

Ключевые маркеры диагностики минимальной остаточной болезни при множественной миеломе

Е.Э. Толстых, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Эдуардовна Толстых Elenatolstykh1@gmail.com

Введение. Терапевтические достижения последних лет, постоянное появление новых лекарственных препаратов, которые позволяют достигать полной ремиссии, длительного периода без прогрессирования, диктуют необходимость контроля лечения с помощью мониторинга остаточной болезни при множественной миеломе. Мониторингом множественной миеломы считается обнаружение небольшого количества опухолевых клеток после проведенной терапии, которые могут быть причиной рецидива заболевания, т. е. контроль минимальной остаточной болезни (МОБ). В данной статье рассмотрены ключевые маркеры (CD45, CD56 и CD19) МОБ множественной миеломы при первичной диагностике и после индукционной терапии. Существуют различные диагностические методы исследования, с помощью которых можно достоверно оценивать ответ на терапию и прогнозировать возникновение рецидива. Основными методами обнаружения МОБ являются аллель-специфическая полимеразная цепная реакция, секвенирование нового поколения и многоцветная проточная цитометрия, которая получила наиболее широкое применение. Это довольно быстрый, количественный, чувствительный и доступный метод, используемый как для первичной диагностики множественной миеломы, так и для мониторинга МОБ. При первичной диагностике важное значение имеет выявление аберрантного иммунофенотипа для правильной последующей оценки МОБ при множественной миеломе. Определение МОБ множественной миеломы считается важной составляющей в ходе терапии перед аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, для оценки эффективности проведенной терапии, контроля и прогноза заболевания.

Цель исследования – изучение ключевых маркеров (CD45, CD56 и CD19) диагностики МОБ у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Исследование проведено у 59 больных множественной миеломой. У всех пациентов, помимо стандартных методов диагностики и стадирования заболевания, выполнялось исследование морфологии костного мозга (миелограмма) и иммунофенотипа. Методом диагностики МОБ была 8-цветная проточная цитометрия с использованием панели моноклональных антител для диагностики плазмноклеточных опухолей Euro-Flow 2012 г.

Результаты. Оценена МОБ по маркерам CD45, CD56 и CD19 у больных множественной миеломой после индукционной терапии. Частота МОБ-позитивности по CD45 составила 87,5 %, по CD56 – 97,5 %, по CD19 – 95,5 %. Частота установления МОБ-негативного статуса по CD45 составила 12,5 %, по CD56 – 2,5 %, по CD19 – 4,5 %.

Заключение. Применение комплекса этих маркеров позволяет наиболее точно установить МОБ-негативный статус с учетом первичного иммунофенотипа злокачественных плазматических клеток.

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

Для цитирования: Толстых Е.Э., Тупицын Н.Н. Ключевые маркеры диагностики минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):42–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49.

Key markers for diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma

Elena E. Tolstykh, Nikolay N. Tupitsyn

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Контакты: Elena Eduardovna Tolstykh Elenatolstykh1@gmail.com

Introduction. Therapeutic advances in recent years, the appearance on the market each time of new drugs that allow patients to achieve complete remission, a long period without progression dictate the need to control treatment by monitoring residual disease in multiple myeloma. Monitoring of multiple myeloma is the detection of a small number of tumor cells after therapy in a patient, which may be the cause of recurrence of the disease – control of minimal residual disease (MRD). This article discusses the key diagnostic markers (CD45, CD56 and CD19) of minimal residual multiple myeloma disease at initial diagnosis and after induction therapy. There are various diagnostic methods of research that can reliably assess the response to therapy and predict the occurrence of relapse. The main methods for detecting MRD are allele-specific polymerase chain reaction, next-generation sequencing and multicolor flow cytometry. The diagnosis of MRD by flow cytometry is the most widely used quite fast, quantitative, sensitive and affordable method, it is used for the primary diagnosis of multiple myeloma, as well as for monitoring MRD. It is important to identify the aberrant immunophenotype during the initial diagnosis for the correct subsequent assessment of MRD. MRD of multiple myeloma is considered an important component in the course of patient therapy before hematopoietic stem cell autotransplantation to assess the effectiveness of therapy, control and prognosis of the disease.

The aim of the work MRD-study with the key diagnostic markers in multiple myeloma (CD45, CD56 and CD19).

Materials and methods. The study was carried out in 59 patients with multiple myeloma. For all patients, in addition to standard methods of diagnosis and staging of the disease, bone marrow morphology (myelogram) and immunophenotype were examined. Eight-color flow cytometry with a panel of monoclonal antibodies for the diagnosis of plasma cell tumors Euro-Flow 2012 was used to diagnose MRD.

