

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Плазмобластная лимфома и плазмобластная миелома: диагностическая дилемма (обзор литературы)

Plasmablastic Lymphoma and Plasmablastic Myeloma: A Diagnostic Dilemma (Literature Review)

М.В. Мельникова, А.М. Ковригина, М.В. Соловьева

MV Melnikova, AM Kovrigina, MV Soloveva

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Морфологическая картина плазмобластной лимфомы и плазмобластной миеломы сходная. Субстрат опухолей представлен крупными клетками с бластной морфологией, центрально или несколько эксцентрично расположенными ядрами, крупным центрально расположенным ядрышком или несколькими отчетливыми ядрышками, обильной эозинофильной цитоплазмой. Для обеих В-клеточных опухолей характерна экспрессия маркеров плазмобластной дифференцировки (CD38, CD138, MUM-1/IRF-4 — фактор регуляции интерферона 4, PRDM-1 — белок цинкового пальца PR-домена-1 и/или XBP-1 — белок, связывающий X-box-1) с частой потерей CD20. Общность морфологических и иммуногистохимических черт и относительная редкость данных нозологий затрудняют проведение дифференциальной диагностики и постановку достоверного диагноза. В настоящем обзоре рассматриваются клинические признаки, диагностически значимые иммуногистохимические маркеры и молекулярно-генетические особенности, необходимые для успешной дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и плазмобластной миеломы.

Plasmablastic lymphoma and plasmablastic myeloma are similar in morphology. Tumor substrate in both is characterized by large cells with blastic morphology, central or somewhat eccentric nuclei, large central nucleolus or some distinct nucleoli, and abundant eosinophilic cytoplasm. The common characteristic of both B-cell tumors is the expression of plasma cell differentiation markers (CD38, CD138, MUM-1/IRF-4, interferon regulatory factor 4, PRDM-1, PR domain zinc finger protein 1, and/or XBP-1, X-box-1 binding protein) with a frequent loss of CD20. These rare nosological entities with similar morphological and immunohistochemical features present a challenge for differential and reliable diagnosis. The present review deals with clinical signs, diagnostically significant immunohistochemical markers, and molecular genetic characteristics which are essential for differential diagnosis of plasmablastic lymphoma and plasmablastic myeloma.

Ключевые слова: множественная миелома, плазмобластная лимфома, плазмобластная миелома.

Keywords: multiple myeloma, plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma.

Получено: 29 сентября 2023 г.

Received: September 29, 2023

Принято в печать: 4 марта 2024 г.

Accepted: March 4, 2024

Для переписки: Мария Владимировна Мельникова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

For correspondence: Mariya Vladimirovna Melnikova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(903)012-47-73; e-mail: melnikova.m.v@list.ru

Для цитирования: Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В. Плазмобластная лимфома и плазмобластная миелома: диагностическая дилемма (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2024;17(2):129–40.

For citation: Melnikova MV, Kovrigina AM, Soloveva MV. Plasmablastic Lymphoma and Plasmablastic Myeloma: A Diagnostic Dilemma (Literature Review). Clinical oncohematology. 2024;17(2):129–40. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-129-140

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-129-140

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточные опухоли с плазмобластной морфологией — гетерогенная группа злокачественных новообразований, характеризующихся наличием крупных клеток с бластной морфологией и иммунофенотипом В-клеток с терминальной постфолликулярной дифференцировкой. К ним относят плазмобластную миелому, первичную выпотную лимфому, KSHV (вирус человека, ассоциированный с саркомой Капоши)/HHV-8 (вирус герпеса человека 8-го типа)-позитивную диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), ALK (киназа анапластической лимфомы)-позитивную В-крупноклеточную лимфому. В некоторых случаях плазмобластная морфология встречается и при ряде других лимфом (ВЭБ-положительная ДВКЛ с частично плазмобластным фенотипом и др.) [1–3].

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) и плазмобластная миелома (ПБМ) — редкие опухоли. Так, на долю ПБЛ приходится 1 % всех В-крупноклеточных лимфом. Частота ПБМ варьирует от 8 до 35 % всех случаев ММ. Наличие общих черт затрудняет проведение дифференциальной диагностики, особенно между ПБЛ и ПБМ [2, 4–9].

При ПБЛ строгие молекулярно-генетические критерии не определены. Довольно часто встречаются мутации в гене *MYC*, характерные и для других лимфом. К тому же в ряде случаев отмечается aberrантная экспрессия Т-клеточных маркеров, что вынуждает включать в дифференциально-диагностический ряд и Т-клеточные лимфомы [2].

К настоящему времени разработано несколько диагностических алгоритмов, позволяющих провести дифференциальную диагностику между ПБМ и ПБЛ. Каждый из них обладает своими преимуществами и ограничениями [10–12]. Ни один из алгоритмов не включен в 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2022), равно как и в Международную консенсусную классификацию (ICC, 2022) [11, 12].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Прежде чем перейти к патогенезу ПБЛ и ПБМ, следует остановиться на нормальном развитии и созревании В-клеток (рис. 1), которое начинается в костном мозге с гемопоэтической стволовой клетки. После хождения через стадии больших и малых пре-В-клеток (пре-В-I и -II) клетка-предшественница становится незрелым В-лимфоцитом, который затем попадает в циркуляторное русло. После встречи с антигеном незрелый В-лимфоцит превращается в активированную В-клетку. Для последней в дальнейшем возможно два варианта развития событий: формирование короткоживущей плазматической клетки или переход в герминативный (зародышевый) центр вторичного лимфоидного фолликула в виде центробласта. В темной зоне зародышевого центра центробласт подвергается соматической гипермутации и переходит в светлую зону, где становится центроцитом. Здесь клетка претерпевает циклы антигенной селекции и переключение классов иммуно-

