

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Значение дополнительных иммунологических маркеров в диагностике минимальной остаточной болезни при множественной миеломе

*Е.Э. Толстых¹, О.С. Чувадар², А.А. Семенова¹,
Н.А. Купрышина¹, О.П. Колбацкая¹, Ю.И. Ключагина¹,
О.А. Коломейцев¹, Г.С. Тумян¹, Н.Н. Тупицын¹*

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ООО «Центр клинической онкологии и гематологии», ул. Семашко, д. 4а, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295026

The Importance of Complementary Immunological Markers in the Diagnosis of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma

*EE Tolstykh¹, OS Chuvadard², AA Semenova¹,
NA Kupryshina¹, OP Kolbatskaya¹, Yul Klyuchagina¹,
OA Kolomeitsev¹, GS Tumyan¹, NN Tupitsyn¹*

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² Center of Clinical Oncology and Hematology, 4a Semashko ul., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295026

РЕФЕРАТ

Актуальность. Известно, что популяция неопухолевых плазматических клеток в костном мозге здоровых лиц весьма гетерогенна. Среди них может обнаруживаться небольшое количество плазмочитов CD19–, CD56+, CD45–, отличающих их от основной массы нормальных клеток плазмочитарного ряда отсутствием экспрессии CD19, CD45 и наличием экспрессии CD56. Именно это обстоятельство вносит определенные сложности в мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) при множественной миеломе (ММ), поскольку необходимо проводить сопоставление aberrантных и нормальных плазматических клеток. По этой причине представляется чрезвычайно актуальным исследование ряда дополнительных диагностических маркеров: CD27, CD28, CD117 и CD81.

Цель. Изучение роли дополнительных диагностических маркеров (CD27, CD28, CD117 и CD81) МОБ у больных ММ на различных этапах течения заболевания.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 62 больных ММ в возрасте 31–76 лет (медиана 58 лет); женщин было 25, мужчин — 37. Анализу подвергнуты морфологические и иммунофенотипические особенности плазматических клеток костного мозга. Методом определения МОБ служила 8-цветная проточная цитометрия на проточном цитометре FACSCanto II (США) в соответствии с критериями EuroFlow.

Результаты. Иммунофенотип плазматических клеток на этапе первичной диагностики ММ оценен у всех 62 больных с использованием двух 8-цветных панелей, рекомендованных консорциумом EuroFlow (2012). В соответствии с данными первичного иммунофенотипирования МОБ определялась на основании изучения как основных диагностических маркеров плазматических клеток (CD38, CD138, CD45, CD56, CD19), так и дополнительных (CD27, CD28, CD117 и CD81). Исследование проводилось в основном после индукционной терапии по достижении ремиссии. Установлено, что частота МОБ-положительных результатов при пороговом уровне aberrантных плазма-

ABSTRACT

Background. The population of non-tumor plasma cells in healthy subjects' bone marrow is known to be fairly heterogeneous. Among them, there may be a small number of CD19–, CD56+, CD45– plasma cells which differ from the main bulk of the normal plasmacytic cells by the lack of CD19 and CD45 expression and the presence of CD56 expression. It is the fact which makes the monitoring of minimal residual disease (MRD) especially challenging in multiple myeloma (MM) since normal and aberrant plasma cells should be compared. For this reason, a study of such complementary diagnostic markers as CD27, CD28, CD117, and CD81 is extremely important.

Aim. To analyze the role of complementary diagnostic markers (CD27, CD28, CD117, and CD81) of MRD in MM patients at different disease stages.

Materials & Methods. The present study enrolled 62 MM patients aged 31–76 years (median 58 years); 25 women and 37 men. The analysis focused on morphological and immunophenotypic properties of bone marrow plasma cells. MRD was detected by 8-color flow cytometry with the use of FACSCanto II Flow Cytometer (USA) based on EuroFlow standards.

Results. At the stage of primary diagnosis of MM, the immunophenotype of plasma cells was analyzed in all 62 patients using two 8-color panels recommended by the EuroFlow Consortium (2012). In accordance with primary immunophenotyping data, MRD was evaluated on the basis of not only the main diagnostic markers of plasma cells (CD38, CD138, CD45, CD56, and CD19), but also the complementary ones, such as CD27, CD28, CD117, and CD81. The study was basically conducted after induction therapy and upon remission. With cut-off > 0.01 % of aberrant plasma cells, the MRD incidence was the following: 91.0 % with CD27, 90.6 % with CD28, 87.0 % with CD117, and 96.7 % with CD81 markers. Respectively, no MRD was detected in 9.0 % with CD27, 9.4 % with CD28, 13.0 % with CD117, and 3.3 % with CD81 markers.

тических клеток более 0,01% была следующей: по CD27 — 91%, CD28 — 90,6%, CD117 — 87%, CD81 — 96,7%. Соответственно МОБ-отрицательные случаи по маркеру CD27 составили 9%, CD28 — 9,4%, CD117 — 13%, CD81 — 3,3%.

Заключение. Применение комплекса дополнительных маркеров CD27, CD28, CD117, CD81 позволяет более достоверно с учетом экспрессии основных антигенов CD38, CD138, CD45, CD56, CD19 установить МОБ-статус при ММ: отрицательный либо положительный.

Ключевые слова: множественная миелома, минимальная остаточная болезнь, плазматические клетки, костный мозг, многоцветная проточная цитометрия.

