

## Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмоцитомой и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями

© Ж. М. Козич<sup>1</sup>, В. Н. Мартинков<sup>1</sup>, Ж. Н. Пугачева<sup>1</sup>,  
М. Ю. Жандаров<sup>1</sup>, Л. А. Смирнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные особенности течения солитарной плазмоцитомы (СП) и множественной миеломы, сопровождающейся экстрамедуллярными очагами поражения (ММЭП).

**Материал и методы.** В исследование включено 42 человека (22 пациента с впервые выявленной ММЭП и 20 пациентов с СП различной локализации). Результаты оценивались спустя 3 года исследования. Медиана возраста в группе СП составила 61,5 года, в группе ММЭП — 65 лет.

**Результаты.** При проведении сравнительного анализа групп СП и ММЭП по клинико-лабораторным показателям не выявлено статистических различий в распределении по иммунохимическим вариантам. Обнаружены значимые различия по частоте определения ненормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов ( $p = 0,046$ ).

При ММЭП экстрамедуллярные очаги поражения чаще встречались у пациентов с множественными литическими очагами костей скелета. СП чаще выявлялась при поражении периферических костей скелета и тел позвонков.

Клинически ММЭП характеризовалась более агрессивным течением, если были выявлены дополнительные факторы неблагоприятного прогноза (транслокации, мутации) или неблагоприятные иммунофенотипические маркеры (сочетание признаков — экспрессия маркеров CD56 > 20 % и CD95 < 20 %) или если заболевание было диагностировано в более молодом возрасте.

Наличие даже минимального количества опухолевых или аберрантных плазматических клеток в костном мозге при СП, ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов, выявление парапротеина в сыворотке крови или моче являлось фактором неблагоприятного прогноза.

**Заключение.** Клиническое течение СП и ММЭП при сочетании молодого возраста, наличии транслокаций или мутаций, неблагоприятных иммунофенотипических маркеров характеризуется повышенной частотой прогрессии или развитием резистентности к проводимой терапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, солитарная плазмоцитома, экстрамедуллярные поражения, плазматические клетки, костный мозг.

**Вклад авторов:** Козич Ж.М., Мартинков В.Н., Пугачева Ж.Н., Жандаров М.Ю., Смирнова Л.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Козич ЖМ, Мартинков ВН, Пугачева ЖН, Жандаров МЮ, Смирнова ЛА. Клинические особенности течения заболевания у пациентов с солитарной плазмоцитомой и множественной миеломой, сопровождающейся экстрамедуллярными поражениями. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:43–50.

## Clinical features of the disease course in patients with solitary plasmacytoma and extramedullary multiple myeloma

© Zhanna M. Kozich<sup>1</sup>, Victor N. Martinkov<sup>1</sup>, Zhanna N. Pugacheva<sup>1</sup>,  
Mihail Yu. Zhandarov<sup>1</sup>, Ludmila A. Smirnova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the clinical laboratory features of the course of solitary plasmacytoma (SP) and extramedullary multiple myeloma (EMM).

**Material and methods.** The study included 42 people (22 patients newly diagnosed with EMM and 20 patients diagnosed with SP of various localization). The results were evaluated after 3 years of the study. The median age in the SP group was 61.5 years, in the EMM group — 65 years.

**Results.** A comparative analysis of the SP and EMM groups in terms of the clinical and laboratory parameters has found no statistical differences in the distribution of immunochemical variants. Significant differences were found in the frequency of determination of the abnormal ratio of immunoglobulin light chains ( $p = 0.046$ ).

In EMM, extramedullary lesions were the most common for patients with multiple lytic bone lesions of the skeleton. SP was the most frequently detected in lesions of the peripheral skeletal bones and vertebral bodies.

Clinically, EMM was characterized by a more aggressive course if additional factors of an unfavorable prognosis (translocations, mutations) or unfavorable immunophenotypic markers (a combination of signs — expression of markers CD56 > 20 % and CD95 < 20 %) were identified or if the disease had been diagnosed at a young age.

The presence of even a minimal number of tumor or aberrant plasma cells in the bone marrow of SP patients, an abnormal ratio of immunoglobulin light chains, paraprotein detected in blood serum or urine were all poor prognostic factors.

