

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-53-59



Значение иммуногистохимического исследования костного мозга у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹, М.Ю. Жандаров¹, Ж.Н. Пугачева¹, Н.Н. Климкович²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; Республика Беларусь, 246040 Гомель, ул. Ильича, 290;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Жанна Михайловна Козич jannakoz@rambler.ru

Введение. К группе плазмоклеточных новообразований относят как доброкачественные, так и злокачественные заболевания. Иногда возникают трудности в постановке диагноза. Актуальным является изучение диагностической и прогностической значимости иммуногистохимических (ИГХ) маркеров.

Цель исследования – изучить гистологические особенности костного мозга и значимость ИГХ-маркеров при первичной диагностике у пациентов с множественной миеломой (ММ) и моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ).

Материалы и методы. В исследование были включены 287 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями: МГНЗ ($n = 148$) и ММ ($n = 139$). Период наблюдения составил 50 мес. Всем пациентам выполнены аспирационная биопсия и гистологическое исследование костного мозга с ИГХ-анализом экспрессии CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ-, λ-цепей.

Результаты. За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 8,8 % ($n = 13$), прогрессия ММ – в 38,1 % ($n = 53$) случаев.

У пациентов с МГНЗ и ММ процент плазматических клеток при аспирационной биопсии был ниже, чем при гистологическом исследовании ($p > 0,001$). Выявлены статистически значимые различия между группами МГНЗ и ММ по типу инфильтрации ($p < 0,001$). С увеличением процента поражения костного мозга по данным ИГХ-исследования (<20 % по сравнению с 20–50 % и 20–50 % по сравнению с >50 %) чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями типы инфильтрации по сравнению с нодулярным типом ($p = 0,001$).

Экспрессия CD138⁺ >10 % по данным ИГХ-исследования была связана со снижением беспрогрессивной выживаемости пациентов с МГНЗ.

У пациентов с ММ с интерстициальным типом инфильтрации костного мозга и экспрессией CD138⁺ >10 % в 82,9 % случаев выявлен остеодеструктивный синдром.

Наличие экспрессии CD56⁺ и легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ММ и МГНЗ свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе.

Резистентность к химиотерапии или прогрессирование заболевания выявлено у пациентов с ММ при сочетании секреции иммуноглобулина класса G (IgG) и легких цепей иммуноглобулинов, >50 % CD138⁺ плазматических клеток по данным ИГХ-исследования, диффузном со скоплениями плазматических клеток типа инфильтрации костного мозга. Прогрессия МГНЗ выявлена при наличии >20 % CD138⁺ плазматических клеток по данным ИГХ-исследования, интерстициального типа или диффузного со скоплениями плазматических клеток типа инфильтрации костного мозга, секреции IgG или 2 иммуноглобулинов.

Заключение. Подтверждена значимость ИГХ-исследования в диагностике плазмоклеточных новообразований. Выявлены маркеры, связанные с прогрессированием заболевания и резистентностью к химиотерапии у пациентов с МГНЗ и ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, иммуногистохимический маркер, прогноз

Для цитирования: Козич Ж.М., Мартинков В.Н., Жандаров М.Ю. и др. Значение иммуногистохимического исследования костного мозга у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями. Онкогематология 2023;18(2):53–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-53-59

Significance of bone marrow immunohistochemical analysis in patients with plasma cell neoplasms

Zh.M. Kozich¹, V.N. Martinkov¹, M. Yu. Zhandarov¹, Zh.N. Pugacheva¹, N.N. Klimkovich²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Build. 3, 3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Zhanna Mihaylovna Kozich jannakozi@rambler.ru

Background. The group of plasma cell neoplasms includes benign and malignant diseases. Sometimes there are difficulties in making a diagnosis. The study of the diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical (IHC) markers is of current interest.