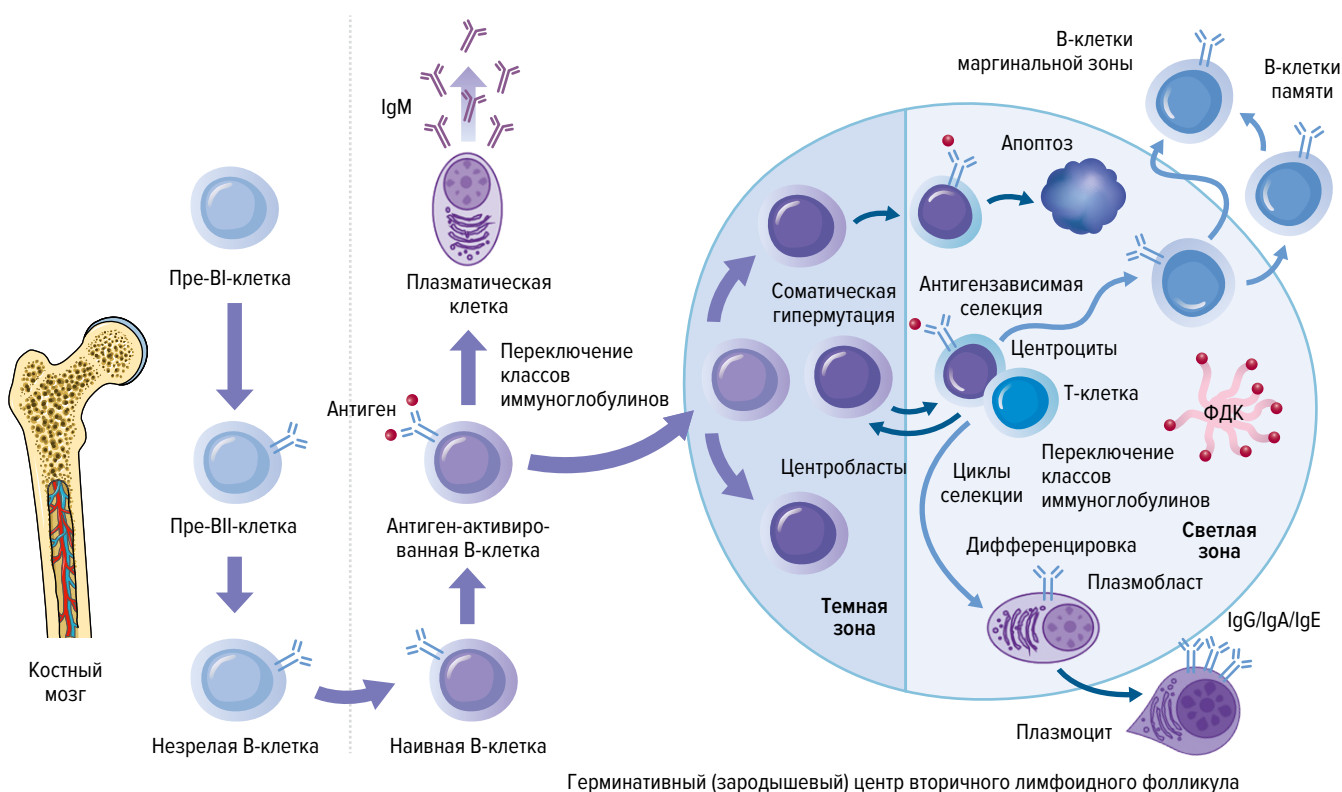


Рис. 1. Нормальное развитие и созревание В-клетки (цит. по [14])
Ig — иммуноглобулин; ФДК — фолликулярная дендритная клетка.

Fig. 1. Normal B-cell development and maturation (quoted from [14])
Ig — immunoglobulin; ФДК — follicular dendritic cell.

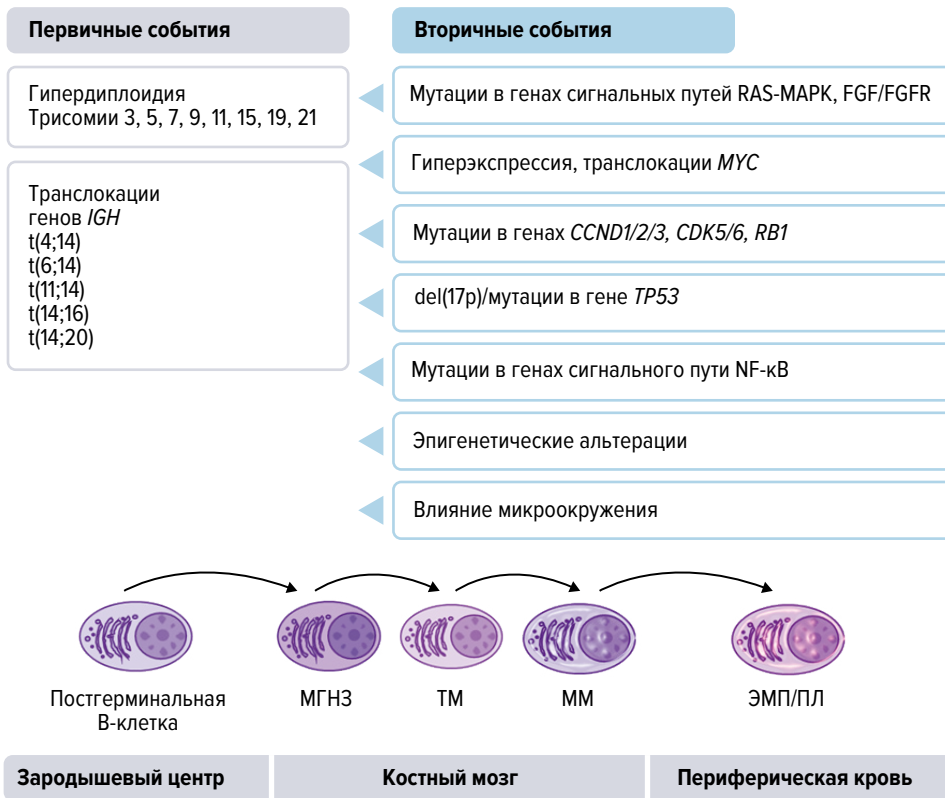


Рис. 2. Ключевые аспекты патогенеза множественной миеломы (цит. по [15])

FGF — фактор роста фибробластов; FGFR — рецептор FGF; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ПЛ — плазмноклеточный лейкоз; ТМ — тлеющая миелома; ЭМП — экстрамедуллярное поражение.

Fig. 2. Key factors of multiple myeloma pathogenesis (quoted from [15])

FGF — fibroblast growth factor; FGFR — FGF receptor; МГНЗ — monoclonal gammopathy of undetermined significance; ММ — multiple myeloma; ПЛ — plasma cell leukemia; ТМ — smoldering myeloma; ЭМП — extramedullary lesion.

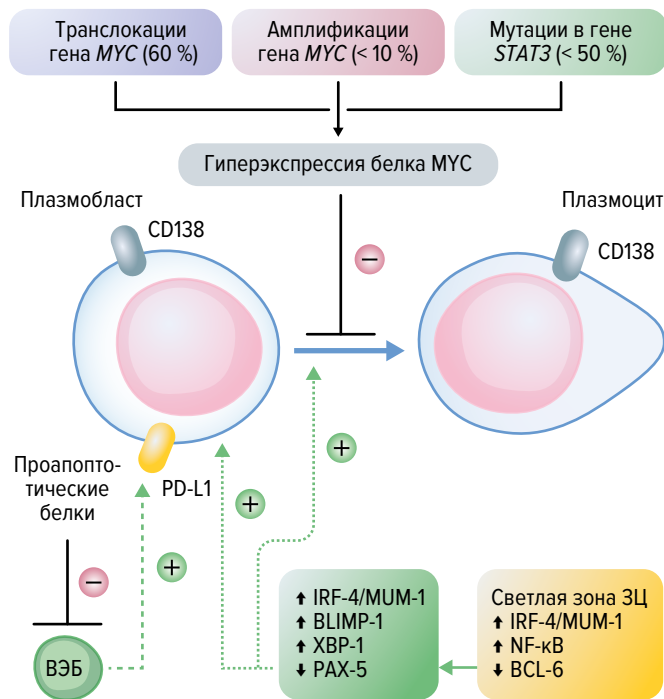


Рис. 3. Патогенез плазмобластной лимфомы (цит. по [16])

IRF-4 — фактор регуляции интерферона 4; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ЗЦ — зародышевый (герминативный) центр.

Fig. 3. Plasmablastic lymphoma pathogenesis (quoted from [16])

IRF-4 — interferon regulatory factor 4; PD-L1 — programmed death ligand 1; ВЭБ — Epstein-Barr virus; ЗЦ — germinal center.