**Conclusion.** The clinical course of SP and EMM combined with a young age, the presence of translocations or mutations, unfavorable immunophenotypic markers, is characterized by an increased frequency of progression or the development of resistance to the performed therapy.

**Key words:** multiple myeloma, solitary plasmacytoma, extramedullary lesions, plasma cells, bone marrow.

**Author contributions:** Kozich Zh.M., Martinkov V.N., Zhandarov M.Yu., Pugacheva Zh.N., Smirnova L.A.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Kozich ZhM, Martinkov VN, Zhandarov MYu, Pugacheva ZhN, Smirnova LA. Clinical features of the disease course in patients with solitary plasmacytoma and extramedullary multiple myeloma. *Health and ecology Issues*. 2020;4:43–50. (in Russ.)

## Введение

Множественная миелома (ММ) составляет около 10 % всех гематологических злокачественных новообразований и сопровождается клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге с секрецией моноклонального паропротейина в крови и/или моче и наличием CRAB-критериев (гиперкальциемия, анемия, поражение почек и наличие очагов деструкций) [1].

Несмотря на то, что в последнее время значительно улучшены результаты лечения, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Течение ММ зависит от многих факторов, включая возраст, расу, наличие молекулярно-генетических изменений. Поражение костного мозга клональными плазматическими клетками иногда сопровождается инфильтрацией ближайших тканей или образованием собственной опухоли различной локализации, приводя к быстрой прогрессии заболевания и развитию резистентности к проводимой терапии [2].

Приблизительно 1–2 % пациентов с ММ имеют экстрамедуллярные очаги поражения, которые выявляются при первичной постановке диагноза или появляются в результате прогрессии на фоне лечения [2, 3]. Пациенты с ММЭП имеют более низкую общую и беспрогрессивную выживаемость и относятся к группе высокого риска, что вызывает необходимость применения более агрессивных режимов лечения [4].

Солитарная плазмоцитома является редким заболеванием, характеризующимся локальной пролиферацией опухолевых моноклональных плазматических клеток без признаков системного заболевания или с минимальными проявлениями поражения костного мозга [3]. Среди СП выделяют одиночную плазмоцитому кости, при которой поражение происходит только в кости, и экстрамедуллярную плазмоцитому, если поражаются также и мягкие ткани. Частота возникновения одиночной плазмоцитомы кости выше, чем единичной экстрамедуллярной плазмоцитомы. Прогноз двух форм различен: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования одиночной плазмоцитомы кости хуже, чем у одиночной экстрамедуллярной плазмоцитомы из-за более высокой скорости развития ММ [5].

Пациенты с одиночной плазмоцитомой, особенно в случаях с минимальным плазматозом костного мозга, имеют более высокий риск развития симптоматической ММ: примерно у 50 % пациентов с одиночной плазмоцитомой и 30 % пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой развивается ММ в течение 10 лет после первоначального диагноза [5, 6].

Используемые в исследовании методы проточной цитометрии, молекулярно-генетического анализа могут выявить клональные плазматические клетки в костном мозге, а применение низкодозной компьютерной томографии, диффузно взвешенной

магнитно-резонансной томографии помогает определить остеолитические повреждения костей или диффузное поражение костей скелета на ранних стадиях развития. Все это дает возможность избежать ошибок при постановке диагноза.

### Цель исследования

Изучить клинико-лабораторные особенности течения СП и ММЭП.

### Материал и методы

В исследование включено 42 пациента (22 пациента с впервые выявленной ММ, сопровождающейся экстрамедуллярными очагами поражения, и 20 пациентов с СП различной локализации), находившихся на обследовании в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период с 2018 по 2020 гг. Средний возраст в группе СП составил 61,5 года, в группе с ММ — 65 лет.

Диагноз ММ установлен согласно международным критериям [7]. Диагноз СП был подтвержден гистологически и иммуногистохимически.

Всем пациентам выполнена аспирационная биопсия с иммунофенотипическим исследованием костного мозга, трепанобиопсия с иммуногистохимическим исследованием костного мозга, клинический и биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование крови, а также низкодозная КТ всего тела и диффузионно-взвешенная МРТ всего тела.

Поверхностную экспрессию CD56, CD200, CD81, CD117, CD95, CD20 на клональных клеточных линиях определяли методом проточной цитометрии (2-лазерный про-

точный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения «CellQwest». Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20 % опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флюоресценции — Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у.е.).

