

МАМАЕВА ЕЛИЗАВЕТА АНДРЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ
ЦИКЛИНА D1, NSD2 И C-MAF
В ОПУХОЛЕВОМ СУБСТРАТЕ КОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ
У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

3.1.28. Гематология и переливание крови.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Менделеева Лариса Павловна

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий группой высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Митина Татьяна Алексеевна — доктор медицинских наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 202__ года в ___ часов

на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 202__ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Одним из частых клинических проявлений при ММ являются плазмоцитомы — опухолевые новообразования из aberrантных плазматических клеток. Их подразделяют на костные и экстрамедуллярные: костные плазмоцитомы формируются в костномозговой полости и могут разрушать корковый слой кости, а экстрамедуллярные — в различных органах и тканях, анатомически не связанных с костью.

Некоторые исследовательские группы определяют ММ, протекающую с костными плазмоцитомами, как отдельную клиническую форму ввиду особенностей течения болезни (M. Dimopoulos et al., 2006). В настоящее время продолжается изучение патогенеза ММ, осложненной костными плазмоцитомами. Активно развивается теория клональной гетерогенности ММ: удобной моделью для изучения этого феномена является форма болезни с образованием костных плазмоцитом. При сравнении результатов молекулярно-биологического исследования aberrантных плазматических клеток костного мозга и опухолевых клеток из нескольких костных плазмоцитом доказана пространственная гетерогенность ММ (L. Rasche et al., 2017). Спорным остается вопрос о прогностическом значении костных плазмоцитом: ряд авторов полагает, что данная форма не отличается низкими показателями выживаемости (R. Çiftçiler et al., 2020) в сравнении с пациентами без плазмоцитом, другие исследователи указывают на негативное влияние костных плазмоцитом на течение и прогноз заболевания (M. Varettoni et al., 2010), третьи считают эту форму прогностически благоприятной (E. Katodritou et al., 2020).

Первичными генетическими событиями в патогенезе ММ являются транслокации с вовлечением хромосомы 14 и гипердиплоидия (M. Chesi, P. Bergsagel, 2013). При ММ в опухолевых клетках чаще всего диагностируют 3 транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, расположенных на длинном плече хромосомы 14: $t(11;14)(q13;q32)$, $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q32;q23)$. При этих хромосомных поломках происходит дерегуляция протоонкогенов *NSD2*, *CCND1* и *MAF* (M. Chesi et al., 1998, M. Chesi et al., 1996, M. Chesi et al., 1998). Показано, что частота экспрессии рибонуклеиновой кислоты и белкового продукта онкогенов *CCND1*, *NSD2* и *MAF* в опухолевых клетках костного мозга больных ММ выше частоты выявления транслокаций с вовлечением хромосомы 14. Это обусловлено другими путями дерегуляции онкогенов (C. Leow et al., 2013, W. Hoechtlen-Vollmar et al., 2000, A. Gabrea et al., 1999). Поэтому продолжается как изучение путей дерегуляции онкогенов, так и их роли в патогенезе ММ.

Дерегуляция онкогенов и их белковых продуктов определяется молекулярно-биологическими, цитогенетическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. В частности, в работе авторов сопоставлены цитогенетический и ИГХ методы (T. Murase et al., 2019). Получена достоверная корреляция между двумя методами: обнаружение цитогенетических aberrаций t(4;14), t(11;14) и t(14;16) совпадало с экспрессией белков NSD2, циклина D1 и c-Maf в опухолевых клетках костного мозга, что, по мнению авторов, позволяет использовать ИГХ метод для стратификации риска у больных ММ.

Таким образом, высокая частота развития плазмочитом при ММ и малоизученные пути патогенеза диктуют необходимость детального изучения субстрата опухоли. Прогностическое значение гиперэкспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы в настоящее время не установлено. Представляет интерес сопоставление экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмочитомы. Кроме того, важно проанализировать клиническое течение ММ, осложненной костными плазмочитомами, в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате опухоли.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами, в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмочитомы.

Задачи исследования

1. Определить экспрессию белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы и костного мозга у больных множественной миеломой при диагностике заболевания.
2. Сопоставить экспрессию белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате парных образцов костной плазмочитомы и костного мозга.
3. Изучить влияние сочетанной экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате плазмочитомы на прогноз заболевания.
4. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами.
5. Оценить частоту достижения противоопухолевого ответа у пациентов с множественной миеломой в зависимости от наличия костных плазмочитом.
6. Проанализировать особенности клинического течения множественной миеломы в зависимости от экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмочитомы.

Научная новизна

Впервые проанализирована частота выявления экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы.

Впервые выполнено сопоставление экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы. Продемонстрирована высокая частота выявления клональной гетерогенности опухоли.

Изучено влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов на течение ММ и показатели выживаемости. Определена группа больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, характеризующаяся наиболее агрессивным течением заболевания.

Впервые продемонстрировано влияние числа и размеров костных плазмочитом на течение заболевания. Показана взаимосвязь между наличием ≥ 2 крупных костных плазмочитом и низкими показателями выживаемости, прослежена корреляция с факторами агрессивного течения ММ (высокий цитогенетический риск).

Практическая значимость

Представлены преимущества ИГХ метода для определения дерегуляции белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf: относительная простота исследования, экономическая доступность и возможность исследования архивного материала блоков плазмочитом.

Полученные результаты ИГХ исследования позволили определить группу больных с наиболее агрессивным течением заболевания и обнаружить высокую частоту клональной гетерогенности у больных ММ.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказана клональная гетерогенность множественной миеломы на основании различия экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы.

2. Определена частота экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костного мозга и костной плазмоцитомы.

3. Экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы является маркером агрессивного течения множественной миеломы.

4. Определены особенности течения множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами. Показано негативное влияние наличия нескольких крупных костных плазмочитом на прогноз заболевания.

5. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток эффективна при лечении больных множественной миеломой с формированием костных плазмоцитом.

Апробация

Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на:

1. VI Конгрессе гематологов России (Москва, 2022 год),
2. XIX Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2022 год),
3. 27 и 28 Конгрессах Европейского общества гематологов (Вена, 2022 год, Франкфурт, 2023 год),
4. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2022 год),
5. Научно-практической конференции «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования. Множественная миелома: от патогенеза и диагностики к прорывным терапевтическим решениям» (Москва, 2023 год).

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2023 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №7).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 24 тезисных сообщения (19 на русском языке, 5 на английском языке).

Объем и структура работы

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст работы содержит 33 таблицы, 34 рисунка. Список литературы включает 8 отечественных и 191 зарубежный источник.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 142 больных с впервые диагностированной ММ в возрасте от 24 до 83 лет (медиана 58 лет), соотношение М : Ж = 61 : 81. Пациенты проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2011 по 2022 год. Длительность наблюдения за больными составила от 1,2 до 141 мес. (медиана 24,5 мес.).