Aim. To study the significance of IHC markers and histological features of the bone marrow in primary diagnosis in patients with multiple myeloma (MM) and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

Materials and methods. The study included 287 patients with plasma cell neoplasms: MGUS ($n = 148$), MM ($n = 139$). The observation period was 50 months. All patients have performed an aspiration biopsy and histological examination of the bone marrow with IHC analysis of CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ - and λ -chains expression.

Results. During the observation period the progression of MGUS to MM was recorded in 8.8 % ($n = 13$) of cases, the progression of MM was determined in 38.1 % ($n = 53$) of cases.

In patients with MGUS and MM the determined percentage of plasma cells at aspiration biopsy was somewhat lower than at histological examination ($p > 0.001$). Statistically significant differences were determined between the groups MGUS and MM by the type of infiltration ($p < 0.001$). With an increase in the percentage of bone marrow lesions by IHC (<20 % vs. 20–50 % and 20–50 % vs. >50 %), in our study interstitial and diffuse type of lesion with large accumulations was more common compared to the nodular type ($p = 0.001$).

The CD138⁺ expression (IHC) more than 10 % was associated with a decrease of progression-free survival in patients with MGUS.

In MM patients with an interstitial type of bone marrow infiltration and CD138⁺ over 10 % osteodestructive syndrome was detected by X-ray methods in 82.9 % of cases.

Determination of CD56⁺ and immunoglobulin light chains expression in patients with MM and MGUS indicated an unfavorable prognosis.

Resistance to chemotherapy or disease progression in MM patients most often occurred with a combination of IgG and immunoglobulin light chains secretion, with CD138⁺ plasma cells more than 50 % according to IHC, with a diffuse type of bone marrow lesion with accumulations of plasma cells. MGUS patients progressed more frequently with more than 20 % CD138⁺ plasma cells according to IHC, interstitial type and diffuse plasma cells accumulation type of bone marrow lesion, secretion of IgG or two immunoglobulins.

Conclusion. The significance of the IHC study in the diagnosis of plasma cell neoplasms was confirmed. Markers associated with the disease progression and chemotherapy resistance in patients with MGUS and MM were identified.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, immunohistochemical marker, prognosis

For citation: Kozich Zh.M., Martinkov V.N., Zhandarov M.Yu. et al. Significance of bone marrow immunohistochemical analysis in patients with plasma cell neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(2):53–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-53-59

Введение

Плазмоклеточные новообразования — заболевания с пролиферацией плазматических клеток (ПК), продуцирующих моноклональный парапротеин, в основе которых лежат сложные механизмы взаимодействия опухолевой среды и микроокружения [1]. В данной группе встречаются как доброкачественные, так и злокачественные заболевания, требующие назначения специфической терапии. Одним из основных представителей злокачественных плазмоклеточных новообразований является множественная миелома (ММ). При выявлении в костном мозге (КМ) >60 % ПК, наличии остеодеструктивного синдрома или других органных повреждений выставляется диагноз симптоматической ММ [2]. В большинстве случаев ММ предшествует доброкачественная стадия — моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ) или тлеющая миелома.

Моноклональная гаммапатия неуточненного значения встречается в 3–4 % случаев среди лиц старше 50 лет. Несмотря на то что ее относят к доброкачест-

венным состояниям, общий риск прогрессирования в ММ или другие опухоли кроветворения составляет около 1 % в год [3]. Диагноз МГНЗ основан на выявлении клональных ПК <10 % при аспирационной биопсии, наличии моноклонального М-белка менее 3 г/л в сыворотке крови и отсутствии клинических проявлений (поражения почек, анемического синдрома, очагов деструкции, гиперкальциемии) [4].

Промежуточной стадией между МГНЗ и ММ является тлеющая миелома, для которой характерны более высокие показатели опухолевой пролиферации при отсутствии признаков поражения органов-мишеней. Риск прогрессии тлеющей миеломы составляет уже до 10 % в год в течение первых 5 лет, 3 % в течение следующих 5 лет и 1 % в последующие 10 лет [5].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология данных заболеваний остается до конца не изученной. В основе развития и прогрессии плазмоклеточных новообразований лежат сложные механизмы, определяющими из которых считаются генетические факторы, иммунные процессы и состояние микроокружения КМ [6].