Хромосомные aberrации детектированы методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Иммуногистохимическое исследование проводилось трехшаговым авидин-биотин-пероксидазным методом в срезах с парафиновых блоков толщиной 5 мкм. Иммуногистохимически оценивалось количество цепей иммуноглобулинов (каппа, лямбда).

Пациентов наблюдали в течение 3 лет. К признакам прогрессии СП относили местный рецидив, то есть появление дополнительной плазмцитомы без признаков ММ или развитие симптоматической ММ (появление CRAB-критериев: анемический синдром, поражение почек, гиперкальциемия, новые очаги остеодеструкции). Все пациенты с СП получили лучевую терапию на очаг поражения или хирургическое лечение с последующей лучевой терапией в дозе 40 Гр.

Прогрессирование ММ фиксировали при появлении биохимического рецидива, костномозгового рецидива или выявлении новых очагов деструкции на фоне лечения. Всем пациентам с ММ проводилась ХТ согласно протоколам лечения ММ для соответствующего возраста.

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные показатели пациентов с ММЭП.

В таблице 2 представлены клинико-лабораторные показатели пациентов с СП.

Таблица 1 — Клинико-лабораторные показатели пациентов с ММЭП

Показатели	Группа ММЭП (n = 22)
Возраст, лет*	65,0 (58,0 и 72,0)
Пол (мужской)	40,3 % (29/72)
Иммунохимический вариант	
IgG	45,5 % (10/22)
IgA	9,1 % (2/22)
IgM	0 % (0/22)
Бенс-Джонса	4,5 % (1/22)
Каппа/лямбда	31,8 % (7/22)
Несекретирующая	9,1 % (2/22)
Стадия по D-S (для ММ)	
IIA	8 (24 %)
IIВ	8 (33,3 %)
IIIA	1 (2,4 %)
IIIV	5 (20,8 %)
Каппа/лямбда > 1,65 или < 0,26 г/л	86,4 % (19/22)
β2-микроглобул. > 3 мг/л	59 % (13/22)
М-градиент > 15 г/л	50 % (11/22)
ЛДГ, Ед/л	2,2 % (1/22)

Таблица 2 — Клинико-лабораторные показатели пациентов с СП

Показатели	Группа СП (n = 20)
Возраст, лет	61,5 (53,0 и 72,0)
Пол (мужской)	40 % (8/20)
Иммунохимический вариант	
IgG	25 % (5/20)
IgA	10 % (2/20)
IgM	10 % (2/20)
Бенс-Джонса	0 % (0/20)
Каппа/лямбда	20 % (4/20)
Несекретирующая	25 % (5/20)
Два Ig	10 % (2/20)
Белок общ. > 80 г/л	47,4 % (9/19)
IgG > 18,2 г/л	25 % (4/16)
IgA > 4,2 г/л	0 % (0/15)
IgM > 2,4 г/л	18,8 % (3/16)
Каппа/лямбда > 1,65 или < 0,26 г/л	50 % (9/18)
β2-микроглобулин > 3 мг/л	11,1 % (2/18)
M-градиент > 15 г/л	0 % (0/16)
Наличие клональных или aberrантных плазм. клеток в КМ	45 % (9/20)
ЛДГ > 280 Ед/л	10 % (2/20)

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера. Критическим значением уровня значимости считали  $p = 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Группы ММЭП и СП не различались по возрасту ( $p = 0,650$ , критерий Манна-Уитни). В обеих группах преобладали лица женского пола (59,7 и 60 % соответственно).

У пациентов с ММ при НДКТ и МРТ всего тела было выявлено большое количество очагов деструкции и мягкотканых опухолевых компонентов, которые не определялись при обычной рентгенографии. С по-

мощью МРТ всего тела было выявлено наибольшее количество остеолитических очагов, что более точно отражало степень распространенности процесса при ММ.

Для пациентов с СП изменения в костях скелета подтверждены простым рентгенологическим методом и КТ. В таблице 3 представлено распределение пациентов с СП и ММ в зависимости от анатомической локализации очага.

Как видно из данных таблицы 3, при ММЭП экстрамедуллярные очаги поражения чаще встречаются у пациентов с множественными литическими очагами костей скелета. СП чаще выявлялась при поражении периферических костей скелета и тел позвонков.