Исследование включало в себя ретроспективную и проспективную часть. В ретроспективную часть включено 26 больных ММ, проходивших лечение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2011 по 2018 год. Всем пациентам при диагностике заболевания выполнена биопсия костной плазмоцитомы. В проспективную часть исследования включено 116 больных ММ, которым в период с января 2019 года по август 2022 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был установлен диагноз ММ и начата индукционная терапия. 27 больным при диагностике заболевания выполнена биопсия костной плазмоцитомы. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

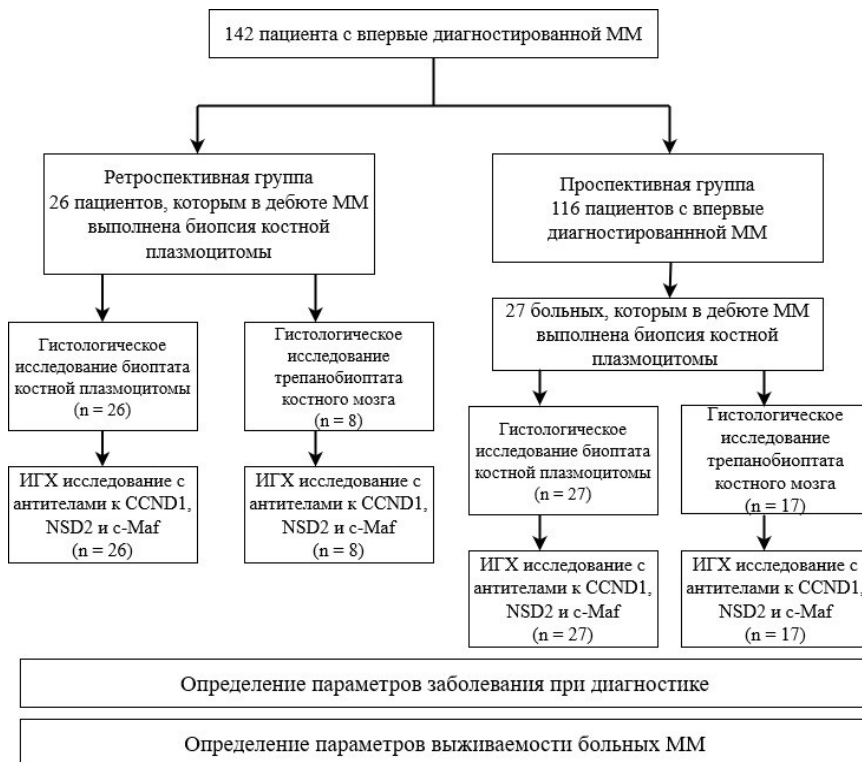


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В ретроспективную группу включено 26 пациентов с ММ, осложненной костными плазмоцитомами, в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 55 лет). Всем пациентам проводилась индукционная терапия бортезомибсодержащими схемами. В качестве второй линии терапии иммуномодулирующие препараты применялись у 7 (26,9 %) больных. Назначение полихимиотерапевтических схем потребовалось 7 (26,9 %) пациентам. Локальная лучевая

терапия (ЛЛТ) на область костных плазмцитом проведена 3 пациентам до выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Суммарная очаговая доза (СОД): 40–44 Гр.

Противоопухолевый ответ оценивался в соответствии с критериями ответа на противоопухолевую терапию, предложенными Международной рабочей группой по изучению множественной миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG) в 2016 году (S. Kumar et al., 2016). Определение размеров костных плазмцитом осуществлялось тем же методом, что и при диагностике заболевания: при выявлении костной плазмцитомы на низкодозной компьютерной томографии (КТ) костей скелета в последующем выполнялось прицельное исследование каждой конкретной костной плазмцитомы. По окончании индукционного этапа терапии значимого противоопухолевого ответа достигли 7 больных: полный ответ (ПО) — 4, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 3. Частичный ответ (ЧО) констатирован у 14 больных, стабилизация — у 2 пациентов. Прогрессия заболевания диагностирована у 3 больных.

Трансплантационный этап лечения выполнен 25 пациентам. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 200 мг/м² — 24 пациентам, в дозе 140 мг/м² одной пациентке ввиду диализзависимой почечной недостаточности. Поддерживающая терапия проводилась 11 (44 %) больным. ЛЛТ на область костных плазмцитом выполнена 5 пациентам. СОД: 34–45 Гр.

В проспективную группу включено 116 пациентов с впервые диагностированной ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58 лет). Визуализация всего тела (низкодозная КТ костей скелета) выполнена всем больным. У 26 (22,4 %) больных определялись только мелкие очаги остеодеструкций или диффузный остеопороз в костях скелета. У 29 (25 %) больных визуализировались костные плазмцитомы без прерывания коркового слоя или с его фрагментарным прерыванием, но без выхода мягкотканного компонента за пределы кости. У 61 (52,6 %) пациента выявлялись костные плазмцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости.

Всем пациентам проводилась индукционная терапия бортезомибсодержащими схемами. 17 пациентам (14,7 %) проводилась специфическая терапия леналидомидсодержащими схемами в качестве второй линии терапии. Назначение новых лекарственных препаратов (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб, помалидомид, карфилзомиб) с целью углубления противоопухолевого ответа потребовалось 17 (14,7 %) пациентам. 8 (6,9 %) больным назначались полихимиотерапевтические схемы. ЛЛТ на область костных плазмцитом до выполнения ауто-ТГСК проведена 7 больным в СОД 18–50 Гр.

По окончании индукционной терапии значимого противоопухолевого ответа достигли 44 (38 %) больных: ПО — у 12 (10 %), ОХЧО — у 32 (28 %) пациентов. ЧО зарегистрирован у

53 (46 %), стабилизация — у 8 (7 %), прогрессия заболевания — у 6 (5 %) больных. 5 (4 %) пациентов выбыли из-под наблюдения до определения эффективности индукционной терапии. Ауто-ТГСК проведена 52 пациентам. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось мелфаланом в дозе 200 мг/м² — 49 пациентам, в дозе 140 мг/м² — 3 пациентам с связи с наличием хронической болезни почек или возрастом > 65 лет. Поддерживающая терапия проводилась 29 (56 %) больным. ЛЛТ на область костных плазмоцитом выполнена 2 пациентам в СОД 25–40 Гр.

Методы исследования

Гистологическое и ИГХ исследование трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом выполнено в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отделением – д.б.н. Ковригина А.М.).

53 пациентам выполнена биопсия костной плазмоцитомы с последующим гистологическим исследованием. Из них у 33 больных проводилось гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга. Проанализировано 33 гистологических препарата трепанобиоптатов костного мозга, 53 гистологических препарата биоптатов костных плазмоцитом.

В соответствии с задачами данной работы биоптаты костного мозга и костных плазмоцитом исследовались методом ИГХ с использованием антител к CCND1, NSD2 и c-Maf. ИГХ исследование проведено с использованием иммуностейнера Leica Bond-Max. Из 33 больных у 8 в трепанобиоптате костного мозга субстрат ММ на светооптическом уровне не был определен. У 25 пациентов выявлена опухолевая инфильтрация костного мозга, в связи с чем эти образцы были подвергнуты ИГХ исследованию с антителами к циклину D1, NSD2 и c-Maf.