Получено: 2 марта 2022 г.

Принято в печать: 30 августа 2022 г.

Для переписки: Николай Николаевич Тупицын, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(925)537-15-82; e-mail: nntca@yahoo.com

Для цитирования: Толстых Е.Э., Чувадар О.С., Семенова А.А. и др. Значение дополнительных иммунологических маркеров в диагностике минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. 2022;15(4):388–95.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-388-395

Conclusion. Using the set of complementary markers including CD27, CD28, CD117, and CD81 allows to establish a more accurate MRD status in MM, i.e. either negative or positive one, taking into account the expression of basic antigens CD38, CD138, CD45, CD56, and CD19.

Keywords: multiple myeloma, minimal residual disease, plasma cells, bone marrow, multicolor flow cytometry.

Received: March 2, 2022

Accepted: August 30, 2022

For correspondence: Prof. Nikolai Nikolaevich Tupitsyn, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(925)537-15-82; e-mail: nntca@yahoo.com

For citation: Tolstykh EE, Chuvadar OS, Semenova AA, et al. The Importance of Complementary Immunological Markers in the Diagnosis of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2022;15(4):388–95. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-388-395

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани, проявляющаяся поражением костного мозга, костей, часто — почек и других органов. Субстратом ММ выступают плазматические клетки (ПК), секретирующие моноклональный иммуноглобулин (в сыворотке носит название М-протеина или парапротеина, в моче — белка Бенс-Джонса) [1, 2].

В классификации опухолей кровяной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. вместо названия «множественная миелома» используется другое — «плазматическая миелома», причем первый термин приводится теперь уже в рубрике «Синонимы» [1]. Ежегодная заболеваемость ММ, по разным оценкам, составляет 3,5–6 случаев на 100 000 населения [3]. Миелома — заболевание старшего и пожилого возраста. Средний возраст при постановке диагноза составляет 65–70 лет. В классификации ВОЗ ММ относится к зрелым В-клеточным злокачественным лимфоидным опухолям. До настоящего времени заболевание остается неизлечимым.

К ключевым иммунологическим маркерам плазматических опухолей относятся CD38, CD138, CD45, CD19 и CD56. Диагностика на основании комбинаций только этих 5 маркеров позволяет идентифицировать aberrantные ПК у более 90% больных ММ. Признаками aberrantности неопластических ПК считаются сниженная экспрессия CD38, отсутствие CD45 и CD19, а также гиперэкспрессия CD56. Кроме того, популяция неопластических ПК также гетерогенна и в норме обнаруживаются небольшие количества плазматических

клеток CD19–, CD56+, CD45–. По этой причине анализ только на основании изучения ключевых маркеров нередко бывает явно недостаточным. Следует отметить, что заболевание помимо aberrantности миеломных клеток характеризуется также и их моноклональностью по синтезируемым цитоплазматическим κ- или λ-легким цепям иммуноглобулинов.

В последние годы важную роль в контроле эффективности терапии ММ играет определение минимальной остаточной болезни (МОБ) после проведенного лечения. Пороговым уровнем считается 0,01% ПК костного мозга среди всех миелокариоцитов. Показатели выше этого значения характеризуют МОБ-положительный статус, т. е. могут расцениваться как неудача лечения с более высоким риском развития рецидивов.

Наиболее широкое распространение получила диагностика МОБ методом проточной цитометрии. Этот высокочувствительный и хорошо стандартизованный метод используется как для первичной диагностики ММ, так и для мониторинга МОБ. Проточная цитометрия позволяет исследовать экспрессию и интенсивность флуоресценции большого числа маркеров на большом числе клеток.

В настоящей работе рассматриваются дополнительные маркеры плазматических клеток CD27, CD28, CD117 и CD81, имеющие значение в диагностике МОБ при ММ. Перечисленные выше дополнительные антигены изучались в комплексе с основными в период первичной диагностики опухоли и после терапии первой линии по достижении ремиссии.

Оценка aberrantного иммунофенотипа ПК и их клональности, определение прогноза заболевания с

Таблица 1. Панель моноклональных антител для диагностики плазмноклеточных опухолей

Проба №	Флюорохром							
	РacBlue/V450	РacOr/V500	FITC	PE	PE-Cy5	PE-Cy7	APC	APC-H7
1	CD45	CD138	CD38	CD56	β2-микроглобулин	CD19	κ-легкие цепи	λ-легкие цепи
2	CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

Таблица 2. Клетки плазмочитарного ряда в миелограмме больных ММ при первичной диагностике и после индукционной терапии

Тип ПК*	Число пациентов, n		Число клеток, %	
	Среднее	Диапазон	Среднее	Диапазон
При первичной диагностике				
Плазмциты	62	22,8	0,4–94,8	
Проплазмциты	34	4,1	0,8–12,8	
После индукционной терапии				
Плазмциты	62	6,75	0,2–68,3	
Проплазмциты	5	11,4	2,0–31,6	

ММ — множественная миелома; ПК — плазматические клетки.

* Плазмобласты практически не встречались.