глобулинов. Затем она либо превращается в В-клетку памяти с дальнейшей дифференцировкой в клетку маргинальной зоны, либо становится плазмобластом с дальнейшей дифференцировкой в зрелую плазматическую клетку в костном мозге [13, 14].

Постулированным неопухолевым предшественником миеломной клетки считается постгерминальная В-клетка, в которой под влиянием стойкой антигенной стимуляции возникают первичные цитогенетические события (гипердиплоидия и транслокации), инициирующие злокачественную трансформацию плазматических клеток. Затем в опухолевой плазматической клетке происходят ветвящиеся эволюционные паттерны, возникают новые мутации, отмечаются сегментарные изменения числа соматических копий. Все это способствует дальнейшей клональной эволюции заболевания — от моноклональной гаммапатии неопределенного значения через этап тлеющей миеломы к симптоматической множественной миеломе (ММ) с экстрамедуллярными поражениями или трансформацией в плазмноклеточный лейкоз (рис. 2 и 3) [7, 15].

После клонального отбора в светлой зоне зародышевого центра вторичного лимфоидного фолликула возрастает экспрессия маркеров плазмноклеточной дифференцировки (CD38, CD138 и IRF-4/MUM-1) нормальными В-клетками. Ген *IRF4/MUM1* через сигнальный путь NF-κB повышает регуляцию гена *BLIMP1*, тем самым подавляя экспрессию гена *PAX5*.

Белок BLIMP-1 служит транскрипционным репрессором гена *MYC*. Нормальная дифференцировка плазматических клеток зависит от экспрессии и влияния генов *IRF4/MUM1*, *BLIMP1* и *XBP1*. Транслокации и амплификации гена *MYC* приводят к нарушению его регуляции, что позволяет преодолевать регуляторные эффекты белка BCL-6 или BLIMP-1 и блокировать дифференцировку плазмобластов в плазмциты [16].

Почти у 70 % пациентов с ПБЛ выявляется вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), особенно у ВИЧ-инфицированных. После первичного заражения ВЭБ сохраняется в В-клетках памяти в латентном состоянии, избегая обнаружения иммунной системой хозяина. ВЭБ ингибирует проапоптотические представители семейства белков BCL-2 и в некоторых случаях повышает экспрессию PD-L1 в плазмобластах. При ВЭБ-отрицательной ПБЛ истощение гена *TP53* заменяет антиапоптотический эффект ВЭБ-инфекции [16, 17].

ПЛАЗМОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА

ПБЛ — редкая агрессивная лимфоидная опухоль, представленная крупными атипичными В-клетками с морфологией плазмобластов или иммунобластов и иммунофенотипом В-клеток терминальной дифференцировки. Для ПБЛ наиболее характерны экстранодальные поражения [1].

В 1997 г. Н. J. Delecluse и соавт. впервые описали серию из 16 случаев крупноклеточных опухолей ротовой полости и челюсти, характеризовавшихся диффузным ростом, высоким индексом пролиферативной активности и спорным иммунофенотипом, выявленным при иммуногистохимическом исследовании [18]. У 15 пациентов диагностирована ВИЧ-инфекция. Помимо общих морфологических черт все эти новообразования объединяла экспрессия маркеров плазмклеточной дифференцировки (VS38c и JCB117/CD79a). Авторы предложили обозначить данные опухоли как ПБЛ на основании бластной морфологии и особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток и выделить в отдельный подтип ДВКЛ. Данное предложение отражено в классификации ВОЗ 2001 г., а уже в издании 2008 г. ПБЛ выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы [18–21].

Несмотря на то что диагноз обычно связан с иммунодефицитным состоянием (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов или костного мозга), ПБЛ встречается и у лиц с сохранным иммунитетом (около 5 %) [16, 21–23]. Соотношение мужчин/женщин составляет 3:1 [1]. Сообщается, что ВИЧ-инфицированные больные ПБЛ обычно моложе (медиана 42 года) в сравнении с другими иммунокомпрометированными (медиана 62 года) и иммунокомпетентными пациентами (медиана 55 лет) [16]. Широкое применение антиретровирусной терапии (АРТ) изменило спектр ВИЧ-ассоциированных лимфом: частота ПБЛ в значительной степени снизилась [24]. ПБЛ может развиваться как *de novo*, так и в результате трансформации из фолликулярной лимфомы или В-клеточного хронического лимфолейкоза/лимфоцитарной лимфомы [1, 16].

Морфологически ПБЛ может имитировать некоторые солидные опухоли. За счет очагов не-

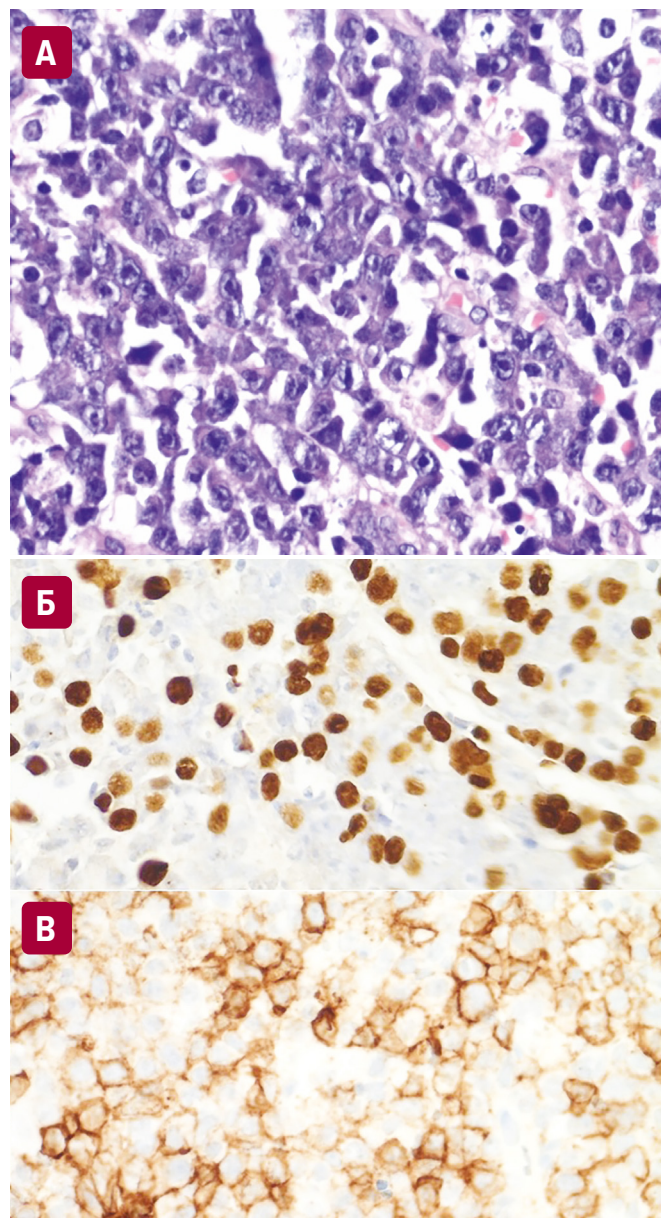


Рис. 4. Плазмобластная лимфома. Биоптат миндалина:

А — опухоль представлена массивным диффузным инфильтратом из крупных клеток с морфологией плазмобластов/иммунобластов, морфологическими признаками апоптоза, наличием макрофагов с включениями апоптотических телец в цитоплазме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б — опухолевые клетки мonomорфно EBV-позитивны. Метод хромогенной гибридизации *in situ* (CISH EBER), $\times 400$; В — клетки опухолевого субстрата экспрессируют CD138. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD138, $\times 400$

Fig. 4. Plasmablastic lymphoma. Tonsil biopsy sample:

А — tumor with bulky diffuse infiltrate consisting of large cells with plasma-/immunoblastic morphology, morphological signs of apoptosis, and macrophages with apoptotic bodies in cytoplasm. H&E stain, $\times 400$; Б — monomorphically EBV-positive tumor cells. Chromogenic *in situ* hybridization (CISH EBER), $\times 400$; В — CD138-expressing tumor substrate cells. CD138 antibody immunohistochemical assay, $\times 400$

кроза, высокой митотической активности, наличия морфологических признаков апоптоза возможно формирование рисунка по типу «звездного неба» (рис. 4). В некоторых случаях присутствует примесь небольшого количества лимфоплазмитоидных и плазматических клеток [1, 25].

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки, как правило, не экспрессируют В-клеточные маркеры. Однако экспрессия CD79a может наблюдаться в 40–50 % случаев. Маркеры плазмоклеточной дифференцировки IRF-4/MUM-1, VS38, CD38, CD138, BLIMP-1 и XBP-1 обычно положительные. Как правило, определяется экспрессия VOB.1 или OCT-2. В ряде случаев сохраняется слабая экспрессия PAX-5. В той или иной мере может присутствовать экспрессия EMA (~60 % случаев), p53 (~50 %), CD45 (~50 %), BCL-2 (~33 %), CD30 (~33 %), CD56 (~25 %), CD10 (20–40 %) и BCL-6 (~20 %). У большинства пациентов определяется экспрессия белка MYC (до 100 %), чаще при транслокации или амплификации гена *MYC*. Индекс пролиферативной активности Ki-67 обычно составляет 90 % положительных клеток и более. В 20–30 % случаев клетки ПБЛ положительные при реакции с антителами к CD10, CD56 и CD30. Отмечается цитоплазматическая экспрессия иммуноглобулина (Ig), чаще IgG с рестрикцией легких цепей. ВЭБ обнаруживается в 60–70 % случаев методом хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) с РНК-зондами (EBER1), чаще у ВИЧ-инфицированных больных (82 %). Иногда наблюдается aberrantная экспрессия маркеров Т-клеточной дифференцировки CD2, CD3, CD4, CD7, CD43 и CD45RO. Описана экспрессия PD-L1 и PD-1 в 22,5 и 5,0 % ПБЛ соответственно. Кроме того, может наблюдаться потеря экспрессии или aberrantная экспрессия MHC-II. Экспрессия ALK и KSHV/HHV-8 (LANA) отсутствует. В редких случаях отмечается aberrantная экспрессия цитокератинов (< 10 %). В исследовании W.J. Chen и соавт. [27] у 2 (9 %) из 23 больных ПБЛ определялась экспрессия циклина D1 [1, 25–27].

Белок BLIMP-1 — продукт гена-онкосупрессора опухоли *PRDM1*, является фактором транскрипции и основным репрессором экспрессии гена *MYC* в постгерминальных В-клетках. Миссенс-мутации в доменах гена *PRDM1*, участвующих в регуляции экспрессии гена *MYC*, отмечаются практически в 50 % случаев ПБЛ с aberrantной экспрессией белка MYC. Гиперэкспрессия белка MYC (из-за aberrаций гена *MYC* или мутаций в гене *STAT3*) и мутации в гене *PRDM1* чаще встречаются при ВЭБ-положительных ПБЛ и могут быть связаны с ВЭБ-индуцированной нестабильностью генома, вызванной активацией и пролиферацией инфицированных клеток (см. рис. 3). Программа апоптоза клетки, обычно индуцируемая гиперэкспрессией *MYC*, ингибируется транскриптами латентности ВЭБ EBNA-3A и EBNA-3C.

В большинстве случаев ПБЛ отмечается высокий уровень экспрессии CD44 — трансмембранного гликопротеина, необходимого для нормального функционирования и выживания В-клеток. Повышенная экспрессия CD44 также описана при ряде других В-клеточных лимфом и, вероятно, обеспечивает преимущество роста и выживания опухолевых клеток [16].

Для ПБЛ характерен комплексный кариотип [1]. Профилирование экспрессии генов продемонстрировало пониженную регуляцию передачи сигналов рецептора В-клеток (BCR) и повышенную регуляцию генов, связанных с дифференцировкой плазматических клеток, и гена *MYC*. Мутации в SH2-домене

гена *STAT3*, способствующие активации белка STAT3 (phospho-STAT3, pSTAT3), по-видимому, являются альтернативным или содружественным генетическим событием транслокациям (или амплификациям) *MYC*, приводя к гиперэкспрессии белка MYC. Зачастую можно обнаружить транслокации в локусе 8q24 гена *MYC* (рис. 5). Для определения aberrаций в гене *MYC* применяется метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Транслокации и амплификации гена *MYC* приводят к выявляемой иммуногистохимически гиперэкспрессии белка MYC (≥ 40 % опухолевых клеток) [16, 28].

Изучение молекулярно-генетического ландшафта ПБЛ — тенденция настоящего времени. Так, с использованием таргетного секвенирования в образцах первичной ПБЛ были обнаружены мутации в генах *PRDM1*, *STAT3*, *BRAF* и *EP300*. В исследовании, посвященном изучению ПБЛ у больных с ВИЧ-инфекцией, выявлены повторяющиеся мутации в генах сигнального пути JAK-STAT [23]. В работе F. Frontzek и соавт. изучались мутации в генах, кодирующих компоненты сигнального пути RAS-RAF, и *STAT3* при ПБЛ [28]. Н.М. Witte и соавт. [30] обнаружили общие для ПБЛ, ММ и ДВКЛ мутации в 3 генах (*HIST1H1E*, *PRDM1*, *TP53*), а также характерные только для ПБЛ и ДВКЛ мутации в 5 генах (*PIM1*, *BTG1*, *CD79B*, *ETS1*, *STAT3*). Установлено, что единственным общим драйвером ММ и ПБЛ является ген *NRAS*. Большая частота мутаций в генах *STAT3* и *LNP1* у ВИЧ-инфицированных и в генах *TP53*, *PRDM1*, *IRS4* у больных ПБЛ с ВИЧ-отрицательным статусом может указывать на различие патогенеза. Мутации в гене *TP53* характерны для ВЭБ-отрицательной ПБЛ. Мутации в генах *TP53* и *NRAS* относятся к клональным и, скорее всего, являются ранними событиями при ПБЛ, как и перестройки гена *MYC* [30, 31].