Results. MRD was assessed by markers CD45, CD56 and CD19 in patients with multiple myeloma after induction therapy. The incidence of MRD-positivity for CD45 was 87.5 %, for CD56 – 97.5 %, for CD19 – 95.5 %. The incidence of MRD-negative status was for CD45 was 12.5 %, for CD56 – 2.5 % and for CD19 – 4.5 %.

Conclusion. The use of a complex of these markers allows the most accurate determination of the MRD-negative status, taking into account the primary immunophenotype of malignant plasma cells.

Key words: multiple myeloma, minimal residual disease, plasma cells, bone marrow, multicolor flow cytometry

For citation: Tolstykh E.E., Tupitsyn N.N. Key markers for diagnosis of minimal residual disease in multiple myeloma. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-42-49.

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание с клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток (ПК) в костном мозге, реже — в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи (κ , λ), характеризующееся значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью. ММ характеризуется гематологическими, инфекционными, костными, почечными и нередко неврологическими осложнениями [1].

Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., термин «ММ» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» — заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических ПК, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина [2].

Множественная миелома составляет 1 % от всех злокачественных опухолей системы гемопозеза и является 2-м по частоте из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний [3–5].

При ММ субстратом опухоли являются ПК, продуцирующие моноклональный белок. На любом этапе

созревания В-лимфоцита могут возникнуть генетические повреждения. При этом образуется В-лимфоцит, который способен дифференцироваться до плазмочита, но продуцирующий нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими aberrациями, такими как хромосомные делеции, мутации соматических генов и т.д. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обуславливает высокую вариабельность течения болезни [6–9]. Различная активность миеломных ПК формирует разнообразие клинической картины и вариантов течения. Поражение костного мозга может носить как очаговый, так и диффузный характер [10].

Изучение особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток при ММ, определение устойчивых aberrантных признаков опухоли, отличающих патологический клон от нормальных клеточных аналогов, позволили выработать оптимальные подходы к выявлению клеток минимальной остаточной болезни (МОБ) методами проточной цитометрии. В качестве общих маркеров клеток плазматического ряда применяют антигены CD38 и CD138.

Минимальной остаточной болезнью называют состояние, при котором после проведенного лечения в костном мозге остается популяция злокачественных

Таблица 1. Панель моноклональных антител для диагностики плазмноклеточных опухолей

Table 1. Panel of monoclonal antibodies for the diagnosis of plasma cell tumors

РасBlue\V450	РасOr\V500	FITC	PE	PE-cy5	PE-cy7	APC	APC-H7
CD45	CD138	CD38	CD56	β 2-micro	CD19	CyIg- κ	CyIg- λ
CD45	CD138	CD38	CD28	CD27	CD19	CD117	CD81

клеток, которые могут явиться причиной развития рецидива заболевания. Для оценки эффективности и контроля лечения ММ оценивают МОБ, т.е. проводят количественную оценку популяции остающихся после лечения злокачественных клеток заболевания. МОБ-негативным статусом считается обнаружение опухолевой популяции клеток менее 0,01 % от общего числа миелокариоцитов. Внедрение новых методов лечения сопровождается и достижениями в мониторинге ММ [11].

К основным методам детекции МОБ и оценки полноты ремиссии при ММ относятся аллель-специфическая полимеразная цепная реакция, секвенирование нового поколения, многоцветная проточная цитометрия. Иммунофенотипирование с помощью проточной цитометрии является признанным мировым «золотым стандартом» диагностики в онкогематологии. Многоцветная проточная цитометрия при диагностике МОБ позволяет находить 1 ПК среди 10 000 миелокариоцитов.

МОБ-негативностью по данным проточной цитометрии считается отсутствие (<0,01 %) фенотипически aberrантных клональных ПК в аспирате костного мозга. Для диагностики плазмноклеточных опухолей консорциумом Euro-Flow в 2012 г. была разработана панель антител (табл. 1).

Значительные успехи в лечении ММ в последние годы позволяют достигать полной ремиссии, за которой следует длительный период без прогрессирования. Статус отрицательной МОБ считается прогностическим фактором и наиболее ценным индикатором продолжительности безрецидивного периода. Определение МОБ дает возможность лучше контролировать заболевание, оценить эффективность лечения и предвидеть возможный рецидив, т.е. имеет решающее значение для мониторинга статуса ремиссии; выявление МОБ рассматривается как основная причина рецидива.

Целью нашего исследования явилось изучение ключевых маркеров диагностики МОБ у больных ММ.

Материалы и методы

В исследование включены данные первичной диагностики и МОБ-статус (миелограмма, иммунофенотипирование) костного мозга 59 больных ММ, проходивших диагностику и лечение в 2017–2020 гг.