Таблица 3. Аберрантный иммунофенотип при первичной диагностике ММ по дополнительным маркерам

Аберрантный иммунофенотип (различные сочетания дополнительных маркеров)	Число пациентов	
	Абс.	%
CD27–	4	7,5
CD28+	2	3,8
CD117+	5	9,4
CD81–	9	17,0
CD27–CD28+CD117+CD81–	7	13,2
CD27–CD117+	2	3,8
CD27–CD117+CD81–	5	9,4
CD27–CD28+	2	3,8
CD27–CD28+CD81–	3	5,7
CD27–CD81–	2	3,8
CD28+CD117+CD81–	5	9,4
CD28+CD117+	2	3,8
CD28+CD81–	1	1,9
CD117+CD81–	4	7,5
Итого	53	100,0

учетом результатов мониторинга МОБ по-прежнему квалифицируются как актуальные задачи клинической онкогематологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные первичной диагностики и МОБ-статуса (миелограмма, иммунофенотипирование) костного мозга 61 больного ММ и 1 пациента с плазмцитомой. Все пациенты получали лечение и находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2021 г.

При исследовании аспирата костного мозга у 24 из 61 пациента ПК составляли менее 10 % (диапазон 0,4–9,2 %). При дообследовании у этих 24 больных выявлены признаки симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и пора-

жения костей) и обнаружены экстрамедуллярные или костные плазмцитомы, что соответствует критериям постановки диагноза ММ согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018 г. [4].

Среди пациентов, включенных в исследование, было 37 (59,7 %) мужчин и 25 (40,3 %) женщин в возрасте 31–76 лет (медиана 58 лет). Секретция парапротеина А имела место у 12 (19,4 %) больных, G — у 33 (53,2 %), А и G — у 1 (1,6 %), D — у 1 (1,6 %), белка Бенс-Джонса — у 12 (19,4 %). Несекретирующая ММ диагностирована у 3 пациентов, что составило 4,8 %. Моноклональность по κ-типу легких цепей иммуноглобулинов установлена у 34 (54,8 %) больных, по λ-типу — у 25 (40,3 %).

Методом определения МОБ служила 8-цветная проточная цитометрия на проточном цитометре FACSCanto II (BD, США). В настоящем исследовании использовалась панель моноклональных антител для диагностики плазмноклеточных опухолей, рекомендованная консорциумом EuroFlow 2012 г. (табл. 1) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При первичной диагностике в костном мозге у 62 больных по данным миелограммы обнаруживалось 0,4–94,8 % ПК. У 34 из них проплазмциты составляли 0,8–12,8 %. Плазмобласты практически не встречались (табл. 2).

В нашем исследовании на этапе после индукционной терапии МОБ ≤ 0,01 %, т. е. отрицательный МОБ-статус, достигнут по маркеру CD45 у 5 пациентов, CD19 — у 1, CD56 — у 3, CD27 — у 3, CD28 — у 3, CD117 — у 4 и, наконец, CD81 — у 1. При МОБ-отрицательном статусе проплазмциты в аспирате костного мозга не обнаруживались.

В целом изучение особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток при ММ, выявление аберрантного иммунофенотипа по ключевым и дополнительным маркерам при первичной диагностике имеют важное значение для последующего анализа МОБ. Оценивать МОБ при ММ можно как по ключевым маркерам диагностики, так и по дополнительным. Из общей группы наблюдавшихся нами 62 больных ММ у 53 был изучен первичный иммунофенотип по экспрессии не только основных маркеров (CD38, CD138, CD45, CD56, CD19), но и дополнительных — CD27, CD28, CD117 и CD81 (табл. 3).

На первом этапе иммунофенотипического анализа после исключения дуплетов (агрегатов клеток) и дедбриса (обломков клеток) выделяли ПК — гейт CD38+ (рис. 1). Следует отметить, что разделение нормальных и опухолевых плазмцитов на основании уровней экспрессии CD38 прослеживается не во всех случаях.

МОБ по экспрессии антигена CD27 изучена у 48 больных. Аберрантный иммунофенотип по экс-

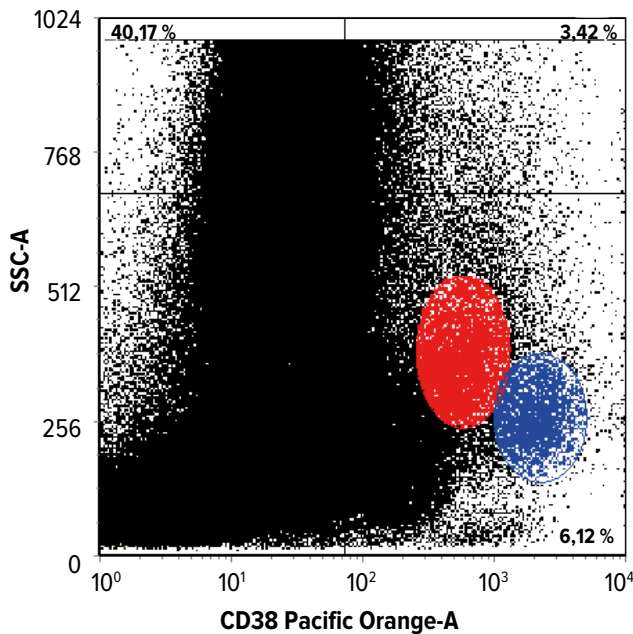


Рис. 1. Выделение гейта плазматических клеток. Нормальный (синий цвет) и aberrantный (красный цвет) иммунофенотипы плазматических клеток

Fig. 1. Plasma cell gating. Normal (blue) and aberrant (red) immunophenotypes of plasma cells