Часто бывает трудно отличить эти формы на первичном этапе обследования. Применение аспирационной биопсии КМ позволяет выявить клональные ПК, но полученные данные не отражают клеточность и структуру КМ. Использование в диагностике гистологического метода с иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием позволит расширить наши знания в данном вопросе.

В настоящее время в литературе недостаточно работ, посвященных изучению гистологических особенностей КМ при плазмноклеточных новообразованиях. Изучение гистоморфологического субстрата опухоли при данных заболеваниях и поиск новых факторов риска прогрессии остаются одними из актуальных направлений в исследованиях.

Цель исследования — изучить гистологические особенности КМ и значимость ИГХ-маркеров при первичной диагностике у пациентов с ММ и МГНЗ.

Материалы и методы

В исследование были включены 287 первичных пациентов, проходивших обследование в период с 2018 по 2022 г. в Республиканском научно-практическом центре радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Республика Беларусь). Сформированы 2 группы исследования: пациенты с МГНЗ ($n = 148$) и ММ ($n = 139$). Пациентов с тлеющей миеломой не включали в исследование ввиду их относительно небольшого числа.

Диагнозы МГНЗ и ММ установлены согласно критериям, разработанным Международной рабочей группой по множественной миеломе (IMWG) в 2014 г. [7]. Медиана возраста пациентов с МГНЗ составила 62 (54; 67) года, пациентов с ММ — 64 (58; 70) года. Среди пациентов группы МГНЗ преобладали лица женского пола (62,8 %; $p = 0,002$).

Всем пациентам после подписания информированного согласия на участие в исследовании в первичном диагностическом комплексе выполнены аспирационная биопсия, биопсия крыла подвздошной кости с гистологическим и ИГХ-исследованием КМ, а также клиничко-лабораторное обследование, включая гемограмму, биохимический анализ крови, иммунологическое исследование.

На момент обследования и постановки диагноза все пациенты не имели острой инфекционной патологии.

Уровень интерлейкина 8 (IL-8) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов ИФА-БЕСТ (Россия).

Иммунофенотипическое исследование ПК КМ выполнено методом проточной цитометрии (двухлазерный проточный цитофлуориметр FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuest) с определением экспрессии CD138, CD117, CD33, CD20, CD56, CD45, CD19, CD38. Критерием позитивности считали

наличие экспрессии антигена на поверхности >20 % опухолевых клеток. Оценку интенсивности экспрессии антигенов проводили по параметру средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI), выраженной в условных единицах (у. е.).

ИГХ-исследование выполняли 3-шаговым авидин-биотин-пероксидазным методом в срезах с парафиновых блоков толщиной 5 мкм по стандартному протоколу на иммуногистостейнере Roche Ventana BenchMark Ultra (Швейцария) с применением системы детекции OptiView DAB IHC и с использованием моноклональных антител к CD138⁺, CD56⁺, CD34⁺, κ -, λ -цепям. Интенсивность экспрессии при ИГХ-исследовании иммунореактивного материала оценивали с помощью световой микроскопии. Для оценки степени ретикулинового фиброза стромы КМ применяли гистохимическое окрашивание с использованием импрегнации серебром по Гомори.

Визуализирующие методы исследования включали низкодозовую компьютерную томографию всего тела и диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию всего тела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением χ^2 -критерия. Для анализа корреляции между признаками использовали критерий Спирмена. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты

Клиничко-лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Установлено, что в обеих группах пациентов моноклональный белок чаще всего был представлен секретцией иммуноглобулина класса G (IgG) (45,3 % при МГНЗ и 54,7 % при ММ) и легкими цепями иммуноглобулинов κ , λ (20,9 % при МГНЗ и 19,4 % при ММ). Сочетание 2 иммуноглобулинов выявлено в 10,1 % случаев у пациентов с МГНЗ и в 2,2 % случаев при ММ.