Для ВЭБ-отрицательных ПБЛ характерна более высокая мутационная нагрузка, преобладает мутационная сигнатура SBS6, связанная с дефектом восстановления поломок ДНК. Чаще определяются мутации в генах-онкосупрессорах (включая *FLT3*, *MEN1*, *MSH2* и *NPM1*), генах *TP53*, *CARD11* и *MYC*, отмечается повышенная экспрессия *NTRK3*. В исследовании F. Frontzek и соавт. [28] в образцах ПБЛ без ВЭБ были обнаружены фокальные делеции 1p22.1 и делеции на уровне плеча хромосомы 13q. В группе больных ПБЛ с сохраненным иммунитетом значительно чаще обнаруживаются делеции 4q35.2 и 18p. При ВЭБ-ассоциированной ПБЛ повышена регуляция генов *MET*, *BCL2* и *NRAS*, ключевых элементов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (*CDK1*, *CDK2* и *HSP90B1*), выявляется большее число мутаций, влияющих на сигнальный путь JAK-STAT [28, 30].

При ПБЛ описаны повторяющиеся изменения числа соматических копий (ИЧСК). Кроме того, обнаружены повторяющийся рост числа соматических копий (ЧСК) в онкогенах, таких как *MEF2B* и *CSF1R*, вовлеченных в лимфогенез, и потери ЧСК в генах-онкосупрессорах (к примеру, *NPM1*). Профиль ЧСК ПБЛ отличался от такового при лимфоме Беркитта (ЛБ), ДВКЛ и ММ. Для ПБЛ нехарактерны присущие ДВКЛ aberrации (потеря 9p21.3, амплификация 18q) или типичные для ММ трисомии гипердиплоидного профиля. В ряде исследований при ПБЛ выявлены

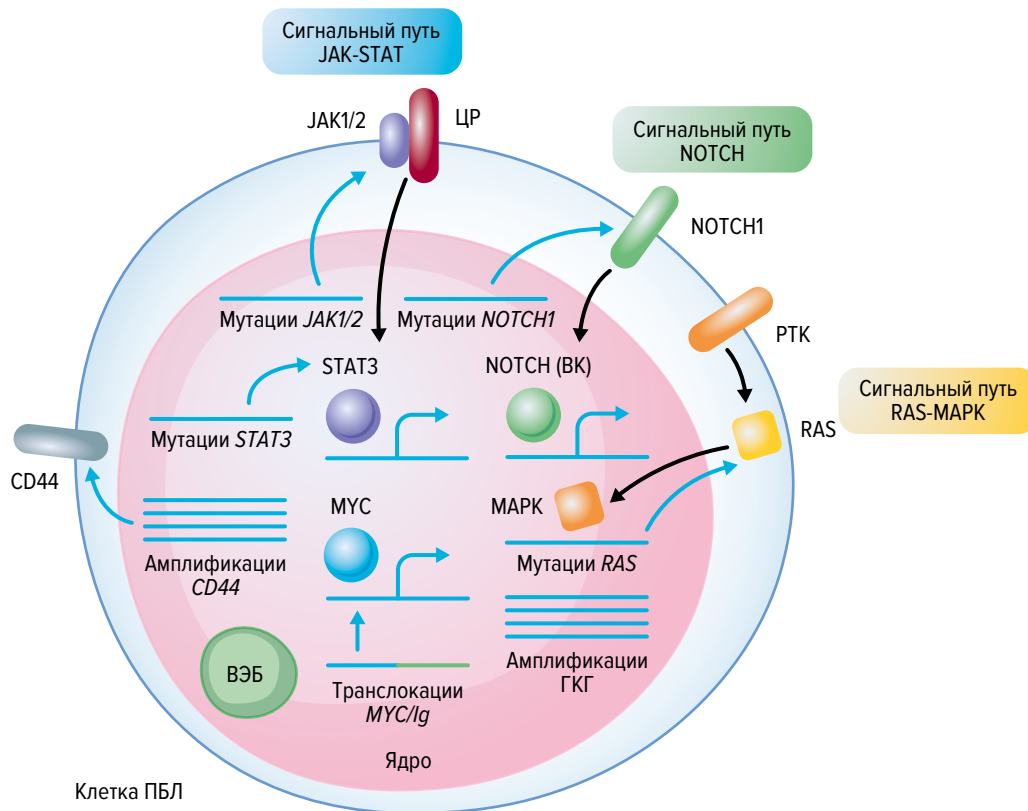


Рис. 5. Генетические нарушения и основные патогенетические факторы при ПБЛ (цит. по [29]). Мутации в генах *STAT3*, *JAK1/2*, *NOTCH1* и *RAS* представлены в качестве примеров молекулярно-генетических событий в этих сигнальных путях или семействах генов. Внутриклеточная часть (BK) NOTCH расщепляется при активации рецептора и в дальнейшем функционирует как фактор транскрипции. Активация сигнального пути RAS-MAPK обычно происходит за счет связывания лигандов с РТК. Черными стрелками обозначена передача сигналов по сигнальным путям; синими — связь между повреждениями генов и их последствиями
Ig — иммуноглобулин; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр; ГКГ — гены, кодирующие гистоны; ПБЛ — плазмобластная лимфома; РТК — рецептор тирозинкиназ; ЦР — цитокиновый рецептор.

Fig. 5. Genetic abnormalities and major pathogenetic factors in PBL (quoted from [29]). Mutations in *STAT3*, *JAK1/2*, *NOTCH1*, and *RAS* are presented to exemplify molecular genetic events in these signaling pathways or gene families. NOTCH intracellular domain (BK) is cleaved on receptor activation and then performs the function of transcription factor. The activation of signaling pathway RAS-MAPK usually takes place due to TKR-ligand binding. Black arrows show signaling pathways; blue arrows show the relationship between gene abnormalities and their consequences

Ig — immunoglobulin; ВЭБ — Epstein-Barr virus; ГКГ — histone coding genes; ПБЛ — plasmablastic lymphoma; РТК — tyrosine kinase receptor; ЦР — cytokine receptor.

амплификации с вовлечением хромосом 1q, 7p и 7q. Описаны ИЧСК, которые влияют на гены, участвующие в модификации гистонов [1, 16, 28, 30, 31].

В исследовании F. Frontzek и соавт. в 62 % образцов ПБЛ обнаружены фокальные амплификации 1q23.1 [28]. Этот участок содержит гены, кодирующие Fc-рецептор-подобные белки (FCRL1-5) и CD5L. Белки FCRL1-5 управляют развитием и дифференцировкой В-клеток [1, 16, 28, 30, 31]. В 29 % случаев выявлены фокальные амплификации 6p25.3, задействовавшие только 4 гена, включая *IRF4*. Амплификация 8q24.13 с вовлечением гена *TRIB1* и 17q22 с вовлечением гена *MSI2* определялась в 32 и 21 % ПБЛ соответственно, что также описано при остром миелоидном лейкозе, способствует индукции сигнального пути MEK1/ERK (8q24.13 с *TRIB1*) и связано с плохим прогнозом (17q22 с *MSI2*). В 17, 26, 18 и 16 % случаев обнаружены делеции 13q, 17p, 18p и 18q соответственно. В 24 % образцов ПБЛ определялись делеции 1p22.1 с вовлечением гена, кодирующего потенциальный супрессор опухоли белок RPL5. Фокальная делеция хромосом

4q35.2 и 6q26 с вовлечением генов-онкосупрессоров *FAT1* и *PRKN* выявлялась у 26 и 25 % пациентов соответственно [28].