в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Среди наблюдавшихся больных ММ было 35 мужчин и 24 женщины. Возраст больных варьировал от 31 до 76 лет. По классификации Durie–Salmon больные ММ распределились следующим образом (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемой группы по классификации Durie–Salmon

Table 2. Distribution of patients in the study group according to the classification of Durie–Salmon

Стадия по Durie–Salmon Stage by Durie–Salmon	<i>n</i>	%
IA	5	8,5
IIA	4	6,8
IIIA	46	77,9
IIIB	4	6,8
<i>Всего</i> <i>Total</i>	59	100

Иммунофенотипирование пунктата костного мозга проводили методом 8-цветной проточной цитометрии на цитометре FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Анализировали собранный материал с помощью программ FCS Express V3. Использовали панель антител для диагностики плазмноклеточных опухолей Euro-Flow 2012 г. (см. табл. 1).

Результаты

Иммунофенотип плазматических клеток

Изучение особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток при ММ, выявление aberrантного иммунофенотипа при первичной диагностике имеют важное значение для последующей оценки МОБ. У всех наблюдавшихся 59 больных ММ был установлен первичный aberrантный иммунофенотип по экспрессии антигенов CD45, CD56 и CD19 (табл. 3).

Aberrантный иммунофенотип по экспрессии всех 3 антигенов (CD45, CD56 и CD19) выявлен у 34 (57,6 %) из 59 больных ММ; по экспрессии антигенов CD45, CD56 – у 3 (5,1 %); CD45, CD19 – у 12 (20,3 %); CD56, CD19 – у 9 (15,3 %) и по экспрессии CD56 – у 1 (1,7 %).

Таблица 3. Аберрантный иммунофенотип при первичной диагностике множественной миеломы

Table 3. Aberrant immunophenotype at primary diagnosis of multiple myeloma

Число пациентов Number of patients	CD45CD56CD19	CD45CD56	CD45CD19	CD56CD19	CD56	Всего Total
<i>n</i>	34	3	12	9	1	59
%	57,6	5,1	20,3	15,3	1,7	100

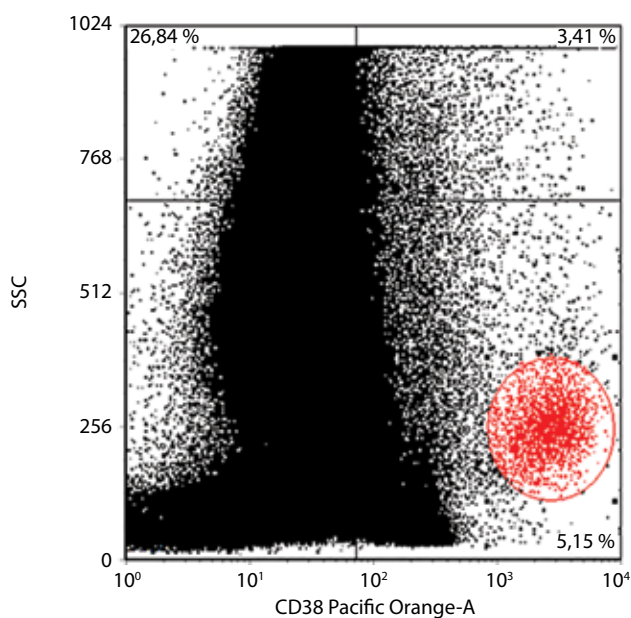


Рис. 1. Гейт плазматических клеток CD38⁺ (выделен красным цветом)
Fig. 1. The gate of plasma cells CD38⁺ (highlighted in red)

Диагностика МОБ на основании экспрессии CD45, CD56 и CD19 после индукционной терапии

Принципиальным этапом в отношении выявления МОБ является выбор антигена, позволяющего идентифицировать нужную нам популяцию. Маркером ПК считается выраженная экспрессия антигена CD38 в сочетании с характеристиками бокового светорассеяния лазерного луча (SSC). Данный подход пригоден для оценки количества как нормальных, так и миеломных ПК (рис. 1).

Наибольшая плотность экспрессии маркера CD38 обнаруживалась на нормальных ПК (CD38^{high}). Экспрессия CD38 на неопластических ПК была положительной, но плотность его экспрессии была сниженной (dim) в отличие от нормальных ПК. На рис. 2 показаны 2 популяции, одна из них представлена нормальными ПК, другая — опухолевыми (неопластическими) ПК по показателям экспрессии CD38 (PacOr\V500) и бокового светорассеяния.