Несмотря на то что проточная цитометрия позволяет идентифицировать и отличить злокачественные ПК от реактивных состояний или В-клеточных лимфом с плазмодцитозом, она не всегда отражает клеточность и структуру КМ. К недостаткам применения аспирационной биопсии с иммунофенотипированием как основного показателя можно отнести и тот факт, что при гистологическом исследовании мы часто получаем более высокий процент опухолевых клеток, что подтверждено в нашем исследовании ($p < 0,001$). Также выявлены статистически значимые различия по количеству CD138⁺-клеток в диапазоне до 20 % и более 50 % в зависимости от применяемого метода (иммунофенотипическое и ИГХ-исследование) (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах исследования, n (%)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in research groups, n (%)

Характеристика Characteristic	Моноклональ- ная гаммапатия неуточненного значения (n = 148) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (n = 148)	Множествен- ная миелома (n = 139) Multiple myeloma (n = 139)
Пол*: Gender*: мужской male женский female	55 (37,2) 93 (62,8)	68 (48,9) 71 (51,1)
Иммунохимический тип**: Immunohistochemical type**: IgG IgA IgM	67 (45,3) 12 (8,1) 17 (11,5)	76 (54,7) 24 (17,3) 2 (1,4)
Легкие цепи иммуногло- булинов (κ, λ) Light chains of immunoglobulins (κ, λ)	31 (20,9)	27 (19,4)
Несекретирующий Non-secreting	6 (4,0)	7 (5,0)
Сочетание 2 иммуноглобулинов Combination of two immunoglobulins	15 (10,1)	3 (2,2)
β2-микроглобулин >3 мг/л** β2-microglobulin >3 mg/L**	68 (46,6)	96 (69,6)
Стадия множественной миеломы по ISS: Stage of multiple myeloma by ISS: I II III		3 (2,2) 108 (77,7) 28 (20,1)

*Различия между группами статистически значимы (p < 0,05). **Различия между группами статистически значимы (p < 0,001).

Примечание. Ig — иммуноглобулин; ISS — Международная система стадирования.

*Differences between groups are statistically significant (p < 0.05).

**Differences between groups are statistically significant (p < 0.001).

Note. Ig — immunoglobulin; ISS — International Staging System.

Согласно полученным данным, у пациентов с МГНЗ и ММ определяемый процент ПК при гистологическом исследовании был значимо выше, чем при аспирационной биопсии (p < 0,001). Более 10 % ПК CD138⁺ в КМ по данным ИГХ-исследования выявлено в 38,9 % (n = 56) случаев МГНЗ.

По результатам гистологического исследования биоптатов КМ выявлено несколько типов поражения: присутствие единичных ПК CD138⁺, нодулярное, интерстициальное, диффузное с крупными скоплениями опухолевых ПК, ПК CD138⁺ с наличием лимфоидных узелков.

Установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами по типу инфильтрации КМ (p < 0,001). В нашем исследовании для пациентов с ММ было более характерно интерстициальное и диффузное поражение КМ с наличием крупных скоплений опухолевых клеток. В 30,2 % случаев изменения сопровождались фиброзом. Среди пациентов с МГНЗ в большинстве случаев выявлены единичные CD138⁺-клетки или интерстициальный тип поражения КМ. Однако в 15,2 % случаев определялся диффузный тип поражения КМ с наличием крупных скоплений. Наименьшее время до прогрессии отмечено у пациентов с МГНЗ с интерстициальным типом инфильтрации КМ — в течение периода наблюдения констатирована прогрессия до симптоматической миеломы в среднем за 36,0 мес (95 % ДИ 29,8–42,1).