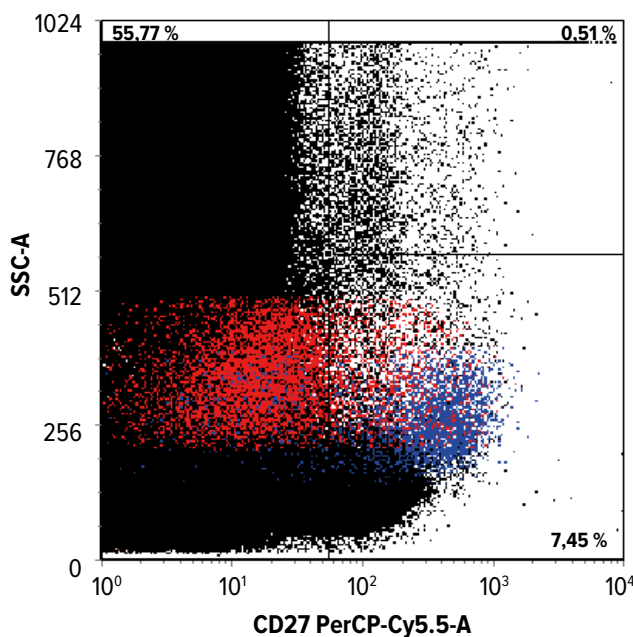


Рис. 2. Нормальный (синий цвет) и aberrantный (красный цвет) иммунофенотипы по экспрессии маркера CD27 у пациента Г. Экспрессия CD27 на нормальных плазматических клетках яркая, положительная, а на опухолевых — слабая, отрицательная

Fig. 2. Normal (blue) and aberrant (red) immunophenotypes based on CD27 marker expression in patient G. The CD27 expression is bright and positive in normal plasma cells but weak and negative in tumor cells

прессии этого маркера при первичной диагностике выявлен у 25 (47,2 %) пациентов. Диапазон CD27-положительных ПК в аспирате костного мозга составил 0,4–75,3 %. У 23 (43,4 %) больных ММ выявлен нормальный иммунофенотип по маркеру CD27. Приводим

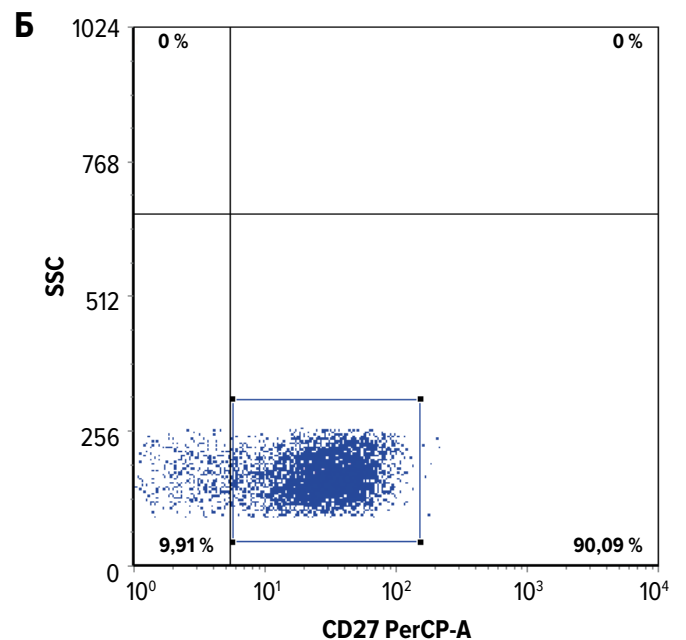
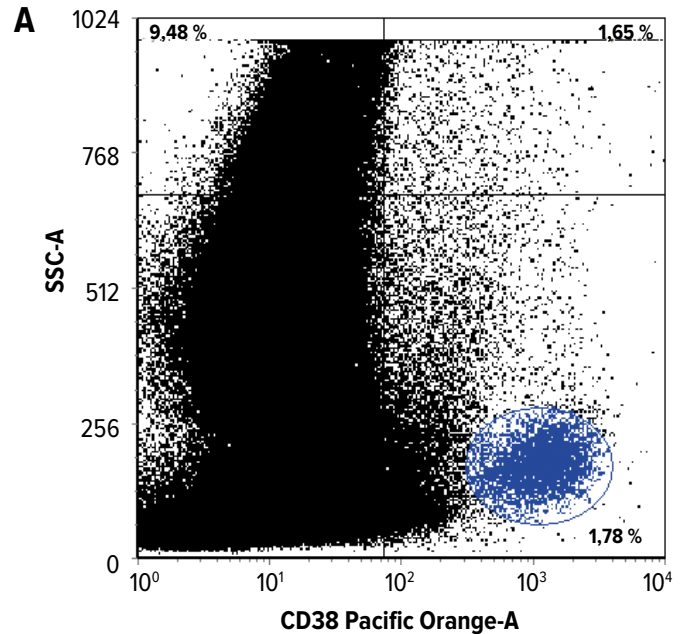


Рис. 3. Нормальная яркая экспрессия маркера CD27 (Б) после индукционной терапии в гейте плазматических клеток CD38 (А) у пациента Г.

Fig. 3. Normal bright expression of CD27 marker (B) after induction therapy in CD38 plasma cell gate (A) in patient G.

пример экспрессии антигена CD27 на ПК костного мозга больного ММ.