Суммарно проанализировано 159 микропрепаратов костных плазмоцитом, 75 микропрепаратов трепанобиоптатов костного мозга. Анализ уровня экспрессии маркеров CCND1, NSD2 и c-Maf проводился на световом микроскопе Leica 3000. Для определения экспрессии белков просматривали 5 полей зрения при 400-кратном увеличении. Оценку экспрессии маркеров осуществляли полуколичественным методом. Подсчитывали процентное содержание клеток, экспрессирующих исследуемый белок, по отношению к общему числу клеток опухолевого субстрата. Критерии оценки реакции с антителами к NSD2, CCND1 и c-Maf выбраны на основании проанализированных данных литературы, в которых представлены клинические и патоморфологические сопоставления с определением порогового значения. Клоны антител, использованные в настоящем исследовании и в исследовании японских авторов (Т. Murase et al., 2019), были идентичны. В качестве пороговых уровней экспрессии маркеров

были приняты: 5 % для CCND1, 10 % для NSD2 и c-Maf. Характеристика антител представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика антител, примененных при ИГХ исследовании.

Название антитела	Клон	Разведение	Производитель	Реакция
NSD2	29D1	1:150	Abcam	Ядерная
CCND1	SPA4	1:40	Cell Marque	Ядерная
c-Maf	ERP16484	1:150	Abcam	Ядерная

Определение числа, трех линейных размеров и плотности по шкале радиоденсивности в единицах Хаунсфилда (HU) костных плазмоцитом в дебюте заболевания и после противоопухолевой терапии выполнялись с помощью КТ на базе рентгеновского отделения (зав. отделением – к.м.н. Костина И.Э.). По результатам КТ исследования костей скелета у больных ММ нами отдельно определены костные плазмоцитомы без нарушения коркового слоя кости, а также костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя и выходом опухолевого пролиферата за пределы кости.

Выполнение общего и биохимического анализов крови, цитологического исследования пунктата костного мозга, иммунохимического исследования белков сыворотки крови с определением концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов и суточной мочи производилось в Централизованной клинко-диагностической лаборатории (зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н.).

Подсчет количества CD34+ клеток в периферической крови и лейкоконцентрате выполнялся на базе лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга (зав. лабораторией – к.м.н. Гальцева И.В.). Цитогенетическое исследование селективированных CD138+ клеток костного мозга методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) выполнялось на базе лаборатории кариологии (зав. лабораторией – к.м.н. Обухова Т.Н.).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26. Применялись непараметрические критерии χ^2 для качественных переменных, U-критерий Манна–Уитни и однофакторный дисперсионный анализ Краскала–Уоллеса для количественных переменных. Выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Кривые общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) построены по методу Каплана–Мейера. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости оценивали с помощью log-rank критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Особенности клинического течения ММ, осложненной костными плазмоцитомами

У 116 больных ММ, включенных в проспективное исследование, изучены лабораторные параметры при диагностике заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитов. У пациентов с плазмоцитомами при цитологическом исследовании достоверно чаще обнаруживалось низкое (< 10 %) содержание плазматических клеток в костном мозге, чем у больных без плазмоцитов — 25,6 % против 7,7 % ($p = 0,034$). При иммунохимическом исследовании у пациентов с костными плазмоцитомами отмечены более высокие показатели экскреции белка Бенс-Джонса, чем у больных без плазмоцитов (0,56 против 0,42 г/сут, $p = 0,060$). При выявлении плазмоцитов чаще диагностировалась гиперкальциемия ($p = 0,005$).

Цитогенетическое исследование селектированных CD138+ костного мозга методом FISH выполнено 101 больному: 25 (96 %) больных без плазмоцитов и 76 (84 %) — с плазмоцитомами. Среди пациентов без плазмоцитов не встречалась del17p13, в то время как у больных с плазмоцитомами она выявлялась в CD138+ клетках костного мозга в 20 % случаев ($p = 0,038$).

На рис. 2 представлено распределение пациентов по стадиям системы Международной системы стадирования (International Staging System, ISS) в зависимости от наличия костных плазмоцитов.

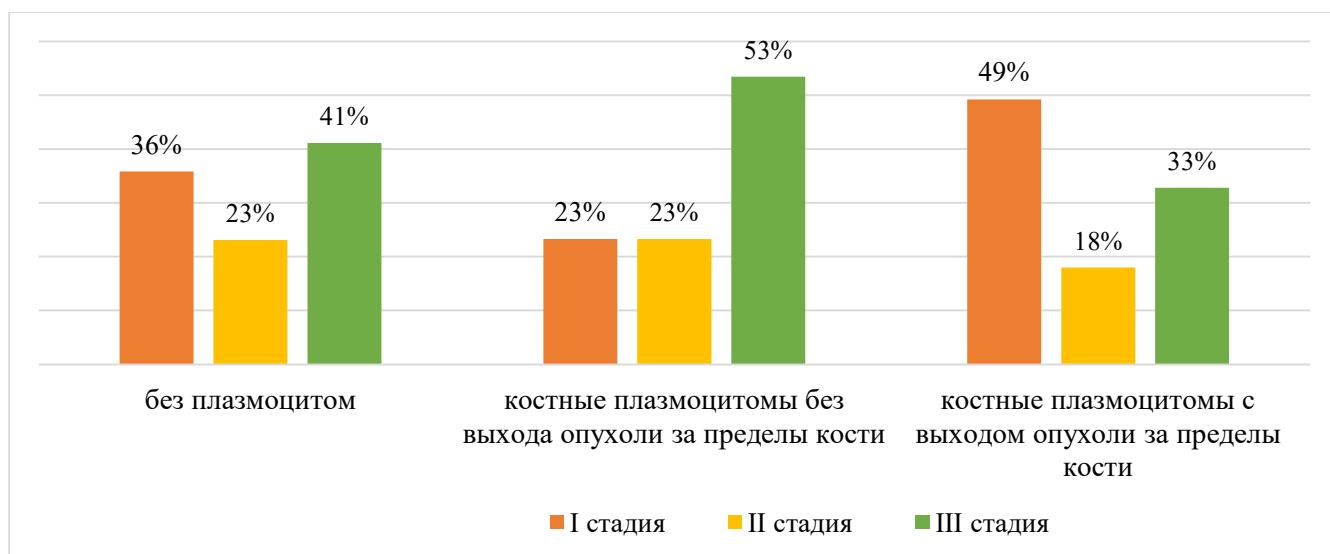


Рисунок 2. Распределение пациентов по стадиям системы ISS

в зависимости от наличия костных плазмоцитов.

У половины больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости определялась I стадия. Напротив, среди пациентов с костными плазмоцитомами без выхода опухолевого пролиферата за пределы кости чаще диагностировались распространенные стадии заболевания (III стадия — 53 % пациентов).