Прогноз при ПБЛ неблагоприятный, медиана общей выживаемости при стандартной химиотерапии составляет 6–32 мес. [1]. При этом широкое применение АРТ улучшило прогноз у ВИЧ-инфицированных больных ПБЛ даже с распространенными стадиями и большим количеством экстранодальных поражений. Описаны случаи благоприятного исхода у больных с ВИЧ-ассоциированной ПБЛ, получавших противоопухолевую терапию на основе антрациклиновых антибиотиков в сочетании с АРТ. Однако в других исследованиях сообщается, что прогноз при ВИЧ-ассоциированной ПБЛ остается неблагоприятным: 2-летняя общая выживаемость составляет лишь 43 % по сравнению с 69 и 63 % у больных ЛБ и ДВКЛ соответственно [24].

В литературных публикациях подчеркивается, что наличие ВЭБ-инфекции связано с лучшей бессобытийной выживаемостью по сравнению с ПБЛ с ВЭБ-от-

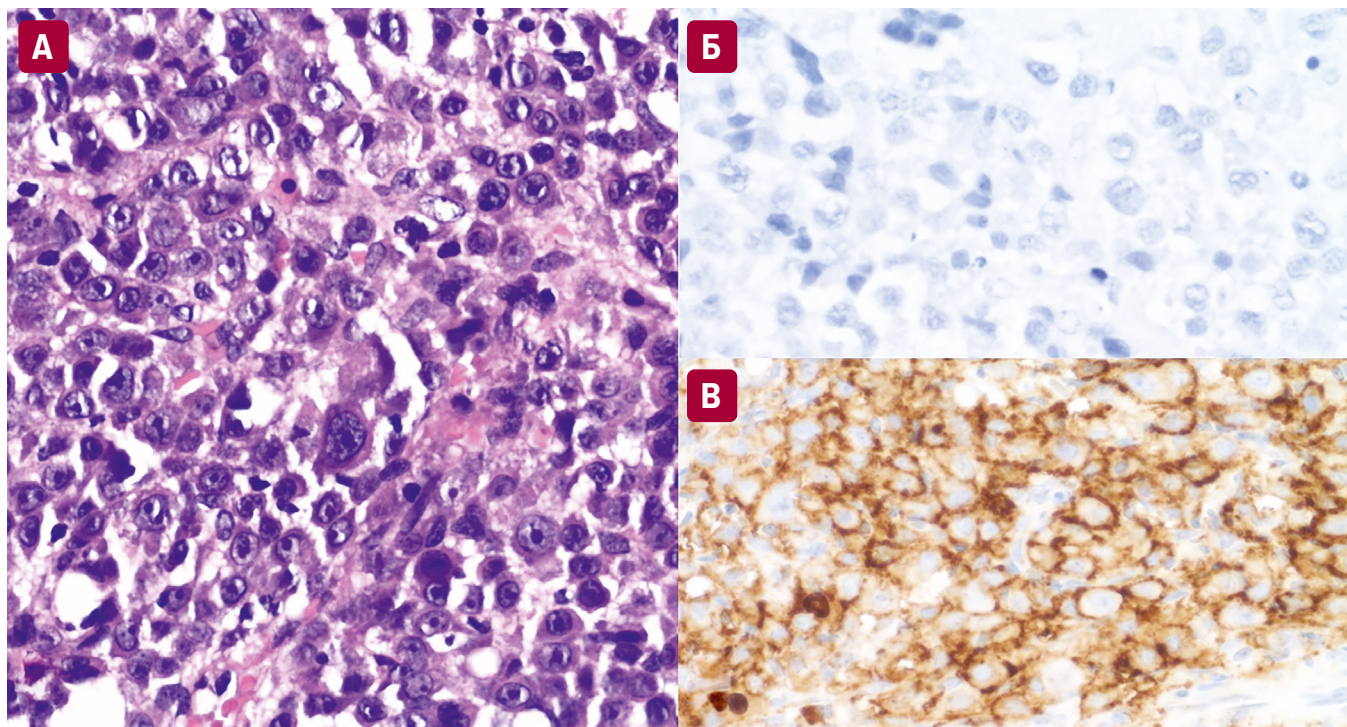


Рис. 6. Плазмобластная миелома. Трепанобиоптат костного мозга:

А — опухоль представлена диффузным инфильтратом из крупного размера клеток с незрелой морфологией, признаками плазмноклеточной дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б — EBER-позитивных клеток не обнаружено. Метод хромогенной гибридизации *in situ* (CISH EBER), $\times 400$; В — клетки диффузного инфильтрата экспрессируют CD138 (мембранная реакция). Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD138, $\times 400$

Fig. 6. Plasmablastic myeloma. Bone marrow core biopsy sample:

А — tumor with diffuse infiltrate consisting of large cells with immature morphology and signs of plasma cell differentiation. H&E stain, $\times 400$; Б — no EBER-positive cells can be identified. Chromogenic *in situ* hybridization (CISH EBER), $\times 400$; В — CD138-expressing cells of diffuse infiltrate (membrane reaction). CD138 antibody immunohistochemical assay, $\times 400$

рицательным статусом. В когортном исследовании, включавшем 61 больного ПБЛ, факторами благоприятного прогноза были определены возраст (< 50 лет) и ранняя (I–II) стадия заболевания [24]. К независимым факторам неблагоприятного прогноза относят высокий международный прогностический индекс, плохое общее состояние пациента (ECOG ≥ 2 баллов), наличие транслокаций или амплификаций гена *MYC* и поражение костного мозга [1, 24]. Рearанжировка гена *MYC* у ВИЧ-инфицированных больных ПБЛ была связана с 6-кратным увеличением риска летального исхода по любой причине. По данным J.J. Castillo и соавт., при индексе пролиферативной активности Ki-67 $> 80\%$ отмечались худшие показатели выживаемости больных [22].

ПЛАЗМОБЛАСТНАЯ МИЕЛОМА

Плазмноклеточная миелома (множественная миелома) — это клональное лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки, синтезирующие моноклональный белок — парапротеин. Секреция парапротеина не является обязательным критерием болезни, т. к. в ряде случаев встречается несекретирующий вариант ММ. Заболевание характеризуется наличием признаков симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражения костей) и/или маркеров активности опухоли.

ПБМ или анапластическая миелома (АММ) по сути представляют собой морфологические термины, означающие наличие более 30 % плазмобластов в опухолевом субстрате. АММ — редкое заболевание с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Впервые описана в 1983 г. К. Фукаром (К. Foucar) и соавт., которые сообщили о 2 больных АММ с экстрамедуллярными поражениями [2, 4, 7].

Больные АММ обычно моложе (средний возраст 57 лет) пациентов с ММ (средний возраст 69 лет). Частота ПБМ варьирует от 8 до 35 % всех случаев ММ. Развитие ПБМ возможно как *de novo*, так и вследствие трансформации существовавшей ранее плазмноклеточной миеломы (обычно на 3–4-й год после постановки диагноза). Наиболее часто отмечается секреция М-парапротеина IgA [7, 32].

При ПБМ опухолевые клетки характеризуются умеренной или обильной базофильной цитоплазмой, отчетливыми ядрышками, по размеру превышают нормальные плазматические клетки примерно в 2 раза (рис. 6). Могут присутствовать внутриядерные базофильные включения. Атипичные плеоморфные многоядерные клетки могут имитировать субстрат солидных опухолей, диспластичные мегакариоциты [4, 7, 32].