Наличие фиброза КМ обнаружено среди обследованных пациентов с МГНЗ в 9,6 % случаев, что значительно меньше, чем в группе ММ (p < 0,001). Фибротические изменения чаще встречались у пациентов с МГНЗ с уровнем клональных ПК в КМ >20 % по данным ИГХ-исследования (p = 0,015). Присутствие ПК CD138⁺ и единичных лимфоидных узелков обнаружено преимущественно у пациентов с МГНЗ с секрецией IgM.

С увеличением процента поражения КМ у пациентов с ММ в нашем исследовании чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями типы инфильтрации по сравнению с другими типами (p = 0,001).

Анализ данных обследования пациентов с ММ показал, что среди пациентов с интерстициальным типом инфильтрации КМ и экспрессией CD138⁺ >10 % в 82,9 % случаев рентгенологическими методами диагностики обнаружены множественные поражения костей скелета. Однако у пациентов с ММ с последующим прогрессированием заболевания при первичной диагностике выявлено диффузное поражение КМ с наличием крупных скоплений (6/9). При обследовании пациентов с МГНЗ поражение костей скелета было представлено участками диффузной инфильтрации КМ (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии), без очагового поражения. По данным ИГХ-исследования в этой группе выявлен интерстициальный или диффузный с крупными скоплениями тип инфильтрации.

При проведении анализа экспрессии CD56, CD34, κ- и λ-цепей по данным ИГХ-исследования установлено, что в группах наиболее часто встречались пациенты с положительной экспрессией CD56 и преобладанием легких цепей κ (p < 0,0001). Наличие высокой экспрессии CD56 с отсутствием λ-цепей при ММ

Таблица 2. Сравнение уровня CD138⁺-клеток при ИФТ- и ИГХ-исследовании, n (%)Table 2. Comparison of CD138⁺ cells level by FC and IHC, n (%)

Количество CD138 ⁺ -клеток, % Number of CD138 ⁺ cells, %	МГНЗ (n = 148) MGUS (n = 148)		ММ (n = 139) MM (n = 139)	
	ИФТ FC	ИГХ* IHC*	ИФТ FC	ИГХ* IHC*
<10	148 (100)	88 (61,1)	49 (35,3)	6 (4,3)
10–20	—	34 (23,6)	30 (21,6)	9 (6,5)
20–50	—	21 (14,6)	41 (29,5)	43 (30,9)
>50	—	1 (0,7)	19 (13,7)	81 (58,3)

*Различия в распределении CD138⁺-клеток при ИФТ- и ИГХ-исследовании статистически значимы в группах МГНЗ ($p < 0,001$) и ММ ($p < 0,001$).

Примечание. ИФТ – иммунофенотипический; ИГХ – иммуногистохимический; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неутонченного значения; ММ – множественная миелома.

*Differences in the distribution of CD138⁺ cells by FC and IHC are statistically significant in the MGUS group ($p < 0,001$) and in the MM group ($p < 0,001$).

Note. FC – flow cytometry; IHC – immunohistochemistry; MGUS – monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM – multiple myeloma.

явилось неблагоприятным фактором, влияющим на выживаемость. Значимое превышение экспрессии CD56 выявлено также у пациентов с МГНЗ, у которых зафиксировано прогрессирование до симптоматической ММ.

При анализе уровней экспрессии изучаемых ИГХ-маркеров при ММ в зависимости от величины опухолевого поражения (<10–>50 %) было отмечено увеличение экспрессии CD56 ($p = 0,022$) и κ-цепей ($p = 0,04$), что может отражать степень злокачественности с ростом процента опухолевого повреждения. В то же время экспрессия легких цепей (κ или λ) чаще встречалась при небольшом поражении КМ (<10–20 %) ($p < 0,0001$).

При ИГХ-исследовании препаратов КМ в общей группе из 138 пациентов с ММ чаще (53 %) обнаруживались случаи с преобладанием κ-цепей. Однако в подгруппе пациентов с превышением уровня β2-микроглобулина >3 мг/л ($n = 96$) чаще определялись случаи с преобладанием λ-цепей по данным ИГХ-исследования – у 39 (40,6 %) из 96 пациентов. У пациентов с уровнем β2-микроглобулина <3 мг/л ($n = 42$) секреция легких цепей λ при ИГХ-исследовании определена значимо реже – у 9 (21,4 %) из 42 пациентов ($p < 0,029$).