Эффективность противоопухолевой терапии у больных ММ

Эффективность индукционного противоопухолевого лечения определена у 111 больных ММ. Пациенты без костных плазмоцитом чаще, чем больные с костными плазмоцитомами достигали ПО или ОХЧО: 60 % против 34,9 % ($p = 0,026$). У этих пациентов реже диагностировалась стабилизация или прогрессия заболевания по сравнению с пациентами с костными плазмоцитомами (8 % против 13,9 %, $p = 0,336$). В целом, эта группа больных характеризовалась более благоприятным ответом на лечение.

Больные с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости точно так же, как и пациенты без плазмоцитом хорошо отвечали на лечение и в большинстве случаев достигали ОХЧО и ПО: 53,6 % и 60 % ($p = 0,834$) (табл. 2). Больные с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости реже достигали ОХЧО и ПО, чем больные без плазмоцитом и с плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (24,1 % против 60 % и 53,6 %, $p = 0,002$).

Таблица 2. Эффективность индукционного лечения в проспективной группе больных в зависимости от наличия костных плазмоцитом с выходом или без выхода мягкотканного компонента за пределы кости.

Противоопухолевый ответ	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=111)			p-критерий
	Отсутствие плазмоцитом (n=25) (1)	Плазмоцитомы без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (n=28) (2)	Плазмоцитомы с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (n=58) (3)	
ПО + ОХЧО, n (%)	15 (60 %)	16 (53,6 %)	14 (24,1 %)	$p^{1,3} = 0,002$ $p^{2,3} = 0,003$ $p^{1,2} = 0,834$
ОХЧО, n (%)	13 (52 %)	11 (39,3 %)	8 (13,8 %)	$p^{1,3} = 0,001$ $p^{2,3} = 0,01$
ЧО, n (%)	8 (32 %)	9 (32,1 %)	35 (60,3 %)	$p^{1,3} = 0,03$ $p^{2,3} = 0,02$

Больные с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости при оценке ответа только по данным иммунохимического исследования в 63,8 % случаев достигали ОХЧО и ПО. Однако при включении данных КТ исследования в определение противоопухолевого ответа ОХЧО и ПО регистрировался только в 24,1 % случаев (табл. 3). Несмотря на значимое снижение секреции парапротеина, у большинства больных костная плазмоцитома уменьшается в половину, либо сохраняется прежних размеров. Таким образом, использование только результатов иммунохимического исследования ошибочно: в группе больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента обязательно

должны определяться размеры костной плазмоцитомы в динамике. Необходимо применять ту же инструментальную методику (КТ), что и при диагностике заболевания. Отсутствие определения размеров костной плазмоцитомы в динамике может привести к установке неверного противоопухолевого ответа и выбору неправильной терапевтической тактики.

Таблица 3. Сопоставление противоопухолевого ответа у больных ММ с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости в зависимости от использования иммунохимического анализа и КТ исследования.

Противоопухолевый ответ после индукционной терапии	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ с учетом различных методов обследования (n = 58)		p-критерий
	По данным иммунохимического исследования	По данным иммунохимического и КТ исследования	
ПО + ОХЧО, n (%)	37 (63,8 %)	14 (24,1 %)	< 0,001
ЧО, n (%)	15 (25,9 %)	35 (60,4 %)	0,001

Ауто-ТГСК выполнена 52 больным: 11 (21,2 %) больным без плазмоцитом и 41 (45,6 %) больным с костными плазмоцитомами. Ответ на +100 день ауто-ТГСК был оценен у 47 больных (табл. 4).

Таблица 4. Ответ на индукционную терапию и ауто-ТГСК в зависимости от наличия костных плазмоцитом и их величины.

Противоопухолевый ответ после индукции и на +100 день ауто-ТГСК	Частота достижения противоопухолевого ответа у больных ММ (n=47)			p-критерий
	Отсутствие плазмоцитом (n=10) (1)	С костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости (n=11) (2)	С костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за пределы кости (n=26) (3)	
Ответ после индукционной терапии				
ОХЧО, n (%)	5 (50 %)	6 (54,5 %)	4 (15,4 %)	$p^{1,3} = 0,026$ $p^{2,3} = 0,010$
ПО + ОХЧО, n (%)	6 (60 %)	7 (63,6 %)	5 (19,2 %)	$p^{1,3} = 0,018$ $p^{2,3} = 0,010$
ЧО, n (%)	4 (40 %)	3 (27,3 %)	18 (69,3 %)	$p^{1,3} = 0,108$ $p^{2,3} = 0,018$
Ответ на +100 день ауто-ТГСК				
ПО + ОХЧО, n (%)	8 (80 %)	9 (81,8 %)	14 (53,9 %)	0,311
ЧО, n (%)	2 (20 %)	2 (18,2 %)	9 (34,6 %)	0,917

Ауто-ТГСК привнесла дополнительный эффект и позволила углубить противоопухолевый ответ во всех группах больных. Наиболее впечатляющие результаты получены у больных с костными плазмоцитомами с выходом мягкотканного компонента за

пределы кости. Так, после индукционной терапии достигли ОХЧО и ПО только 19,2 % больных с костными плазмоцитомами, выходящими за пределы кости. Уже на +100 день ауто-ТГСК ОХЧО и ПО документированы в этой группе в 53,9 % случаев. Аналогично в группах больных без плазмоцитом и с костными плазмоцитомами без выхода мягкотканного компонента за пределы кости ауто-ТГСК позволила углубить противоопухолевый ответ: если после окончания индукционного этапа ОХЧО и ПО достигли 60 % и 63,6 % больных, соответственно, то после трансплантационного этапа — уже 80 % и 81,8 % больных, соответственно.

Показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК

в зависимости от наличия костных плазмоцитом

Нами проведен анализ выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия костных плазмоцитом. У 11 больных плазмоцитомы отсутствовали, у 41 больного диагностированы костные плазмоцитомы. Прогрессия заболевания диагностирована у 9. 2 пациента погибли от прогрессии ММ. На момент анализа живы 10 больных без плазмоцитом, 38 пациентов с плазмоцитомами. 2-летняя ВБП составила 68,2 % в группе без плазмоцитом и 67,6 % в группе больных с плазмоцитомами ($p = 0,864$, log-rank критерий) (рис. 3А). 2-летняя ОВ составила 90,9 % в группе больных без плазмоцитом и 87,5 % в группе больных с плазмоцитомами ($p = 0,755$, log-rank критерий) (рис. 3Б).