В результате проведенного анализа не выявлено статистических различий в распределении по иммунохимическим вариантам между группами исследования ( $p > 0,05$  для точного критерия Фишера), что представлено в таблице 4.

Таблица 3 — Распределение пациентов в зависимости от анатомической локализации очага в костях скелета

Локализация очага в костях скелета (по данным КТ или МРТ)	Количество пациентов	
	группа СП (n = 20)	группа ММЭП (n = 22)
Кости черепа	5	0
Кости скелета (ребро, бедренная и плечевая кости)	6	1
Тела позвонков	6	2
Подвздошная кость	3	1
Множественные поражения скелета	0	18

Таблица 4 — Распределение пациентов в зависимости от иммунохимического варианта заболевания

Иммуноглобулин	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
IgG	25 % (5/20)	45,5 % (10/22)	0,209
IgA	10 % (2/20)	9,1 % (2/22)	1,000
IgM	10 % (2/20)	0 % (0/22)	0,221
Бенс-Джонса	0 % (0/20)	4,5 % (1/22)	1,000
Каппа/лямбда	20 % (4/20)	31,8 % (7/22)	0,491
Несекретирующая	25 % (5/20)	9,1 % (2/22)	0,229
Два	10 % (2/20)	0 % (0/22)	0,221



Нами установлено, что повышенный уровень моноклонального белка в сыворотке крови чаще встречался при ММ, что

связано с большим количеством опухолевых клеток, вырабатывающих этот белок (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение пациентов в зависимости от уровня М-белка в сыворотке крови

М-белок	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
< 15 г/л	100 % (16/16)	55,6 % (10/18)	<b>0,003</b>
15–30 г/л	0 % (0/16)	16,7 % (3/18)	0,230
> 30 г/л	0 % (0/16)	27,8 % (5/18)	<b>0,046</b>

Далее мы провели количественную оценку легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с СП и ММЭП. При сравнении двух групп выявлены значимые различия по частоте определения не-

нормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов. Возможно, это связано с небольшим количеством продуцируемых иммуноглобулинов опухолевыми клетками при СП по отношению к ММЭП (таблица 6).

Таблица 6 — Сопоставление групп по аномальному соотношению легких цепей иммуноглобулинов

Соотношение каппа/лямбда	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
< 0,26 или > 1,65	50 % (9/18)	81,8 % (18/22)	<b>0,046</b>

В результате в каждой из групп исследования выявлены пациенты с ненормальным соотношением легких цепей, что по данным литературных источников, считается неблагоприятным прогностическим признаком [8]. Эти пациенты были отнесены к подгруппам с повышенным риском прогрессии. Им проводился мониторинг 1

раз в три месяца с целью выявления биохимической прогрессии.

Далее мы провели анализ уровней экспрессии aberrантных иммунофенотипических маркеров на клетках опухолевого субстрата костного мозга для пациентов с обеими нозологиями (таблица 7) с целью возможной оценки риска прогрессии.

Таблица 7 — Сравнительная характеристика экспрессии CD-маркеров у пациентов с СП и ММЭП

CD-маркер	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
CD200+ > 20 %	7,1 % (1/14)	17,6 % (3/17)	0,607
CD81+ < 20 %	14,3 % (2/14)	70,6 % (12/17)	<b>0,003</b>
CD56+ > 20 %	21,1 % (4/19)	77,3 % (17/22)	<b>0,001</b>
CD117+ > 20 %	10,5 % (2/19)	14,3 % (3/21)	1,000
CD20+ > 20 %	0 % (0/14)	9,5 % (2/21)	0,506
CD95+ < 20 %	38,9 % (7/18)	95,5 % (21/22)	<b>0,0001</b>

Выявлены статистически значимые различия по ряду иммунофенотипических маркеров. Обращает на себя внимание тот факт, что и у пациентов с СП, и у пациентов с ММЭП выявлено превышение уровня неблагоприятного опухолевого маркера CD56 (у 21,1 и 77,3 % соответственно). Потеря экспрессии CD95 на опухолевых плазматических клетках выявлена у 38,9 % пациентов с СП и у 95,5 % пациентов с ММЭП, что также указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания. Это позволило нам отнести таких пациентов к группе высокого риска с проведением более часто-

го мониторинга для своевременного выявления прогрессии и назначения специфической терапии.

