая реакция

сти путем выявления легких цепей иммуноглобулинов (проточная цитометрия, иммуноцито- и иммуногистохимия). Кроме того, целесообразно определить истинное содержание плазматических клеток в костном мозге с помощью реакции на CD138. Возможно, результаты исследования позволят преодолеть планку в 30%. Этим же методом необходимо пользоваться, когда в трепанобиоптате обнаруживаются атипичные или резко полиморфные клетки, черты плазмклеточной дифференцировки которых надежно установить не удастся. В таких случаях может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики ММ и метастаза рака в костный мозг. Использование «экономичной» иммуногистохимической панели может привести к диагностической ошибке. Необходимо помнить, что CD138 определяется на мембранах эпителиальных клеток, а ЕМА — в значительной части реактивных и опухолевых плазматозитов.

В случае обнаружения до 10% плазматических клеток в костном мозге совершенно необходимо иммуногистохимическое исследование (для определения истинного количества плазматических клеток и их клональности). Минимальная панель включает антитела к CD138 и легким цепям иммуноглобулинов. При обнаружении клональности плазматических клеток наиболее вероятным диагнозом является MGUS. У больных с MGUS обнаруживаются низкие концентрации моноклонального белка при отсутствии очагов остеолитиза и каких-либо иных признаков ММ. Но, как указывалось выше, низкое содержание клеток с плазматической дифференцировкой в костном мозге не исключает диагноза ММ. Диагностика ММ всегда основывается на сопоставлении клинических, морфологических и лабораторных данных.

Л и т е р а т у р а

1. Terpstra W.E., Lokhorst H.M., Blomjous F. et al. Comparison of plasma cell infiltration in bone marrow biopsies and aspirates in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 1992;82(1):46—9.
2. Rajkumar S.V., Fonseca R., Dispenzieri A. et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation.

- Am J Hematol 2001;68:269—75.
3. Liu C.T., Dahlke M.B. Bone marrow findings of reactive plasmacytosis Am J Clin Pathol 1967;48:546—51.
4. Huyn B.H., Kwa D., Gabaldon H., Ashton J.K. Reactive plasmacytic lesions of the bone marrow. Am J Clin Pathol 1976;65:921—8.
5. Bartl R., Frisch B., Burkhardt R. et al. Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis and

- classification and staging. Br J Haematol 1982;51:361—75.
6. Gavarotti P., Boccardo M., Redoglia V. et al. Reactive plasmacytosis: case report and review of the literature. Acta Haematol 1985;73:108—10.
7. Thiele J., Arenz B., Klein H. et al. Differentiation of plasma cells in the bone marrow: a clinico-pathologic study on 80 patients including immunohistochemistry and morphometry. Virchows Archiv (A)

Pathol Anat Histopathol 1988;412(6):553—62.

8. Molina T., Brouland J.P., Bigorgne C. et al. Pseudomyelomatous plasmacytosis of the bone marrow in a multicentric Castleman's disease. *Ann Pathol* 1996;16(2):133—6.

9. Maubach P.A., Emmereich B., Theiss W. et al. Reactive leukemoid plasmacytosis with polyclonal heparinemia during streptokinase therapy. *Dtsch Med Wochenschrift* 1983;108(10):383—5.

10. Gorden L., Smith C., Graber S.E. Marked plasmacytosis and immunoglobulin abnormalities following infusion of streptokinase. *Am J Med Sci* 1999;301:186—9.

11. Grogan T.M. Plasma cell myeloma marrow diagnosis including morphologic and phenotypic features. *Sem Diagn Pathol* 2003;20:211—25.

12. Grogan T.M., Spier C.M. The B cell immunoproliferative disorders including multiple myeloma and amyloidosis. In: D.M. Knowles (ed). *Neoplastic Hematopathology*. 2nd (ed.) Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.

13. Sukpanichnant S., Cousar J.B., Leelasiri A., et al. Diagnostic criteria and histologic grading in multiple myeloma: histologic and immunohistologic analysis of 176 cases with clinical correlation. *Hum Pathol* 1994;25:308—18.

14. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). Lyon, IARC Press: 2001.

15. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749—57.

16. Pileri S., Poggi S., Baglioni P. et al. Histology and immunohistology of bone marrow biopsy in multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl* 1989;51:52—9.

17. Bartl R., Frish B. Clinical significance of bone marrow and bone marrow morphology in myeloma. In: *Myeloma*. London, Martin Dunitz; 2002. p. 269—95.

18. Banerjee S.S., Verma S., Shanks J.H. Morphological variants of plasma cell tumours. *Histopathology* 2004;44:2—8.

19. Vanhagen P.M., de Leeuw K., Hagemeijer A., Loevenberg B. Phagocytic plasma cells in a patient with multiple myeloma. *Netherlands J Med* 1995;46:25—9.

20. Wijdenes J., Vooijs W.C., Clement C. et al. A plasmacyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol* 1996;94:318—23.

21. Sanderson R.D., Lalor P., Bernfield M. B lymphocytes express and lose syndecan at specific stages of differentiation. *Cell Regul* 1989;1:27—35.

22. Bayer-Garner I.B., Sanderson R.D., Dhodapkar M.V. et al. Syndecan-1 (CD138) immunoreactivity in bone marrow biopsies of multiple myeloma: shed syndecan-1 accumulates in fibrotic regions. *Mod Pathol* 2001;14:1052—8.

23. Mateo G., Castellanos M., Rasillo A. et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myelo-

ma. *Clin Cancer Res* 2005;11(10):3661—7.

24. Beschorner R., Horny H.P., Petrich U.R., Kaiserling E. Frequent expression of haematopoietic and non-haematopoietic antigens by reactive plasma cells: an immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histol Histopathol* 1999;14(3):805—12.

25. Xu X., Roberts S.A., Pasha T., Zhang P.J. Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1310—3.

26. Kronland R., Grogan T., Spier C. et al. Immunotopographic assessment of lymphoid and plasma cell malignancies in the bone marrow. *Hum Pathol* 1985;16:1247—54.

27. van Marion A.M.W., Lokhorst H.M., van der Tweel J.G. Pathology of multiple myeloma. *Curr Diagn Pathol* 2003;9:322—7.

28. Eckert F., Schmid L., Kradolfer D., Schmid U. Bone-marrow plasmacytosis—an immunohistological study. *Blut* 1986;53:11—9.

29. Wei A., Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol* 2003;56:406—11.

30. Чигринова Е.В., Павловская А.И. Современные возможности диагностики поражения костного мозга при неходжкинских лимфомах на материале трепанобиоптата. *Онкогематология* 2006;(1—2):38—49.