На рис. 2 представлен пример экспрессии CD27 на ПК костного мозга больного Г, 69 лет (ММ с парапротеинемией IgG к-типа). При первичной диагностике плазматические в миелограмме составили 4,2 %, проплазматические отсутствовали. ПК имели aberrantный иммунофенотип по экспрессии CD45, CD56 и CD19 (CD45 экспрессировали 22,3 % ПК, CD19 — 15,9 %, CD56 — 87,9 %).

МОБ-статус по экспрессии антигена CD27 на ПК костного мозга после индукционной терапии оценен у 33 пациентов. МОБ-положительными по CD27 оказались 30 (91 %) больных, а МОБ-отрицательными — 3 (9 %).

На рис. 3 представлена экспрессия CD27 на ПК костного мозга у пациента Г. после лечения по трехкомпо-

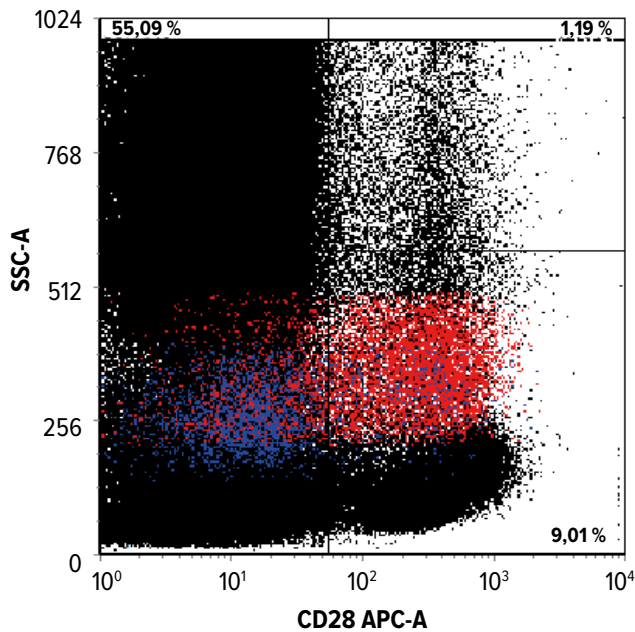


Рис. 4. Нормальный (синий цвет) и aberrантный (красный цвет) иммунофенотипы по экспрессии маркера CD28 на этапе первичной диагностики ММ у пациента Г.

Fig. 4. Normal (blue) and aberrant (red) immunophenotypes based on CD28 marker expression in patient G. at the stage of primary diagnosis of MM

нентной схеме VRD; число ПК в миелограмме — 1,4 %. Иммунофенотип ПК: антиген CD45 экспрессировали 91,5 % ПК, CD19 — 81,5 %, CD56 — 3 %. Экспрессия маркера CD27 составила 98 %, aberrантная популяция клеток отсутствовала, что соответствовало МОБ-отрицательному статусу.

Из 42 больных ММ, включенных в анализ МОБ, aberrантный иммунофенотип по экспрессии антигена CD28 при первичной диагностике установлен у 22 (41,5 %), нормальный — у 20 (47,6 %). В качестве примера приводим иммунофенотипы по экспрессии CD28 у пациента Г. (рис. 4).

МОБ по экспрессии антигена CD28 после индукционной терапии изучена у 32 пациентов. Число МОБ-положительных случаев по CD28 составило 29 (90,6 %), МОБ-отрицательных — 3 (9,4 %). В качестве примера приводим уровень МОБ по экспрессии CD28 у пациента Г., который расценен как отрицательный (рис. 5).

Из 41 больного, включенного в анализ МОБ, aberrантный иммунофенотип по экспрессии антигена CD117 при первичной диагностике выявлен у 30 (73,2 %) больных, нормальный — у 11 (26,8 %).

Aberrантность клеток ММ по экспрессии антигена CD81 при первичной диагностике установлена у 36 (67,9 %) из 53 больных, иммунофенотип оказался нормальным у 17 (32,1 %) пациентов.

На рис. 6 представлен пример экспрессии ПК костного мозга антигенов CD81 и CD117 при первичной диагностике у больной Р., 60 лет (ММ с парапротеинемией IgG κ-типа); число ПК в миелограмме — 1,6 %. Опухолевые ПК имеют aberrантный иммунофенотип по экспрессии маркеров CD45, CD56 и CD19 (CD45 экспрессируется на 35 % плазмочитов, CD19 — на 13 %, CD56 — на 59 %). ПК моноклональны по κ-типу легких цепей иммуноглобулинов.