При иммуногистохимическом исследовании в 30–50 % случаев ММ определяется экспрессия циклина D1, что обычно связано с перестройкой или

увеличением количества копий гена *CCND1*. Сведения об экспрессии циклина D1 при ПБМ противоречивы. Ряд авторов отмечают отсутствие экспрессии циклина D1 при ПБМ [2, 27], в то же время в работе В.-J. Chen и S.-S. Chuang [11] экспрессия циклина D1 определялась в 16 % ПБМ. До 75 % случаев ПБМ CD117-позитивные. При ММ перестройка гена *MYC* часто связана с гиперэкспрессией белка *MYC*, плазмобластной морфологией и неблагоприятным прогнозом. Однако гиперэкспрессия белка *MYC* при иммуногистохимическом исследовании ПБМ не всегда коррелирует с перестройками гена *MYC*. Есть сообщения о том, что 4–7 % плазмоклеточных новообразований ВЭБ-положительные. Почти половину этих случаев составляют пациенты с нарушением иммунитета (по ряду причин, включая ВИЧ-инфекцию), что ставит под вопрос значение ВЭБ-инфекции в патогенезе ПБМ [2, 7, 11, 27]. Имеются сообщения о взаимосвязи наличия костных плазмочитом в начале заболевания и гиперэкспрессии протоонкогена *MAF*, расположенного в 16q23.2 и ответственного за усиление взаимодействия между опухолевыми клетками и элементами стромы. В то же время высказывались предположения о том, что гиперэкспрессия гена *c-MAF* и белка *MAF* в большей мере присуща ММ без плазмочитом [33, 34].

В литературе описаны случаи ММ с плазмобластной трансформацией при наличии мутаций в гене *BRAF*. На долю мутации V600E приходится до 95 % всех мутаций в гене *BRAF*. Наличие данной мутации может быть подтверждено иммуногистохимически с использованием антитела VE1 со 100%-й чувствительностью. К настоящему времени крайне мало данных о мутации V600E в гене *BRAF* при ПБЛ [5, 7, 11].

Для АММ характерно наличие амплификации 1q21, делеции 17p(p53), транслокации t(11;14)(q13;q32) и/или нарушений в хромосоме 13, выявляемых методом FISH [4, 32].

Амплификации 1q21 — важный прогностический маркер при ММ. Гены *IL6R*, *ADAR* и *CKS1B*, включенные в область амплификации 1q21.3-q23, определяют агрессивное течение ММ с амплификацией 1q21. Амплификации 1q21 и гиперэкспрессия гена *CKS1B* приводят к усилению деградации белка p27/Kip1, а взаимодействие генов *IL6R* и *ADAR* запускает гиперактивацию сигнального пути JAK-STAT, что способствует выживанию опухолевых клеток при ММ. Амплификация хромосомы 1q21.3 вовлекает антиапоптотический белок MCL1 — молекулярную мишень новых терапевтических ингибиторов MCL1. Часть из них изучается в I фазе клинических исследований при миелоидных и лимфоидных злокачественных новообразованиях [28]. Ген циклинкиназы субъединицы 1B (*CKS1B*) расположен в локусе хромосомы 1q21, связан с прогрессированием заболевания и неблагоприятным прогнозом при ММ даже после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Белок *CKS1B* регулирует убиквитинирование и протеасомную деградацию p27Kip1, играет важную роль в пролиферации, выживании и резистентности опухолевых клеток. При АММ по сравнению с плазмоклеточной миеломой значительно чаще обнаруживаются амплификации гена *CKS1B* (91 vs 34 % соответственно) [4, 28].

При транслокации t(4;14)(q16;q32), факторе неблагоприятного прогноза и ММ высокого риска, задействован ген *NSD2*, кодирующий белок гистонметилтрансферазу MMSET, гиперэкспрессия которого отмечается на начальных этапах заболевания. В исследовании А.М. Сергеевой и соавт. при рецидивах ММ обнаружена повышенная экспрессия гена *MMSET* [35].

Прогноз при ПБМ неблагоприятный. Большинство больных плохо отвечают на противоопухолевую терапию [3, 27]. В то же время описаны случаи с благоприятным исходом при применении ингибиторов протеасом и/или иммуномодулирующих препаратов. Тем не менее оптимальная терапевтическая стратегия до настоящего времени не определена [36].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проведение дифференциальной диагностики ПБЛ и ПБМ представляет сложную, но клинически чрезвычайно значимую задачу, поскольку лечение этих двух новообразований существенно различается. ПБЛ и ПБМ на морфологическом уровне практически не отличаются, более того, обладают сходным иммунофенотипом. ПБЛ состоит преимущественно из клеток с бластной морфологией со светлым хроматином, одним или несколькими отчетливыми ядрышками. Опухолевые проплазмочиты или зрелые плазматические клетки с конденсированным хроматином и незаметными ядрышками отсутствуют (табл. 1) [2, 25].

В литературе описывается несколько диагностических алгоритмов на основе клинико-лабораторных и иммуногистохимических параметров, помогающих в проведении дифференциальной диагностики ПБМ и ПБЛ (схематически отображены на рис. 7). Все они имеют ряд ограничений, в частности не во всех из них учитывается ВИЧ-статус и состояние иммунной системы больного [3, 10–12].

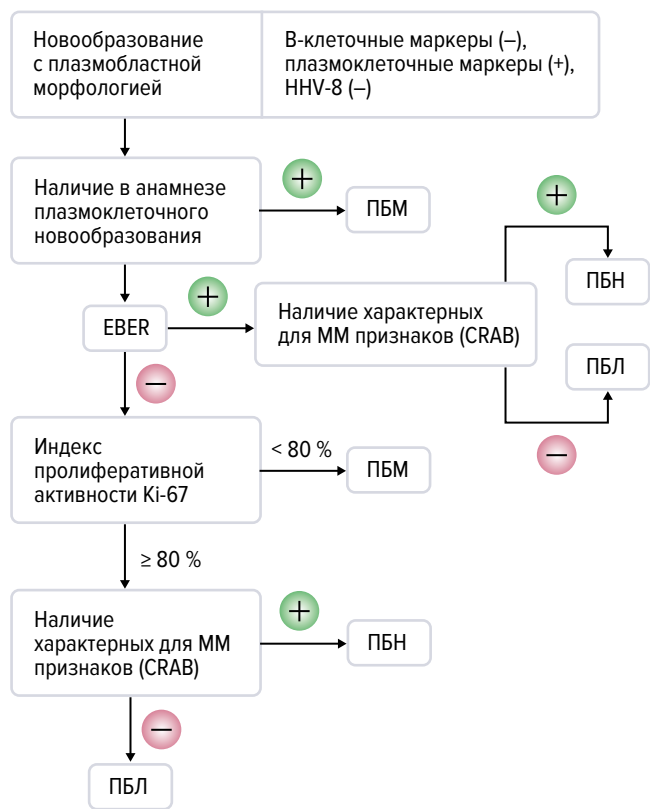
Оба новообразования экспрессируют антигены плазмклеточной дифференцировки (IRF-4/MUM-1, CD138, CD38 и PRDM-1). Они отрицательны при реакциях с антителами к CD19, CD20 и PAX-5. ПБЛ в большинстве случаев EBER-позитивна, особенно у ВИЧ-инфицированных больных, в то время как при ПБМ EBER обнаруживается в единичных случаях. В пользу плазмобластной трансформации ММ обычно свидетельствует ранее поставленный диагноз ММ, наличие признаков CRAB, инфильтрация костного мозга клональными плазматическими клетками. Однако в редких случаях ПБЛ у ВИЧ-инфицированных лиц могут наблюдаться клинические проявления, сходные с таковыми при ММ. Для ПБМ более характерна экспрессия циклина D1 и CD117. При ММ обнаруживается экспрессия белков *c-MAF* и *NSD2*, которая при ПБЛ не описана. Как при ПБЛ, так и при ПБМ определяется экспрессия белка *MYC*, однако транслокация с вовлечением гена *MYC*, обнаруживаемая методом межфазной флуоресцентной гибридизации *in situ* (iFISH), чаще отмечается при ПБЛ, особенно когда партнерами по транслокации служат гены иммуноглобулинов [2, 3, 33].