Хромосомные aberrации различной локализации детектированы у 7 пациентов с ММЭП и у 1 пациента с СП и были представлены t(4:14), t(4:16), трисомией 16 хромосомы, делецией 13q, которые коррелировали с высоким риском прогрессии. У пациентов с СП и ММЭП с делецией 13q в течение 3 месяцев выявлена прогрессия заболевания.

У 1 пациентки с ММЭП с выявленной транслокацией t(4;14) и мутацией K-RAS

наблюдалась резистентность при использовании бортезомиб- и леналидомид-содержащих протоколов лечения, фаза плато была достигнута лишь при использовании протокола с алкилирующими препаратами (схема М2 — винкристин, алкеран, циклофосфан, преднизолон с доксорубицином). Наше исследование подтверждает литературные данные о неблагоприятном прогнозе течения заболевания у пациентов с наличием определенных цитогенетических и молекулярно-генетических изменений [9].

При анализе результатов гистологического исследования костного мозга выявлены значимые статистические различия меж-

ду двумя группами по характеру расположения опухолевых плазматических клеток. Так, у пациентов с ММЭП чаще встречалась диффузная инфильтрация опухолевыми плазматическими клетками костного мозга или распределение опухолевых плазматических клеток в виде массивных скоплений, расположенных среди элементов миелопоэза, что не было выявлено у пациентов с СП, где в основном преобладали единичные опухолевые клетки на фоне полиморфно-клеточного костного мозга. В некоторых случаях выявлены единичные скопления плазмоцитов с атипичной структурой на фоне полиморфно-клеточного костного мозга (таблица 8).

Таблица 8 — Расположение опухолевых плазматических клеток при гистологическом исследовании костного мозга

Расположение опухолевых клеток	Группа СП (n = 20)	Группа ММЭП (n = 22)	Значимость различий, p
Единичные клетки	13,3 % (2/15)	11,1 % (2/18)	1,000
Диффузное	0 % (0/15)	38,9 % (7/18)	<b>0,009</b>
Скопления	13,3 % (2/15)	50 % (9/18)	<b>0,034</b>

Такие различия связаны с особенностями СП и ММЭП (один очаг поражения при СП и множественное поражение при ММЭП).

Выявлены некоторые отличия в течении заболевания в группах исследования. В группе СП в течение периода наблюдения у 4 пациентов заболевание трансформировалось в симптоматическую ММ. Это были пациенты, которые имели в костном мозге менее 10 % опухолевых плазматических клеток или плазматические клетки с aberrантным фенотипом при аспирационной биопсии. У 8 пациентов отмечалось увеличение количества клональных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании костного мозга — от единичных до 20 %, расположенных в виде скоплений. Возможно, ввиду такого расположения затруднено распознавание признаков симптоматической миеломы.

Прогрессия заболевания на фоне лечения определена у 4 пациентов с ММЭП, которая выражалась в появлении новых экстрамедуллярных очагов, присоединении поражения почек. У 1 пациентки с наличием делеции 13q и множественными экстрамедуллярными поражениями с инфильтрацией в области малого таза произошла трансформация в острый плазмобластный лейкоз в течение 3 месяцев с последующей гибелью на фоне полной резистентности к проводимому лечению.

У 2 пациентов с ММЭП в течение наблюдения на фоне прогрессии заболевания раз-

вились осложнения, несовместимые с жизнью. У 1 пациентки (45 лет) с наличием t(4:14), неблагоприятных иммунофенотипических маркеров (CD56+ — 98,2 %, CD95+ — 2,1 %) после 5 курсов ХТ (VCD: бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), 2 курсов RD (леналидомид, дексаметазон) не достигнута полная ремиссия и спустя три месяца после проведенной высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК развился системный рецидив с появлением новых плазмоцитом.

Таким образом, у пациентов с ММЭП заболевание протекает более агрессивно, если выявлены дополнительные факторы неблагоприятного прогноза (транслокации, мутации) или неблагоприятные иммунофенотипические маркеры и заболевание диагностировано в более молодом возрасте.

Что касается СП, то наличие даже минимального количества опухолевых или aberrантных плазматических клеток в костном мозге, ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов, выявление парапротеина является фактором неблагоприятного прогноза, что подтверждается литературными данными [10].