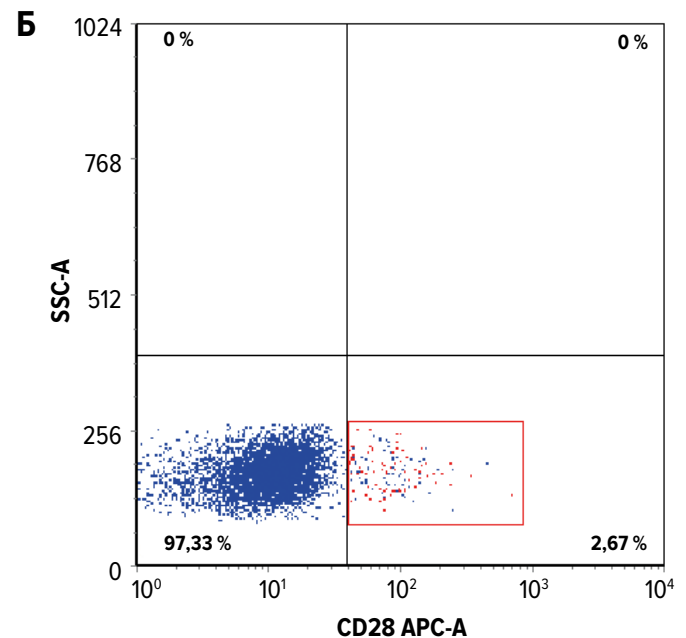
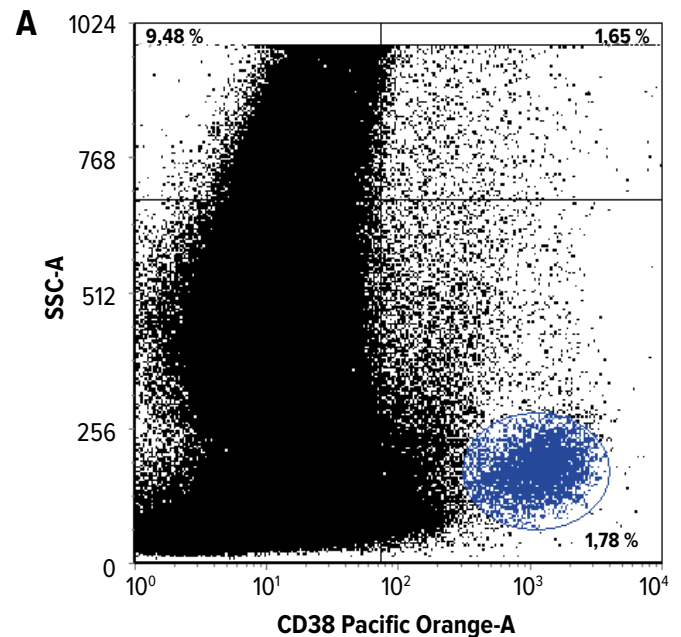


Рис. 5. МОБ-отрицательный уровень по экспрессии маркера CD28 (Б) после индукционной терапии в гейте плазматических клеток CD38 (А) у пациента Г.

Fig. 5. MRD-negative status based on CD28 marker expression (B) after induction therapy in CD38 plasma cell gate (A) in patient G.

У больной Р. после лечения по схеме VRD ПК в миелограмме составили 1,6 %. Иммунофенотип ПК: антиген CD45 экспрессировали 92,4 % плазмочитов, CD19 — 96,6 %, CD56 — 3,74 %; миеломные клетки были поликлональными. МОБ-статус по экспрессии маркеров CD117 и CD81 после индукционной терапии расценен как отрицательный (рис. 7).

В целом МОБ по экспрессии антигена CD117 после индукционной терапии изучена у 31 пациента. Частота МОБ-положительных случаев по антигену CD117 составила 27 (87 %), а МОБ-отрицательных — 4 (13 %). МОБ по экспрессии антигена CD81 после индукционной терапии изучена у 30 пациентов. Частота МОБ-положительных случаев по CD81 составила 29 (96,7 %), МОБ-отрицательных — 1 (3,3 %) (табл. 4).