Для специфичности выявления ПК среди миелокарицитов в соответствии со стандартными рекомендациями Международной рабочей группы

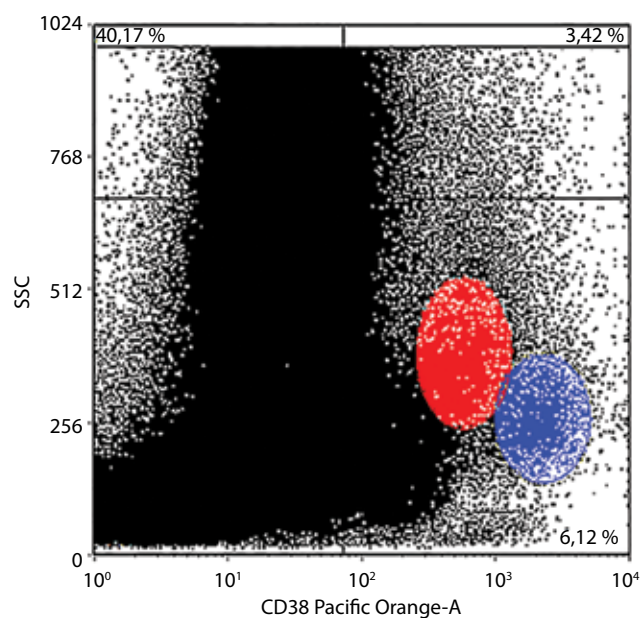


Рис. 2. Нормальная (синий цвет) и неопластическая (красный цвет) популяции плазматических клеток (гейт CD38⁺)

Fig. 2. Normal (blue color) and neoplastic (red color) population of plasma cells (gate CD38⁺)

по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) было предложено использовать комбинацию 2 маркеров — CD38 и CD138. Эта комбинация маркеров позволяет идентифицировать ПК, оценить их количественно, правильно отделить ПК от В-клеточных предшественников и от других лейкоцитов (рис. 3).

Затем выделяли ПК (CD38⁺ и CD138⁺) среди всех ядродержащих клеток — миелокарицитов (рис. 4).

На рис. 5 представлена нормальная и неопластическая (опухолевая) популяции ПК по экспрессии маркера CD45.

По экспрессии CD45, CD56 и CD19 оценивали МОБ у больных ММ после проведения индукционной терапии. При диагностике нормальный иммунофенотип по экспрессии CD45 наблюдали у 12 из 59 больных, что составило 20,3 %. Большинство из этих больных имели аберрантный иммунофенотип по CD56 и CD19 — 11/12 (91,7 %), 1 пациент имел аберрантный иммунофенотип только по экспрессии CD56 — 1/12 (8,3 %).

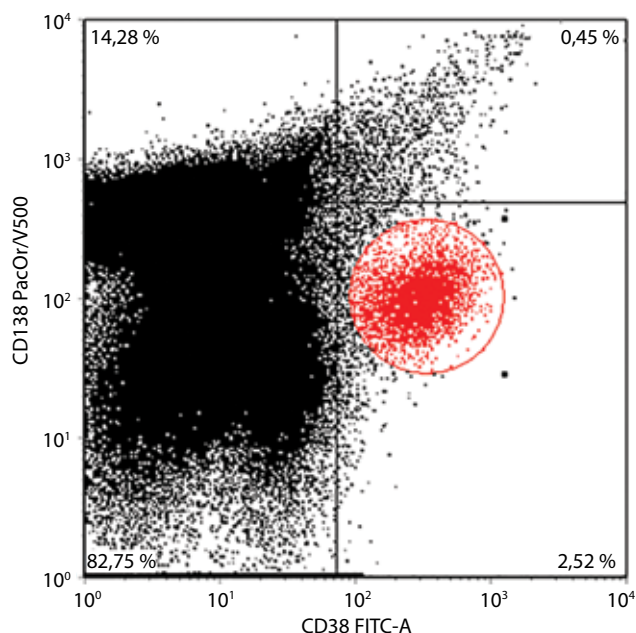


Рис. 3. Выделение гейта (красный цвет) плазматических клеток (гейт $CD38^+$ и $CD138^+$)

Fig. 3. Exposure of the gate (red color) of plasma cells (gate $CD38^+$ and $CD138^+$)

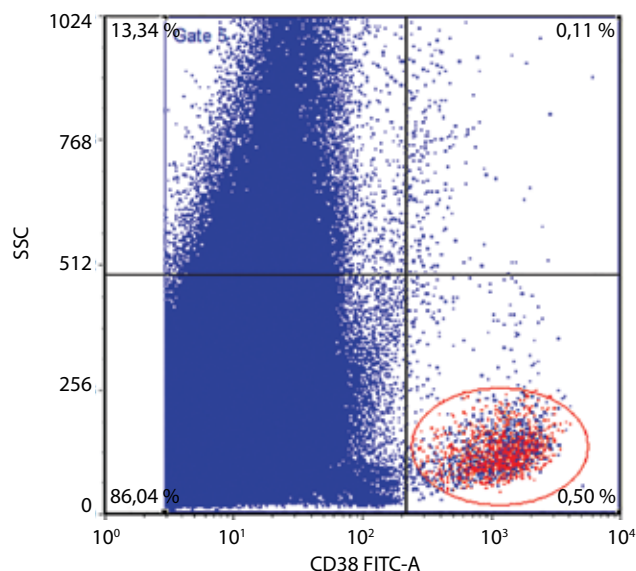


Рис. 4. Гейт $CD38^+$ и $CD138^+$ среди миелокариоцитов. Синим цветом выделены все ядросодержащие клетки, красным цветом — гейт плазматических клеток