### Заключение

В настоящее время имеется очень мало научных публикаций, посвященных сравнительной оценке клинико-лабораторных показателей у пациентов с опухолевыми плазматическими дискразиями — СП и ММЭП.

Две нозологии, сопровождающиеся внекостномозговыми очагами плазмноклеточной инфильтрации, различающиеся количеством опухолевых клеток в костном мозге, имеют общие клинико-лабораторные проявления, связанные с прогрессией этих заболеваний.

Наше исследование еще раз продемонстрировало, что клиническое течение СП и ММЭП при сочетании молодого возраста, наличия транслокаций или мутаций, неблагоприятных иммунофенотипических маркеров характеризуется повышенной частотой прогрессии или развитием резистентности к проводимой терапии.

Учитывая агрессивность и рефрактерность течения этих заболеваний, в настоящее время актуальным является поиск новых факторов прогноза. Включение большего количества пациентов в такие исследования будет способствовать более точной прогностической стратификации и идентификации пациентов с высоким риском прогрессирования с целью выработки тактики ведения таких пациентов и улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011442>
2. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009;144(1):86-94. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x>
3. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(3):255-59. <https://doi.org/10.1007/s11864-002-0015-2>
4. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood.* 2015;126(13):1536-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653261>
5. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Sci World J.* vol. 2012, Article ID 895765, 6 pages, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/895765>
6. Weber DM. Solitary Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Hematology.* 2005;2005(1):373-76. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.373>
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091-110. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25117>
8. Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Вотякова ОМ, Кушлинский НЕ. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. *Альманах Клинической Медицины.* 2017;45(2):102-7. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108>
9. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5(1):2997. <https://doi.org/10.1038/ncomms3997>
10. de Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol.* 2016; 175(4):661-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.14291>

#### REFERENCES

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011442>
2. Dore G, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009;144(1):86-94. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07421.x>
3. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(3):255-59. <https://doi.org/10.1007/s11864-002-0015-2>
4. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood.* 2015;126(13):1536-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-653261>
5. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A Review for Solitary Plasmacytoma of Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Sci World J.* vol. 2012, Article ID 895765, 6 pages, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/895765>
6. Weber DM. Solitary Bone and Extramedullary Plasmacytoma. *Hematology.* 2005;2005(1):373-76. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.373>
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091-110. <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.25117>
8. Lyubimova NV, Timofeev YS, Votyakova OM, Kushlinskii NE. Free light chains of immunoglobulins in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Alm Clin Med.* 2017;45(2):102-8. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-102-108>. (in Russ.).
9. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, Van Loo P, Alexandrov LB, Martincorena I, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5(1):2997. <https://doi.org/10.1038/ncomms3997>
10. de Waal EGM, Leene M, Veeger N, Vos HJ, Ong F, Smit WGJM, et al. Progression of a solitary plasmacytoma to multiple myeloma. A population-based registry of the northern Netherlands. *Br J Haematol.* 2016;175(4):661-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.14291>

Поступила 17.09.2020

Received 17.09.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

**Сведения об авторах:**

*Козич Жанна Михайловна* — к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; e-mail: jannakozi@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

*Мартинков Виктор Николаевич* — к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

*Пугачева Жанна Никитична* — врач лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

*Жандаров Михаил Юрьевич* — врач-патологоанатом лаборатории клеточных технологий ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>

*Смирнова Людмила Алексеевна* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск; <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

**Автор, ответственный за переписку:**

*Козич Жанна Михайловна* — e-mail: jannakozi@rambler.ru

**Information about authors:**

*Zhanna M. Kozich* — Candidate of Medical Science, hematologist at the Hematology Department for Adults of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; e-mail: jannakozi@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>

*Victor N. Martinkov* — Candidate of Biological Science, Associate Professor, senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

*Zhanna N. Pugacheva* — physician of laboratory diagnostics at the Clinical Diagnostic Laboratory of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

*Mihail Yu. Zhandarov* — pathologist at the Laboratory of Cellular Technologies of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>

*Ludmila A. Smirnova* — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Clinical Hematology and Transfusiology of the SIE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk; <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

**Corresponding author:**

*Zhanna M. Kozich* — e-mail: jannakozi@rambler.ru