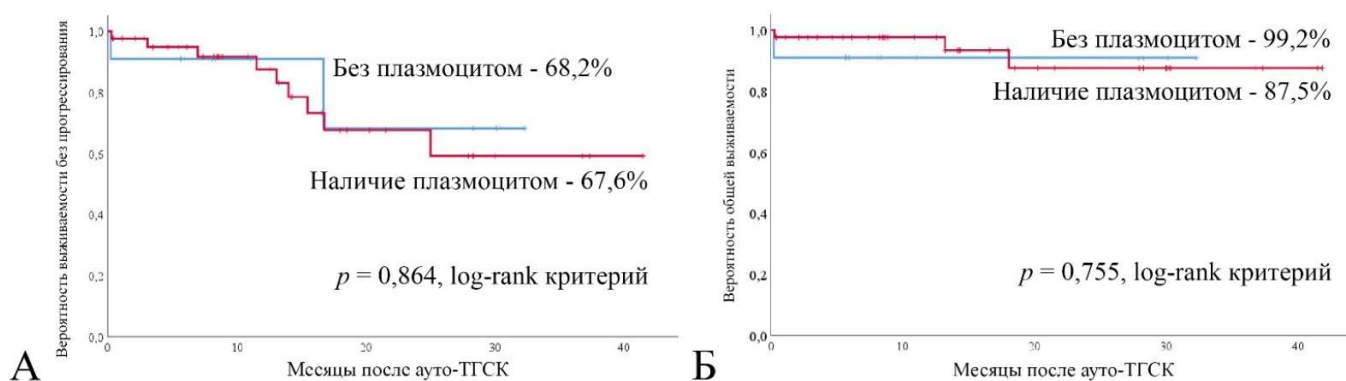


Рисунок 3. ВБП (А) и ОВ (Б) больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от наличия плазмоцитом.

Эффективность лечения и показатели выживаемости больных ММ

в зависимости от числа и величины костных плазмоцитом

Нами определены показатели выживаемости 86 больных ММ, протекающей с костными плазмоцитомами в зависимости от числа и размеров костных плазмоцитом. В некоторых литературных источниках крупной считается плазмоцитома, один из линейных размеров которой был ≥ 5 см (D. Knobel et al., 2006). У 43 больных при диагностике заболевания были

выявлены крупные костные плазмоцитомы: у 31 больного — по 1 крупной плазмоцитоме, у 12 больных — по 2 и более крупные костные плазмоцитомы. У 43 пациентов размеры всех плазмоцитом были < 5 см.

После индукционной терапии больные с крупными костными плазмоцитомами достоверно реже, чем больные с небольшими плазмоцитомами достигают ОХЧО и ПО: 19,1 % с крупными и 56,3 % больных с небольшими плазмоцитомами ($p = 0,019$). Ауто-ТГСК позволила значимо углубить ответ у больных обеих групп. Так, после выполнения ауто-ТГСК уже 47,6 % больных с крупными костными плазмоцитомами достигли ОХЧО и ПО. В группе больных с небольшими костными плазмоцитомами после ауто-ТГСК ОХЧО и ПО достигнуты у 81,3 % больных.

Среди больных, прошедших трансплантационный этап, в 7 случаях было зарегистрировано по 2 и более крупные костные плазмоцитомы. Эти пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза: высокий цитогенетический риск подтвержден у всех больных с несколькими крупными плазмоцитомами, в то время как среди пациентов без крупных и с 1 крупной плазмоцитомой — только в 42 % случаев ($p = 0,007$).

Определены показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитом. Медиана ВБП пациентов в группах с мелкими плазмоцитомами и с 1 крупной костной плазмоцитомой не достигнута в течение 37 мес., в группе пациентов с ≥ 2 костными плазмоцитомами ВБП составила 13,1 мес. ВБП была достоверно ниже в когорте больных с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами по сравнению с больными с мелкими плазмоцитомами ($p = 0,011$) (рис. 4).

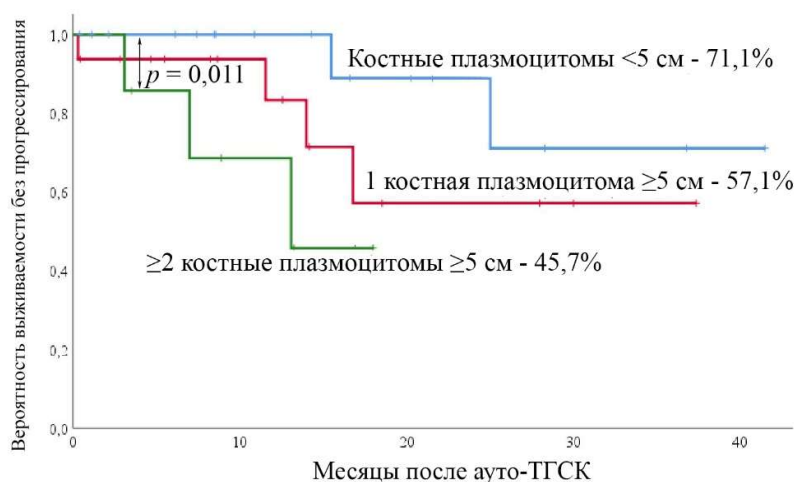


Рисунок 4. ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитом.

Живы 18 пациентов с мелкими плазмоцитомами, умерли 3 больных с 1–3 крупными костными плазмоцитомами от прогрессии ММ. Медиана ОВ не достигнута в течение 37 мес. в группах больных с мелкими плазмоцитомами или с 1 крупной костной плазмоцитомой, в то

время как в группе пациентов с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами составила всего 18,1 мес. (рис. 5). Показатели ОВ статистически значимо различались в группах больных с мелкими плазмоцитомами и с ≥ 2 крупными костными плазмоцитомами ($p = 0,006$).

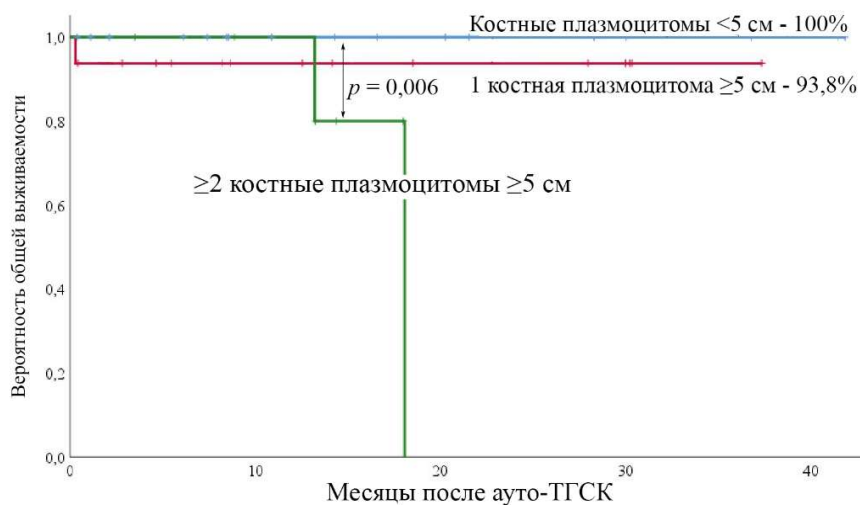


Рисунок 5. ОВ больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от количества крупных костных плазмоцитов.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом больных ММ

Гистологическое и ИГХ исследования биоптатов костной плазмоцитомы выполнено 53 больным ММ. Среди этих 53 больных гистологическое и ИГХ исследования трепанобиоптатов костного мозга выполнены 25 больным.