Fig. 4. Gate $CD38^+$ and $CD138^+$ among myelokaryocytes. All nucleated cells are highlighted in blue, and the gate of plasma cells is highlighted in red

У 40 пациентов из группы больных ММ исследовали МОБ по экспрессии CD45 после индукционной терапии. Частота МОБ-положительных случаев по CD45 составила 35/40 (87,5 %). В этой группе больных ММ процент МОБ-положительных по CD45 был в диапазоне

0,02–15,85 %. У 5 (12,5 %) из 40 пациентов после индукционной терапии ММ выявлен МОБ-негативный статус (табл. 4).

Таблица 4. Выявление минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных множественной миеломой после индукционной терапии, n (%)

Table 4. Detection of minimal residual disease (MRD) in multiple myeloma patients after induction therapy, n (%)

Статус Status	МОБ после индукционной терапии MRD after induction therapy		
	CD45	CD56	CD19
МОБ-положительные MRD-positive	35 (87,5)	39 (97,5)	42 (95,5)
МОБ-отрицательные MRD-negative	5 (12,5)	1 (2,5)	2 (4,5)
Всего Total	40 (100)	40 (100)	44 (100)

Экспрессия антигена CD45 на миеломных (неопластических) ПК часто отсутствует, а на нормальных ПК экспрессия этого антигена гетерогенна, варьирует от слабой (dim, до 6 %) до положительной (100 %). Отсутствие маркера CD45 связано с прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Экспрессия CD56 на нормальных ПК отрицательная, но до 10–15 % могут быть CD56 dim, на миеломных ПК экспрессия CD56 высокой плотности

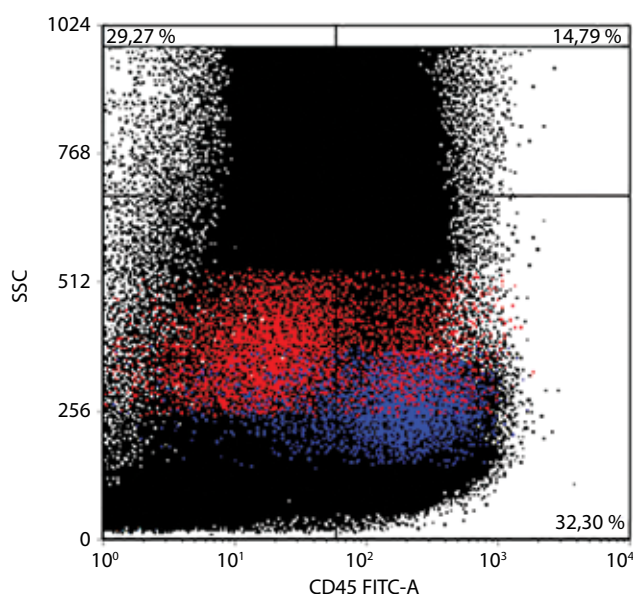


Рис. 5. Нормальный иммунофенотип плазматических клеток (популяция синего цвета) и aberrantный иммунофенотип (популяция красного цвета) по экспрессии CD45

Fig. 5. Normal plasma cell immunophenotype (blue population) and aberrant immunophenotype (red population) by CD45 expression

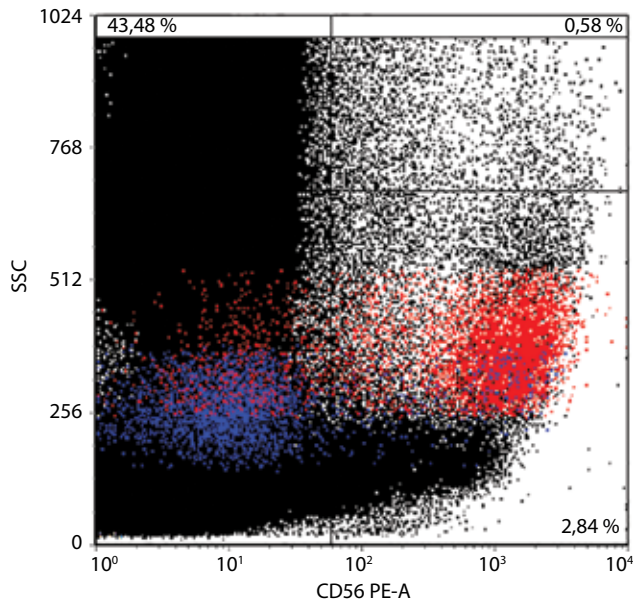


Рис. 6. Нормальный (популяция синего цвета) и aberrant (популяция красного цвета) иммунофенотипы по экспрессии маркера CD56
Fig. 6. Normal (blue population) and aberrant (red population) immunophenotype by CD56 marker expression