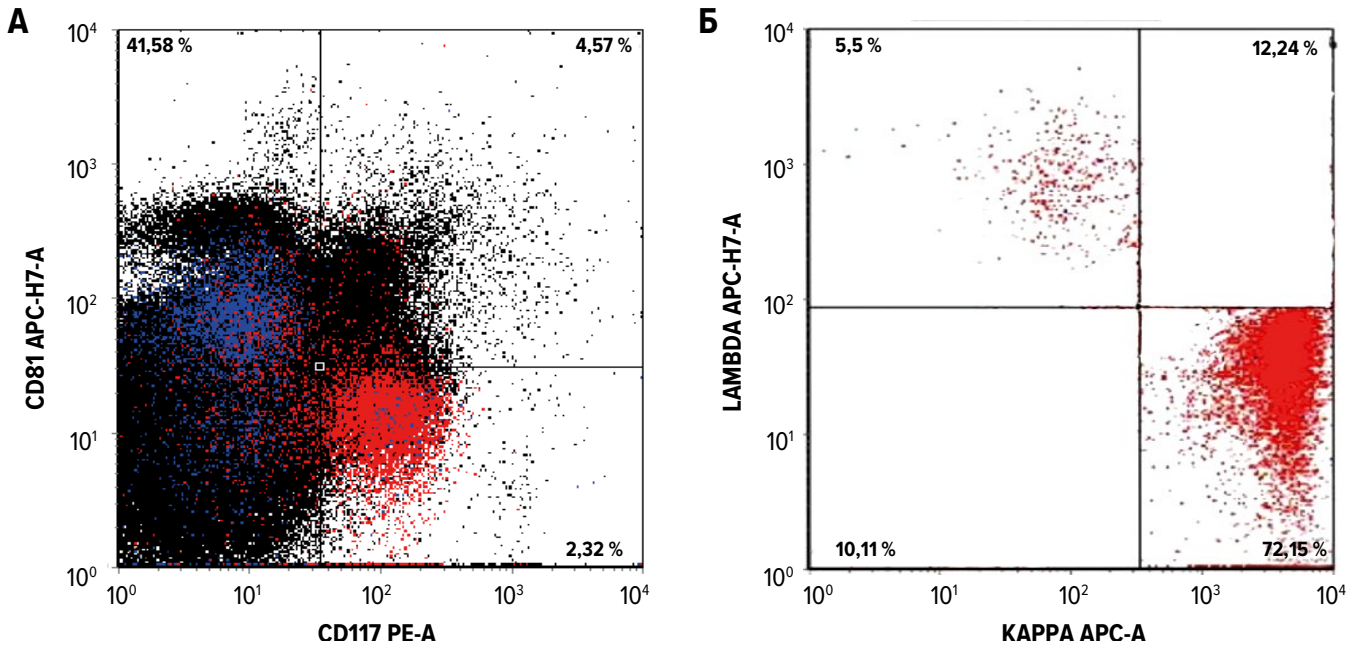


Рис. 6. (А) Нормальный (синий цвет) и aberrantный (красный цвет) иммунофенотипы по экспрессии маркеров CD117 и CD81 при первичной диагностике ММ у пациентки Р. (Б) Моноклональность плазматических клеток по к-типу легких цепей иммуноглобулинов

Fig. 6. (A) Normal (blue) and aberrant (red) immunophenotypes based on CD117 and CD81 marker expressions in female patient R. at the stage of primary diagnosis of MM. (B) Plasma cell monoclonality in к-type immunoglobulin light chains

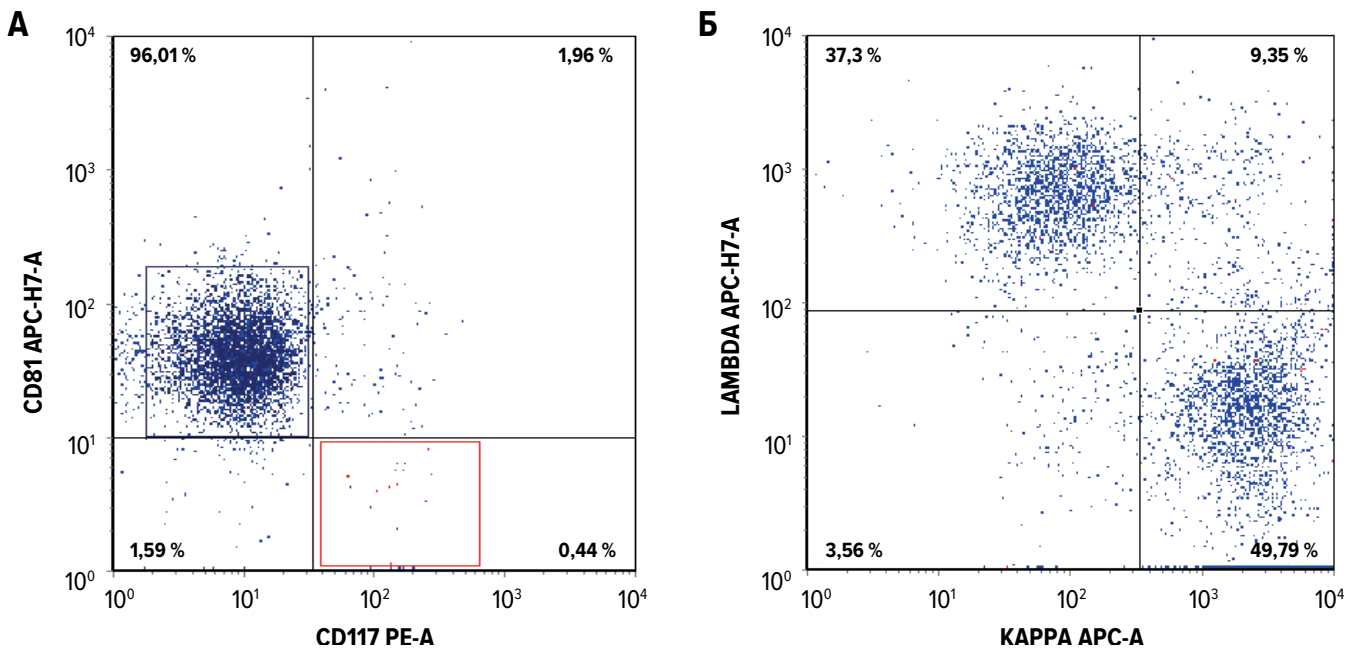


Рис. 7. (А) МОБ-отрицательный статус по экспрессии маркеров CD117 и CD81 после индукционной терапии у пациентки Р. (Б) Поликлональность плазмочитов легких цепей иммуноглобулинов

Fig. 7. (A) MRD-negative status based on CD117 and CD81 marker expressions after induction therapy in female patient R. (B) Plasma cell polyclonality in immunoglobulin light chains

ОБСУЖДЕНИЕ

ММ, или плазмноклеточная миелома, до настоящего времени характеризуется как неизлечимая злокачественная В-клеточная опухоль. Субстратом ММ являются зрелые ПК, способные секретировать моноклональный иммуноглобулин. На морфологическом уровне миеломные клетки не всегда отли-

Таблица 4. Дополнительные маркеры CD27, CD28, CD117, CD81 в диагностике МОБ у больных ММ после индукционной терапии

Статус МОБ у больных ММ	МОБ после индукционной терапии ММ, n			
	CD27	CD28	CD117	CD81
Положительный	30	29	27	29
Отрицательный	3	3	4	1
Итого	33	32	31	30

ММ — множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

чимы от нормальных ПК. Однако они в отличие от нормальных ПК характеризуются так называемой моноклональностью, что наиболее просто подтверждается по однотипности продуцируемого ими иммуноглобулина.