При ИГХ исследовании трепанобиоптатов костного мозга с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf у 2 (8 %) пациентов не выявлено экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга. У 13 (52 %) пациентов определена экспрессия 1 белка-продукта онкогена: у 7 (28 %) больных — циклина D1, 6 (24 %) больных — NSD2. У 9 (36 %) пациентов в опухолевых клетках костного мозга выявлена сочетанная экспрессия циклина D1 и NSD2. У 1 (4 %) пациентки выявлена экспрессия всех 3 белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костного мозга.

При ИГХ исследовании биоптатов костных плазмоцитом с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf у 11 (20,8 %) больных не выявлена экспрессия белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках при соответствующем внутреннем «позитивном» контроле. У 16 (30,2 %) больных в aberrантных плазматических клетках определялась ядерная экспрессия циклина D1. У 15 (28,2 %) больных выявлена ядерная экспрессия NSD2 в опухолевых клетках костной плазмоцитомы. У 11 (20,8 %) больных в опухолевых клетках выявлена сочетанная экспрессия

2 или 3 белков-продуктов онкогенов. Экспрессия с-Maf во всех случаях выявлялась одновременно с экспрессией других белков (циклина D1 или NSD2).

Сопоставление результатов исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы

У 25 пациентов с ММ сопоставлены результаты ИГХ исследования парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы. На основании полученных данных выделено 3 группы пациентов. В первую группу вошли 12 (48 %) больных, у которых не выявлено различий в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы. Во второй группе из 5 (20 %) больных отмечено появление дополнительной экспрессии еще 1–2 белков-продуктов онкогенов в плазматических клетках костной плазмоцитомы по сравнению с костномозговыми. В третьей группе из 8 (32 %) пациентов в опухолевых клетках костной плазмоцитомы отсутствовала экспрессия 1–2 белков-продуктов онкогенов, которые выявлялись в aberrантных плазматических клетках костного мозга. То есть в 52 % случаев нами были выявлены различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов. Не выявлено достоверного влияния различий в экспрессии белков-продуктов онкогенов в парных образцах костного мозга и костной плазмоцитомы на частоту достижения противоопухолевого ответа. Однако нами была выявлена тенденция к более раннему развитию рецидива миеломы у больных с различиями в экспрессии белков-продуктов онкогенов в опухолевых клетках костного мозга и костной плазмоцитомы (2,7 и 21,3 мес. против 7,0 и 45,3 мес.). Таким образом, необходимо дальнейшее изучение этого феномена и его влияния на течение ММ.

Особенности клинической картины ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы

Проанализированы лабораторные параметры 53 больных ММ, протекающей с костными плазмоцитомами, в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы. У 88,9 % больных с экспрессией циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы выявлен субстрат ММ в трепанобиоптате костного мозга. Среди этих больных определялись наименьшие размеры костных плазмоцитом, не выходящих за пределы кости. В группе пациентов с экспрессией 2 или 3 онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы выявлена наиболее выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга (медиана содержания плазматических клеток в миелограмме — 23,6 %, $p = 0,001$). У этих больных была документирована массивная секреция парапротеина (42,2 г/л, $p = 0,042$), реже диагностировалась неизмеряемая болезнь (9,1 %, $p = 0,225$) в сравнении с тремя другими подгруппами. Показатели $\beta 2$ -микроглобулина в 2 раза превышали значения в трех других

подгруппах (6,2 мг/л, $p = 0,284$), отмечена наиболее низкая концентрация альбумина (33 г/л, $p = 0,011$). Вероятно, вследствие более выраженной опухолевой инфильтрации в группе пациентов с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов выявлены наименьшие значения концентрации гемоглобина (113 г/л, $p = 0,031$), у трети пациентов диагностирована III стадия по ISS, визуализировалось наибольшее количество костных плазмочитом, выходящих за пределы кости (3 против 1–2 в других сравниваемых группах, $p = 0,009$). Группа пациентов с сочетанной экспрессией белков-продуктов онкогенов характеризовалась более выраженной опухолевой нагрузкой.

При оценке противоопухолевого ответа после завершения индукционного этапа наилучшие показатели выявлены в группе пациентов с экспрессией циклина D1: 31,1 % больных достиг ПО. В группе пациентов с экспрессией 2 или 3 белков-продуктов онкогенов у преобладающего числа больных (72,7 %) констатирован лишь ЧО. После выполнения ауто-ТГСК у 50 % больных с экспрессией циклина D1 достигнут ПО, в группе пациентов с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов углубить противоопухолевый ответ не удалось.

Влияние экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмочитомы на показатели выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК

Проведен анализ 8-летней выживаемости 43 больных ММ, осложненной костной плазмочитомой, которым выполнена ауто-ТГСК (медиана наблюдения — 43 мес.). На момент проведения анализа живы 37 больных. Ремиссия заболевания сохраняется у 28 больных.

Медиана ВВП не достигнута в группах пациентов с экспрессией циклина D1 и NSD2 в течение 8 лет. В группе больных с экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, включая c-Maf, медиана ВВП составила 13,1 мес., в группе больных без экспрессии белков-продуктов онкогенов ВВП достигла 104,6 мес. (рис. 6).

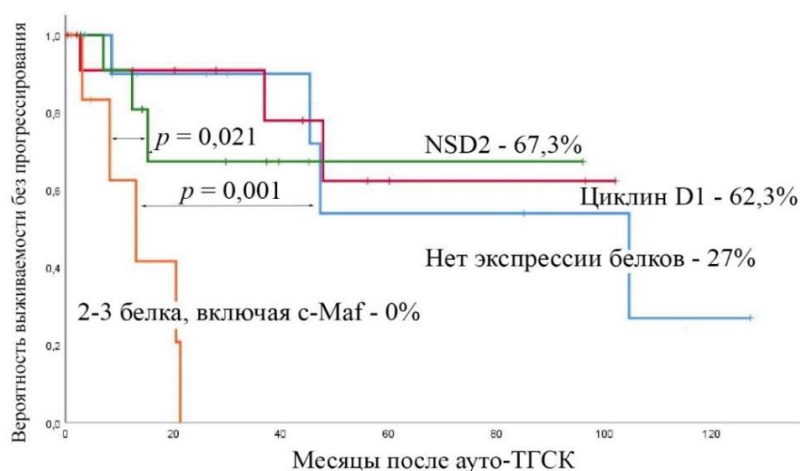


Рисунок 6. ВВП больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмочитомы.

Умерли 6 больных на фоне прогрессии ММ. Медиана ОВ не достигнута в группах больных без экспрессии белков-продуктов онкогенов, с экспрессией 1 белка в течение 8 лет, а в группе больных с экспрессией 2–3 белков, включая с-Maf, составила 19,4 мес. (рис. 7).