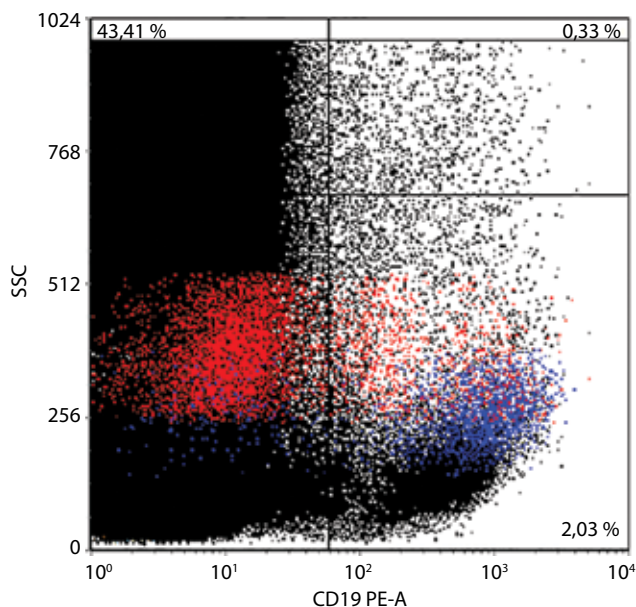


Рис. 7. Нормальный и aberrant иммунофенотипы по экспрессии маркера CD19
Fig. 7. Normal and aberrant immunophenotype by CD19 marker expression

(иногда достигала 100 %) при первичной диагностике больных ММ. На рис. 6 показаны 2 популяции ПК: по экспрессии CD56⁺ – aberrantный иммунофенотип, по экспрессии CD56⁻ – нормальные ПК костного мозга больного ММ.

Экспрессия антигена CD19 на миеломных (неопластических) ПК отрицательная, а на нормальных

ПК – положительная. При этом до 30 % всех ПК могут быть CD19-отрицательными, т.е. на нормальных ПК экспрессия по CD19⁺ >70 %. Отсутствие или исчезновение маркера CD19 связано с прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом (рис. 7).

После выделения ПК (гейт CD38⁺ и CD138⁺) среди всех ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) оценивали МОБ по экспрессии CD56 и CD19 (рис. 8).

При диагностике нормальный иммунофенотип по экспрессии CD56 наблюдали у 12 из 59 пациентов, что составило 20,3 %. Эти пациенты с ММ имели aberrantный иммунофенотип по CD45 и CD19.

В исследуемой группе у 40 из 59 больных ММ оценивали МОБ по экспрессии CD56 после индукционной терапии. Частота МОБ-положительных случаев по CD56 составила 39/40 (97,5 %). В этой группе больных ММ процент ПК, положительных по CD56, был в диапазоне 0,022–17,2 %. У 1 (2,5 %) из 40 больных ММ после индукционной терапии был МОБ-негативный статус (см. табл. 4).

При диагностике нормальный иммунофенотип по экспрессии CD19 наблюдали у 4 из 59 пациентов, что составило 6,8 %. Из этих больных ММ 3 (75 %) имели aberrantный иммунофенотип по CD45 и CD56 и 1 (25 %) пациент имел aberrantный иммунофенотип только по экспрессии CD56.

Минимальную остаточную болезнь по экспрессии CD19 после индукционной терапии изучили у 44 пациентов. В исследуемой группе частота МОБ-положительных случаев по CD19 составила 42/44 (95,5 %). В этой группе пациентов с ММ процент МОБ-положительных по CD19 был в диапазоне 0,03–16,3 %. У 2 (4,5 %) пациентов после индукционной терапии был МОБ-негативный статус (см. табл. 4).

Обсуждение

Определение МОБ с помощью проточной цитометрии является обязательным диагностическим этапом для оценки глубины ответа, прогноза заболевания и мониторинга лечения больных ММ.

В течение долгого времени целью лечения было достижение частичной ремиссии или стабилизации заболевания. Благодаря внедрению в клиническую практику высокодозной терапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток появилась возможность достижения полной ремиссии примерно у 35 % больных ММ [12].