Вместе с тем динамическое наблюдение за эффективностью лечения больных требует оценки ПК в аспирате костного мозга при чрезвычайно низком их содержании. Показатель клональности по типу легких цепей иммуноглобулинов в подобных ситуациях мало информативен.

Достаточно новым оказалось обнаружение аберрантности экспрессии ряда антигенов и рецепторов на мембране ПК, т. е. таких антигенов, которые в норме отсутствуют и появляются при злокачественной трансформации или, напротив, утрачиваются на злокачественных клетках.

Таких антигенных детерминант достаточно много: одни из них хорошо известны и могут рассцениваться как стандарты в характеристике иммунофенотипа плазмочитов, другие являются относительно новыми, свойства которых еще предстоит изучить.

Мы поставили целью своей работы охарактеризовать именно эти новые маркеры плазмочитов и иллюстративно представить образцы экспрессии каждого из них уже на этапе первичной диагностики ММ, а также в процессе лечения. В настоящее исследование включены как классические примеры ММ с высоким плазмочитозом костного мозга при диагностике, так и случаи плазмочитомы с синдромом CRAB и относительно низким содержанием плазмочитов в костном мозге пациентов. Интересно отметить, что наблюдение за уровнями плазмочитов в костном мозге этих больных в процессе лечения не давало оснований судить о динамике ответа миеломных клеток по морфологическим характеристикам. Однако иммунофенотипические особенности разительно менялись от полностью аберрантных до полностью нормальных. Здесь чрезвычайно важно подчеркнуть, что даже на небольшой части нормальных плазмочитов возможен небольшой уровень экспрессии антигенов, свидетельствующих об аберрантности иммунофенотипа. По данным других авторов, изучавших дополнительные антигены, только CD28 представлен на нормальных плазмочитах ($\leq 15\%$), однако для остальных маркеров (CD27, CD117, CD81) подобные «аберрантные» клетки в норме отсутствуют [6]. Именно это и повышает ценность включения данных дополнительных антигенов в панель иммунофенотипирования ММ.

Из числа изучавшихся нами дополнительных антигенов на нормальных плазмочитах иммунофенотип соответствовал CD27+CD28–CD117–CD81+, а варианты аберрантного иммунофенотипа на опухолевых клетках представлены в табл. 3.

Более того, ряд представленных дополнительных маркеров, по данным литературы, имеет связь с прогнозом ММ. Так, наличие CD28 при отсутствии CD117 позволяет выделять прогностические группы риска при ММ, статистически значимо различающиеся по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [7]. К группе высокого риска

относят пациентов с иммунофенотипом плазмочитов CD28+CD117–, промежуточного — CD28+CD117+ и CD28–CD117–, низкого — CD28–CD117+. В нашем исследовании лишь 1 больной был отнесен на основании приведенных данных к группе высокого риска, у 18 пациентов установлен средний риск, а в 7 наблюдениях — низкий.

Другим важным для клиники сочетанием антигенов на мембране злокачественных плазмочитов является коэкспрессия маркеров CD117 и CD81. Одновременная оценка экспрессии этих маркеров после индукционной терапии имеет важное прогностическое значение у больных ММ. Сочетание CD117+CD81– ассоциируется с более благоприятным прогнозом, а CD117–CD81+ — с неблагоприятным [8]. В настоящей работе несколько преобладали прогностически неблагоприятные варианты иммунофенотипа CD117+CD81– ($n = 11$) и CD117–CD81+ ($n = 14$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведен детальный анализ аберрантного иммунофенотипа ПК с учетом экспрессии дополнительных маркеров CD27, CD28, CD117 и CD81 при первичной диагностике ММ. На основании результатов изучения аберрантного иммунофенотипа оценена МОБ при ММ не только по основным, но и по дополнительным маркерам. В качестве порогового уровня позитивности МОБ использовался показатель 0,01 % ПК в костном мозге с аберрантным иммунофенотипом в пределах миелокариоцитов. Частота МОБ-положительного результата у больных ММ составила: по CD27 — 91 %, CD28 — 90,6 %, CD117 — 87 %, CD81 — 96,7 %. Таким образом, МОБ при ММ необходимо оценивать не только по ключевым иммунологическим маркерам, но и по дополнительным.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Г.С. Тумян и Н.Н. Тупицын, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Тупицын, Е.Э. Толстых.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: Е.Э. Толстых.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: Е.Э. Толстых.

Окончательное одобрение рукописи: Н.Н. Тупицын.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
 2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
 3. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.
[Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. Zlokachestvennyye novobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality.) Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2020. 252 p. (In Russ)]
 4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с.
 5. van Dongen JJ, Lhermitte L, Bottcher S, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012;26(9):1908–75. doi: 10.1038/leu.2012.120.
 6. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications or MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016;90(1):61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.
 7. Mateo G, Montalban MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2737–44. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4120.
 8. Chen F, Hu Y, Wang X, et al. Expression of CD81 and CD117 in plasma cell myeloma and the relationship to prognosis. *Cancer Med.* 2018;7(12):5920–7. doi: 10.1002/cam4.1840.
-