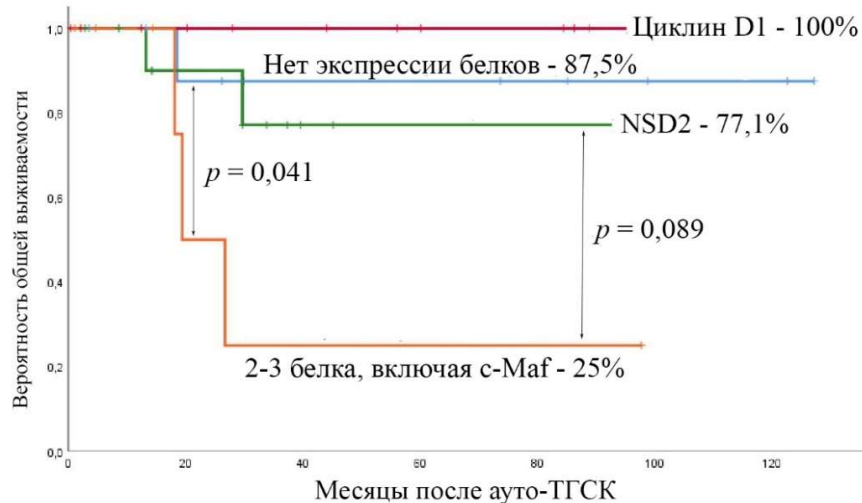


Рисунок 7. ОВ больных ММ в зависимости от экспрессии белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы.

С целью определения, влияет ли экспрессия белков-продуктов онкогенов в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы на развитие рецидива ММ после ауто-ТГСК, нами проведен многофакторный регрессионный анализ, включающий параметры 43 больных, у которых была диагностирована костная плазмоцитома в дебюте заболевания. Оказалось, что у пациентов с экспрессией циклина D1 риск развития рецидива ММ наименее вероятен (отношение рисков 0,709, $p = 0,675$). Группа больных с экспрессией 2–3 белков продуктов онкогенов, включая с-Maf, напротив, отличается наибольшим риском развития рецидива ММ (отношение рисков 7,879, $p = 0,008$).

Выводы

1. Частота экспрессии белков циклина D1 и NSD2 в субстрате костного мозга больных ММ составила 28 % и 24 %, соответственно. У 40 % пациентов в опухолевых клетках костного мозга выявлена сочетанная экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов.
2. Частота экспрессии белков циклина D1 и NSD2 в субстрате костной плазмоцитомы составила 30,2 % и 28,2 %, соответственно. У 20,8 % больных выявлена сочетанная экспрессия 2 или 3 белков-продуктов онкогенов. Ни в одном случае экспрессия с-Maf не выявлялась в отсутствие экспрессии других белков (циклина D1 или NSD2).
3. Доказана клональная гетерогенность ММ: у 52 % больных выявлены различия в экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и с-Maf в опухолевом субстрате парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы.

4. Доказано негативное влияние одновременной экспрессии 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы на показатели выживаемости больных ММ. Медиана ВБП этих больных составила 13,1 мес., а медиана ОВ — 19,4 мес. В то время как у больных без экспрессии циклина D1, NSD2 и c-Maf медиана ВБП равнялась 104,6 мес., а медиана ОВ не была достигнута в течение 8 лет.

5. Определена клинико-лабораторная характеристика ММ, протекающей с костными плазмоцитомами. В отличие от больных без плазмоцитом, достоверно чаще выявлялись низкое (< 10 %) содержание плазматических клеток в миелограмме (у 25,6 % больных против 7,7 %, $p = 0,034$), гиперкальциемия (медиана концентрации кальция 2,52 ммоль/л против 2,33 ммоль/л, $p = 0,005$), цитогенетические aberrации высокого риска — del17p13 (у 20 % больных против 0 %, $p = 0,038$). При наличии 2 и более крупных (≥ 5 см) плазмоцитом медиана ВБП и ОВ составили 13,1 мес. и 18,1 мес., соответственно. При отсутствии крупных костных плазмоцитом медиана ВБП и ОВ не достигнута в течение 37 мес.

6. Доказана эффективность ауто-ТГСК у больных с костными плазмоцитомами (в том числе при распространении мягкотканного компонента за пределы кости). Частота достижения значимого противоопухолевого ответа (\geq ОХЧР) возросла с 19,2 % после индукционной терапии до 53,9 % на +100 день ауто-ТГСК.

7. Экспрессия 2–3 белков-продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы сопровождалась массивной опухолевой инфильтрацией костного мозга, наибольшим числом крупных костных плазмоцитом, высокой концентрацией парапротеина и β 2-микроглобулина в сыворотке крови, низким содержанием альбумина. Частота достижения ПО и ОХЧО как после индукционной терапии (18,2 %), так и после выполнения ауто-ТГСК (33,2 %) остается низкой.

Практические рекомендации

Метод ИГХ применим у больных ММ, которым при диагностике заболевания выполнялась биопсия костной плазмоцитомы. ИГХ исследование может выполняться на архивном материале парафиновых блоков биоптатов костных плазмоцитом и трепанобиоптатов костного мозга. Методика является легко воспроизводимой и экономически доступной.

ИГХ исследование с антителами к CCND1, NSD2 и c-Maf трепанобиоптатов костного мозга и биоптатов костных плазмоцитом позволяет выделить группу пациентов высокого риска с сочетанной экспрессией 2–3 белков-продуктов онкогенов, особенно если выполнение цитогенетического исследования методом FISH недоступно или присутствуют технические сложности. В этой когорте больных целесообразна интенсификация индукционной терапии с применением инновационных лекарственных препаратов и выполнение тандемной ауто-ТГСК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Л.П. Менделеева // Онкогематология. — 2023. — Т. 18. — № 1. — С. 48–56. — DOI 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56.
2. Мамаева, Е.А. Множественная миелома, осложненная костными плазмочитомами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы) / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, Л.П. Менделеева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2023. — Т. 16. — № 3. — С. 303–310. — DOI 10.21320/2500-2139-2023-16-3-303-310.
3. Ранние и поздние рецидивы множественной миеломы после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Е.А. Мамаева, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Крайзман, Н.К. Арутюнян, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина, Ю.А. Кондратьева, Л.А. Кузьмина // Гематология и трансфузиология. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 512–525. — DOI 10.35754/0234-5730-2021-66-4-512-525.
4. Молекулярно-биологические различия опухолевых клеток в костном мозге и субстрате костной плазмочитомы при плазмоклеточной миеломе / Е.А. Мамаева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина, А.М. Ковригина, Т.П. Данилина, Т.Н. Обухова, Т.В. Абрамова, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 125.
5. Особенности клинической характеристики множественной миеломы, осложненной костными плазмочитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина, И.Э. Костина, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 251.
6. Особенности клинического течения плазмоклеточной миеломы у пациентов с костными плазмочитомами и экспрессией циклина D1 / Е.А. Мамаева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина, Т.П. Данилина, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева // Вестник гематологии. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 65.
7. Влияние экспрессии белков NSD2, циклина D1 и c-Maf на течение плазмоклеточной миеломы, осложненной костными плазмочитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Фирсова, М.В. Соловьев, А.В. Абакумова, А.А. Старцев, Э.А. Макунина, Т.П. Данилина, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева // Злокачественные лимфомы : сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием, Москва, 26–28 октября 2022 года. — Москва: Б. и., 2022. — С. 5.