При анализе уровней CD34 на эндотелии и сыровоточного IL-8 у пациентов 2 групп обнаружено значимое превышение экспрессии CD34 у пациентов с ММ (97,7 %) и у пациентов с МГНЗ (74,8 %). Уровень IL-8 был значимо выше у пациентов с МГНЗ по сравнению с пациентами с ММ ($p < 0,05$). Полученные данные еще раз подтверждают наличие злокачественного клона на раннем этапе распространения опухоли.

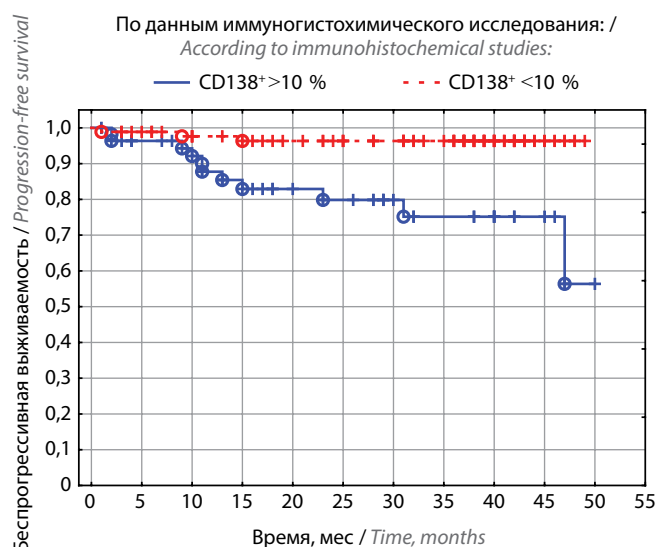
Прогрессия среди пациентов с МГНЗ обнаруживалась чаще с увеличением процентного поражения КМ по данным ИГХ-исследования ($p < 0,001$). Фактором, влияющим на беспрогрессивную выживаемость

пациентов с МГНЗ, явилось обнаружение >10 % CD138⁺ при ИГХ-исследовании (см. рисунок).

При анализе данных пациентов с ММ заболевание чаще (77,7 %) было диагностировано во II стадии по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS).

Медиана выживаемости пациентов с ММ III стадии по ISS составила 23 мес (95 % ДИ 5,0–25,0), II стадии – 41 мес (95 % ДИ 37,0–45,0). Более высокая степень инфильтрации КМ (>50 %) встречалась у пациентов с III стадией ММ (78,6 %).

У пациентов с ММ с инфильтрацией КМ >20 % по данным ИГХ-исследования в клинической картине



Зависимость беспрогрессивной выживаемости от величины опухолевого клона у пациентов с моноклональной гаммапатией неутонченного значения

The dependence of the progression-free survival on tumor clone size in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance

встречалось сочетание всех CRAB-критериев ($p = 0,043$). Также для данной группы пациентов было характерно превышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина >3 мг/л ($p = 0,003$) и уровня М-протеина >15 г/л ($p = 0,009$).

За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 8,8 % ($n = 13$), прогрессия ММ – в 38,1 % ($n = 53$) случаев. Медиана беспрогрессивной выживаемости в группе МГНЗ не достигнута, в группе ММ составила 38,0 мес (95 % ДИ 29,3–46,7). Средний период наблюдения в группе МГНЗ составил 45,8 мес (95 % ДИ 43,8–47,9), в группе ММ – 32,7 мес (95 % ДИ 29,1–36,3).

В группе пациентов с ММ с последующим прогрессированием заболевания на первичном этапе диагностики чаще встречались интерстициальный и диффузный с крупными скоплениями CD138⁺-клеток типы поражения КМ и наличие разной степени фиброза.