Следует отметить, что ни стандартные, ни новые препараты не способны обеспечить полное уничтожение всех клеток миеломы, в результате у большинства больных развивается рецидив за счет остаточного опухолевого клона, т.е. МОБ. Однако терапевтические достижения в последние годы дают возможность

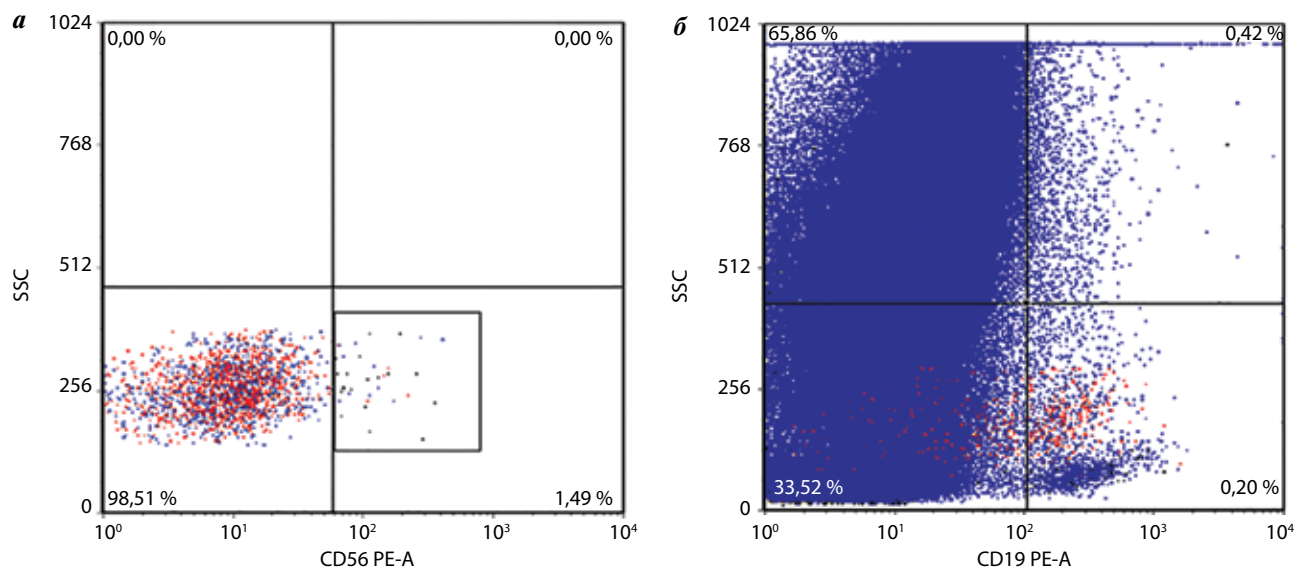


Рис. 8. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) по экспрессии CD56 и CD19 в гейте плазматических клеток среди миелокариоцитов: а — в квадрате (точечное изображение) по экспрессии CD56⁺ (PE) и бокового светорассеяния выделена популяция миеломных клеток, оставшихся после индукционной терапии, измерение которых соответствует МОБ по экспрессии CD56; б — по экспрессии CD19⁺ (PE) и бокового светорассеяния, красным цветом (точечное изображение) выделена популяция миеломных клеток, оставшихся после индукционной терапии, измерение которых соответствует МОБ по экспрессии CD19

Fig. 8. Assessment of minimal residual disease (MRD) by CD56 and CD19 expression in the plasma cell gate among myelokaryocytes: a — in the square (dot image) was isolated a population of myeloma cells, remaining after induction therapy, by CD56⁺ (PE) expression and lateral light scattering, the measurement of which corresponds to the MRD by CD56 expression; б — according to the expression of CD19⁺ (PE) and lateral light scattering, the population of myeloma cells remaining after induction therapy is highlighted in red (dot image), the measurement of which corresponds to the expression of CD19

достигнуть полной ремиссии, за которой следует длительный период без прогрессирования, и статус отрицательной МОБ считается прогностическим фактором и наиболее ценным индикатором последующего рецидива.

В исследовании В. Paiva и соавт. показано, что при переходе от отрицательного к положительному статусу МОБ при последовательном мониторинге МОБ в костном мозге происходят специфические изменения, такие как относительное увеличение эритробластов, НК-клеток и связанных с опухолью макрофагов [13]. В другом исследовании С. Votta и соавт. показали влияние соотношения CD27⁻/CD27⁺ Т-клеток в микроокружении костного мозга [14]. Эти данные указывают на происходящие изменения во взаимодействии между клетками миеломы в костномозговом микроокружении, которые приводят к последующим рецидивам и неконтролируемому заболеванию [15–17]. Таким образом, в любой момент МОБ-отрицательный статус может перейти в МОБ-положительный, что предсказывает рецидив заболевания. По некоторым данным [18], устойчивый 2-летний период отрицательного МОБ-статуса позволяет выявлять пациентов с очень низким риском прогрессирования заболевания.