8. Клиническое течение рецидива множественной миеломы после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови / Е.А. Мамаева, Л.П. Менделеева, О.С. Покровская, Е.С. Урнова, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Крайзман, Э.А. Макунина, Н.К. Арутюнян, Ю.А. Кондратьева // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № S1. — С. 86–87.

9. Эффективность ауто-ТГСК у больных множественной миеломой в зависимости от использования на индукционном этапе химиотерапевтических или бортезомиб-содержащих схем / Е.А. Мамаева, Л.П. Менделеева, О.С. Покровская, Е.С. Урнова, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Крайзман, Н.К. Арутюнян, Ю.А. Кондратьева // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № S1. — С. 87.

10. Постер 51 Сопоставление морфологии опухолевого субстрата в костном мозге и плазмцитоме у больных множественной миеломой / М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, А.М. Ковригина, М.В. Соловьев, Т.П. Данилина, Е.А. Мамаева, Е.Н. Паровичникова // Злокачественные лимфомы : Сборник тезисов постерной сессии XVIII Российской конференции с международным участием, Москва, 14–15 октября 2021 года. — Москва: ООО «Печатный дом БонАтире», 2021. — С. 32–33.

11. Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации циркулирующего белка внеклеточного матрикса SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания / А.А. Старцев, М.В. Соловьев, В.Н. Двирнык, М.Н. Панасенко, М.В. Фирсова, Э.А. Макунина, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 303.

12. Сопоставление экспрессии CD269, CD319 на опухолевых плазматических клетках костного мозга и циркулирующих в крови белков ВСМА, SLAMF7 в дебюте множественной миеломы / А.А. Старцев, М.В. Соловьев, В.Н. Двирнык, М.Н. Панасенко, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, М.В. Фирсова, Э.А. Макунина, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 76.

13. Зависимость противоопухолевого ответа от экспрессии гена MAGE-C1 у больных множественной миеломой / Э.А. Макунина, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Старцев, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, В.А. Хышова, И.В. Гальцева, В.Л. Сурин, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 248–249.

14. Сопоставление экспрессии гена MAGE-C1 и белка MAGE-C1 у больных множественной миеломой в дебюте заболевания / Э.А. Макунина, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Шерстнев, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, А.А. Старцев, В.Л. Сурин, А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 247–248.

15. Влияние экспрессии гена MAGE-C1 на показатели выживаемости без прогрессии больных множественной миеломой после ауто-ТГСК / Э.А. Макунина, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, А.А. Старцев, В.А. Хышова, И.В. Гальцева, В.Л. Сурин, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 54.

16. Эффективность тандемной ауто-ТГСК у больных множественной миеломой (результаты одноцентрового ретроспективного исследования) / М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, Э.А. Макунина, А.А. Старцев, Е.А. Мамаева, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 75.

17. Отсроченное восстановление показателей периферической крови после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой / А.А. Старцев, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, Э.А. Макунина, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № S1. — С. 104.

18. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой в режиме ауто-алло / М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, М.В. Соловьев, О.С. Покровская, А.А. Крайзман, Э.А. Макунина, М.В. Довыденко, Е.А. Мамаева, В.А. Хышова, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. — 2020. — Т. 65. — № S1. — С. 51–52.

19. COVID-19 у больных множественной миеломой (одноцентровое когортное исследование) / Л.П. Менделеева, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, Э.А. Макунина, А.А. Старцев, Е.А. Мамаева, А.В. Абакумова, А.А. Крайзман, Н.К. Арутюнян // Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67. — № S2. — С. 56–57.

20. Динамика изменения концентрации циркулирующего белка ВСМА в сыворотке крови больных множественной миеломой на фоне противоопухолевой терапии / А.А. Старцев, М.В. Соловьев, В.Н. Двирнык, М.Н. Панасенко, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, М.В. Фирсова, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, В.А. Хышова, Л.П. Менделеева // Злокачественные лимфомы : сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием, Москва, 26–28 октября 2022 года. — Москва : Б. и., 2022. — С. 3–4.

21. Сопоставление концентрации циркулирующего белка ВСМА у больных множественной миеломой в дебюте заболевания и результатов индукционной терапии / А.А. Старцев, М.В. Соловьев, В.Н. Двирнык, М.Н. Панасенко, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, М.В. Фирсова, А.В. Абакумова, Е.А. Мамаева, В.А. Хышова, Л.П. Менделеева // Злокачественные лимфомы : сборник тезисов постерной сессии XIX Российской конференции с международным участием, Москва, 26–28 октября 2022 года. — Москва : Б. и., 2022. — С. 4.

22. Спектр инфекционных осложнений у больных множественной миеломой на этапе мобилизации гемопоэтических стволовых клеток / А.В. Абакумова, М.В. Соловьев, М.В. Фирсова, А.А. Старцев, Е.А. Мамаева, Г.А. Клясова, Л.П. Менделеева // Вестник гематологии. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 34.

23. Assessment of the efficacy of bortezomib-containing therapy regimens depending on MAGE-C1 gene expression in multiple myeloma patients / E. Makunina, L. Mendeleeva, V. Surin, M. Soloviev, M. Firsova, I. Galtseva, S. Kulikov, A. Startsev, E. Mamaeva, A. Abakumova // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6. — No. S3. — P. 1826–1827. — DOI 10.1097/01.HS9.0000850648.81507.c0.

24. CD269, CD319 expression on malignant plasma cells and soluble BCMA, SLAMF7 proteins comparison in newly diagnosed multiple myeloma patients / A. Startsev, M. Solovev, V. Dvirnyk, M. Panasenko, I. Galtseva, N. Kapranov, M. Firsova, E. Makunina, A. Abakumova, E. Mamaeva, L. Mendeleeva // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6. — No. S3. — P. 1902–1903. — DOI 10.1097/01.HS9.0000850956.17583.f9.

25. Comparison of expression of NSD2, Cyclin D1 and c-MAF by plasma cells in bone marrow and bone plasmacytoma in patients with plasma cell myeloma / E. Mamaeva, M. Firsova, M. Solovev, A. Abakumova, A. Startsev, E. Makunina, A. Kovrigina, T. Danilina, L. Mendeleeva // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6. — No. S3. — P. 1835–1836. — DOI 10.1097/01.HS9.0000850684.49920.ad.

26. Impact of a size of bone plasmacytoma on the course of multiple myeloma / E. Mamaeva, M. Soloveva, M. Solovev, I. Kostina, T. Obukhova, L. Mendeleeva // EHA Library. 06/08/2023; 387252; PB2145.

27. Spectrum of infectious complications following transplantation of autologous blood stem cells in patients with Multiple myeloma / A. Abakumova, L. Mendeleeva, G. Klyasova, M. Solovev, M. Firsova, E. Makunina, E. Mamaeva, A. Startsev // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6. — No. S3. — P. 1850–1851. — DOI 10.1097/01.HS9.0000850744.85405.e8.