Обсуждение

В последние десятилетия достигнут значимый прогресс в диагностике и лечении плазмоклеточных новообразований. Аспирационная биопсия КМ остается неоспоримым диагностическим методом при выявлении опухолевого клона ПК. Оценка процента опухолевых ПК является важным критерием для постановки диагноза плазмоклеточной опухоли. Однако аспирационная биопсия не отражает структуру инфильтрации КМ опухолевыми клетками [2].

Многие исследовательские группы изучают возможность использования в повседневной практике гематолога гистологического исследования с ИГХ-анализом для более точной оценки клеточности КМ, объема инфильтрации опухолевыми ПК, степени фиброза, а также состояния гемопоэтической ткани и костномозгового микроокружения [8].

В нашей работе при гистологическом исследовании КМ пациентов с МГНЗ выявлено значимое превышение уровня клональных ПК в сравнении с аспирационной биопсией, что свидетельствует о важности этого способа исследования в спорных случаях, когда решается вопрос о проведении специфической терапии. При выявлении >10 % CD138⁺ в КМ по данным ИГХ-исследования у пациентов с МГНЗ их можно отнести к группе высокого риска с необходимостью более частого наблюдения в целях исключения прогрессии, что соответствует критериям IMWG [7].

Сведения о прогностическом значении уровня экспрессии CD56 у пациентов с ММ носят противоречивый характер. По данным некоторых источников, пациенты с ММ с CD56⁺ имеют более благоприятный прогноз [9], однако в исследовании S. Khallaf и соавт. присутствие данного маркера на ПК было связано с неблагоприятным прогнозом и низкой беспрогрессивной выживаемостью [10]. При исследовании ИГХ-маркеров на опухолевых ПК в нашем исследовании выявлено значимое превышение CD56⁺ у пациентов

с МГНЗ с последующей прогрессией. У пациентов с ММ с CD56⁺, особенно в сочетании с к-цепью иммуноглобулина, отмечена более низкая беспрогрессивная выживаемость. Это дает возможность предположить, что высокая экспрессия CD56⁺ на ПК при ММ и МГНЗ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

По данным литературы, выявление высоких уровней легких цепей иммуноглобулинов, а также аномального соотношения к- и λ -цепей является индикатором опухолевого процесса при дифференциальной диагностике заболеваний с плазмоклеточной инфильтрацией. Экспрессия легких цепей иммуноглобулинов при ИГХ-исследовании коррелирует с содержанием легких цепей в сыворотке крови и может служить независимым негативным прогностическим фактором у пациентов с тлеющей миеломой и симптоматической ММ [11].

У пациентов с ММ повышенное содержание $\beta 2$ -микроглобулина было связано с более частым определением легких цепей (λ) при ИГХ-исследовании, что подтверждает опухолевую природу ПК.

Являясь злокачественной опухолью системы кроветворения, ММ ведет себя как классическая солидная опухоль с характерным повышением неоваскуляризации КМ [12]. Оценить васкуляризацию КМ можно путем определения экспрессии CD34 эндотелия [13]. В нашем исследовании при анализе CD34 его повышенная экспрессия выявлена уже на стадии МГНЗ (74,8 %), что подтверждает присутствие опухолевого субстрата у данных пациентов и позволяет отнести их к группе высокого риска.

Заключение

В ходе выполнения нашей работы всем пациентам с ММ и МГНЗ выполнены аспирационная биопсия КМ и биопсия крыла подвздошной кости с ИГХ-исследованием в целях более точной оценки объема поражения КМ опухолевыми ПК. Мы показали, что при использовании данных гистологического исследования КМ с ИГХ-анализом уже на стадии МГНЗ можно выявлять пациентов с повышенным риском прогрессии. Отмечен более высокий риск прогрессии для пациентов с МГНЗ с секрецией IgG, интерстициальным или диффузным со скоплениями типом инфильтрации КМ и наличием >20 % клональных ПК по данным ИГХ-исследования. Наличие высокой экспрессии CD56 и легких цепей иммуноглобулинов у пациентов с ММ и МГНЗ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Кроме этого, высокая экспрессия CD34 по данным ИГХ-исследования у пациентов с МГНЗ подтверждает опухолевую природу заболевания.