Закключение

Проведен анализ ПК в миелограмме. У 100 % больных ММ среди клеток плазмочитарного ряда (по данным световой микроскопии препаратов костного мозга) преобладали зрелые формы.

Порогом позитивности МОБ считается 0,01 % ПК с aberrантным иммунофенотипом в пределах миелокариоцитов. Проведен детальный анализ aberrантного иммунофенотипа ПК по маркерам CD45, CD56 и CD19 при первичной диагностике ММ. Его частота по экспрессии CD45, CD56 и CD19 составила 57,6 %, по экспрессии CD45, CD56 — 5,1 %, по экспрессии CD45, CD19 — 20,3 %, по CD56, CD19 — 15,3 % и по CD56 — 1,7 %.

Оценен МОБ-статус по маркерам CD45, CD56 и CD19 у больных ММ после индукционной терапии. В нашем исследовании частота МОБ-позитивности у больных ММ составила по CD45 — 87,5 %, по CD56 — 97,5 %, по CD19 — 95,5 %, а частота установления МОБ-негативного статуса составила по CD45 — 12,5 %, по CD56 — 2,5 %, по CD19 — 4,5 %.

Применение комплекса данных маркеров позволяет наиболее точно установить МОБ-негативный статус с учетом первичного иммунофенотипа злокачественных плазматических клеток.

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

1. Рукавицын О.А., Поп В.П. Множественная миелома. В кн.: Гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 550. [Rukavitsyn O.A., Pop V.P. Multiple myeloma. In: Hematology. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 550. (In Russ.)].
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная Онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
3. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364(11): 1046–60. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
4. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin 2016;66(6): 443–59. DOI: 10.3322/caac.21357.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
6. Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol 2015;20(3):413–22. DOI: 10.1007/s10147-015-0837-0.
7. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012;122(10):3456–63. DOI: 10.1172/JCI61188.
8. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2012;12(5): 335–48. DOI: 10.1038/nrc3257.
9. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. Leukemia 2009;23(12):2210–21. DOI: 10.1038/leu.2009.174.
10. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 407–434. [Abramova A.V., Abdullaev A.O., Azimova M.H. et al. Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. V. 2. Ed. by V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 407–434. (In Russ.)].
11. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
12. Attal M., Harousseau J.I. Role of autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20(4):747–59. DOI: 10.1016/j.beha.2007.09.006.
13. Paiva B., Cedena M.T., Puig N. et al. Minimal residual disease monitoring and immune profiling in multiple myeloma in elderly patients. Blood 2016;127(25):3165–74. DOI: 10.1182/blood-2016-03-705319.
14. Botta C., Pérez Ruiz C., Goicoechea I. et al. Single-cell characterization of the multiple myeloma (MM) immune microenvironment identifies CD27-negative T cells as potential source of tumor-reactive lymphocytes. Blood 2019;134(Suppl 1):506. DOI: 10.1182/blood-2019-123974.
15. Kawano Y., Roccaro A.M., Ghobrial I.M., Azzi J. Multiple myeloma and the immune microenvironment. Curr Cancer Drug Targets 2017;17(9):806–18. DOI: 10.2174/1568009617666170214102301.
16. Malek E., de Lima M., Letterio J.J. et al. Myeloid-derived suppressor cells: the green light for myeloma immune escape. Blood Rev 2016;30(5):341–8. DOI: 10.1016/j.blre.2016.04.002.
17. Leone P., Berardi S., Frassanito M.A. et al. Dendritic cells accumulate in the bone marrow of myeloma patients where they protect tumor plasma cells from CD8+ T-cell killing. Blood 2015;126(12):1443–51. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623975.
18. Gu J., Liu J., Chen M. et al. Longitudinal flow cytometry Identified “minimal residual disease” (MRD) evolution patterns for predicting the prognosis of patients with transplant-eligible multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(12):2568–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.040.

Вклад авторов

Н.Н. Тупицын: участие в разработке дизайна исследования, руководство проведением исследования, редактирование текста статьи; Е.Э. Толстых: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание и оформление текста статьи, перевод на английский язык.

Authors' contribution

N.N. Tupitsyn: participation in the development of the research design, management of the research, editing of the text of the article; E.E. Tolstykh: development of research design, data acquisition and analysis, writing and formatting of the text of the article, translation into English.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Н. Тупицын / N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>
Е.Э. Толстых / E.E. Tolstykh: <https://orcid.org/0000-0003-0593-6900>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.11.2021. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 09.11.2021. Accepted for publication: 14.02.2022.