На основании проведенного исследования подтверждена диагностическая и прогностическая значимость гистологического исследования с ИГХ-анализом у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями. Полученные данные могут способствовать разработке новых стратегий и подходов к ведению и терапии таких пациентов.

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

1. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. Eds.: M.A. Dimopoulos, T. Facon, E. Terpos. Cham: Springer International Publishing, 2018. 245 p. DOI: 10.1007/978-3-319-25586-6
2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(5):548–67. DOI: 10.1002/ajh.25791
3. Khouri J., Samaras C., Valent J. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a primary care guide. *Cleve Clin J Med* 2019;86(1):39–46. DOI: 10.3949/ccjm.86a.17133
4. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: *Neoplastic Diseases of the Blood*. New York, NY: Springer New York. 2013. Pp. 751–85. DOI: 10.1007/978-1-4614-3764-2_38
5. Rajkumar S.V., Larson D., Kyle R.A. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365(5):474–5. DOI: 10.1056/NEJMc1106428
6. Giannakoulas N., Ntanasios-Stathopoulos I., Terpos E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4462. DOI: 10.3390/ijms22094462
7. Chng W.J., Dispenzieri A., Chim C.S. et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(2):269–77. DOI: 10.1038/leu.2013.247
8. Szczepaniak A., Kaźmierczak M., Komarnicki M. et al. The prognostic significance of bone marrow histological evaluation in patients with multiple myeloma. *Acta Haematol Pol* 2021;52(5):493–503. DOI: 10.5603/AHP.2021.0088
9. Li L., Li X., Shang A. et al. Prognostic significance of CD56 antigen in newly diagnosed multiple myeloma: a real-world retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(40):e30988. DOI: 10.1097/MD.00000000000030988
10. Khallaf S., Yousof E., Ahmed E. et al. Prognostic value of CD56 expression in multiple myeloma. *Res Oncol* 2020;1–5. DOI: 10.21608/resoncol.2020.24758.1091
11. Kyrtsos M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137(3):240–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x
12. Goubran H.A., Kotb R.R., Stakiw J. et al. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth Metastasis* 2014;7:9–18. DOI: 10.4137/CGM.S11285
13. Kimlinger T., Kline M., Kumar S. et al. Differential expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in multiple myeloma. *Haematologica* 2006;91(8):1033–40. DOI: 10.1038/onc.2014.403

Вклад авторов

Ж.М. Козич: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Н. Мартинков: анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева: получение данных для анализа;

Н.Н. Климкович: написание текста статьи, редактирование рукописи.

Authors' contributions

Zh.M. Kozich: research design development, review of publications on the article topic, obtaining data for analysis, data analysis, article writing;

V.N. Martinkov: data analysis, article writing;

M.Yu. Zhandarov, Zh.N. Pugacheva: obtaining data for analysis;

N.N. Klimkovich: article writing, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.М. Козич / Zh.M. Kozich: <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

В.Н. Мартинков / V.N. Martinkov: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

Ж.Н. Пугачева / Zh.N. Pugacheva: <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках задания инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета 2020–2022 гг. № 20201790 «Разработать метод диагностики остеодеструктивного синдрома при множественной миеломе».

Funding. Work performed under the order of the innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee 2020–2022 No. 20201790 “To develop a diagnosis method for osteodestructive syndrome in multiple myeloma”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Протокол № 1 от 09.01.2019.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology. Protocol No. 1 dated 09.01.2019.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.02.2023. **Принята к публикации:** 16.03.2023.

Article submitted: 01.02.2023. **Accepted for publication:** 16.03.2023.