ПБЛ характеризуется комплексным кариотипом, типичные для ММ цитогенетические нарушения отмечаются редко. При ПБМ зачастую обнаруживаются

Таблица 1. Дифференциальная диагностика плазмобластной лимфомы и плазмобластной миеломы [3, 34, 37–44]

Опухоль	Морфологические признаки	Экспрессия иммуногистохимических маркеров	Цитогенетические аберрации	
ПБЛ	Диффузный инфильтрат из клеток с морфологией иммунобластов, плазмобластов. Может имитировать опухоль негематолимфоидной природы. Возможны формирование рисунка по типу «звездного неба», признаки высокой митотической активности	CD45 (LCA)	–/+	Комплексный кариотип. Перестройка хромосомы 1 и/или 6, потеря 13q и 17p, дополнительные сигналы от нечетных хромосом (3, 5, 7, 9, 11 и/или 15). Аберрации гена <i>MYC</i> (преимущественно транслокации, вовлекающие гены, кодирующие <i>IGHV</i>). Миссенс-мутации <i>PRDM1</i> . Мутации в генах сигнальных путей STAT-JAK (гены <i>STAT3</i> , <i>JAK1</i> , <i>SOCS1</i>), RAS-МАРК (гены <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i>)
		CD20	–	
		CD79a	–/+	
		MYC	+	
		Маркеры плазмоклеточной дифференцировки (IRF-4/ MUM-1, VS38, CD38, CD138, BLIMP-1, XBP-1)	+	
		BOB.1, OCT-2	+/-	
		PAX-5	–	
		EMA	+/-	
		p53	–/+	
		BCL-2	–/+	
		CD30	–/+	
		CD56	–/+	
		CD10	–/+	
		BCL-6	–/+	
		Ig	+ (большинство IgG, рестрикция СЛЦ к или λ)	
		EBER	+/-	
		Цитокератины	–/+	
		ALK	–	
		NSD	Нет данных	
c-MAF	Нет данных			
CD117	–			
HHV-8	–			
Циклин D1	–			
ПБМ	Плазмобластные и плеоморфные плазматические клетки. Может имитировать субстрат солидных опухолей, диспластичные мегакарициты	CD45 (LCA)	–/+	Гипердиплоидия, del(13), t(11;14), t(4;14), del(17p) и t(14;16). Цитогенетические нарушения высокого риска (del(17p), t(4;14) и t(14;16)) не связаны с плазмобластной морфологией. Транслокации гена <i>MYC</i> с различными генами-партнерами (обычно не вовлекающие гены, кодирующие <i>IGHV</i>), реаранжировка гена <i>MYC</i> . Мутации в генах <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>TP53</i> , <i>BRAF</i> , <i>CCND1</i> , <i>IRF4</i>
		CD20	–/+	
		CD79a	+/-	
		MYC	+/-	
		Маркеры плазмоклеточной дифференцировки (IRF-4/ MUM-1, VS38, CD38, CD138, BLIMP-1, XBP-1)	+	
		BOB.1, OCT-2	+/-	
		PAX-5	–	
		EMA	+/-	
		p53	–/+	
		BCL-2	+/-	
		CD30	–	
		CD56	+/-	
		CD10	–/+	
		BCL-6	–	
		Ig	Обычно рестрикция СЛЦ к или λ	
		EBER	–	
		Цитокератины	–/+	
		ALK	–	
		NSD2	При t(4;14)	
c-MAF	–/+			
CD117	+/-			
Циклин D1	+/-			
HHV-8	–			

«+» — более 80 % клинических наблюдений; «+/-» — 50–80 % клинических наблюдений; «–/+» — 10–50 % клинических наблюдений; «–» — менее 10 % клинических наблюдений; EMA — эпителиальный мембранный антиген; HHV-8 — вирус герпеса человека 8-го типа; Ig — иммуноглобулин; IGHV — вариабельные области тяжелых цепей иммуноглобулинов; LCA — общий лейкоцитарный антиген; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ПБМ — плазмобластная миелома; СЛЦ — свободные легкие цепи.



ПБЛ	ПБМ
Иммунодефицитное состояние	CRAB (+)
Экстрamedулярная локализация	Поражение костного мозга
М-парапротеин (-)	М-парапротеин (+)
EBER (+)	EBER (-)
Транслокация гена <i>MYC</i> с вовлечением генов <i>IGH</i>	Циклин D1+, CD117+, c-MAF+, NSD2+

Рис. 7. Алгоритм дифференциальной диагностики плазмобластной лимфомы и плазмобластной миеломы (цит. по [3, 10])

CRAB — гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражения костей; HHV-8 — вирус герпеса человека 8-го типа; Ig — иммуноглобулин; MM — множественная миелома; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ПБМ — плазмобластная миелома; ПБН — злокачественное плазмобластное новообразование, которое следует дифференцировать между ПБЛ и ПБМ.

Fig. 7. Algorithm of differential diagnosis in plasmablastic lymphoma and plasmablastic myeloma (quoted from [3, 10])

CRAB — calcemia, renal failure, anemia, bone lesions; HHV-8 — human herpes virus 8; Ig — immunoglobulin; MM — multiple myeloma; ПБЛ — plasmablastic lymphoma; ПБМ — plasmablastic myeloma; ПБН — plasmablastic malignancy to be differentiated between PBL and PBM.

гипердиплоидия, делеции 13q и 17p, транслокации t(11;14), t(4;14) и t(14;16). При этом цитогенетические нарушения высокого риска, такие как del(17p), t(4;14) и t(14;16), не связаны напрямую с плазмобластной морфологией. Как при ПБЛ, так и при ПБМ отмечаются мутации в генах сигнальных путей STAT-JAK (реже при ПБМ) и RAS-МАРК. При ПБМ характерно наличие мутаций в генах *TP53*, *CCND1* и *IRF4* [2, 3].

В сложных ситуациях дифференциальный диагноз в значительной мере зависит от клинической картины и лабораторных данных. Диагноз ПБЛ пред-

почтителен при наличии значительного экстрамедулярного поражения или лимфаденопатии у пациентов со сниженным иммунитетом. Для ПБМ, напротив, более характерны поражение костного мозга, наличие CRAB-симптомов, высокий уровень моноклонального белка. В случаях, когда после тщательной клинической, морфологической и иммуногистохимической оценки невозможно достоверно верифицировать вариант плазмобластной опухоли, ряд авторов допускают формулировку «злокачественное плазмобластное новообразование, которое следует дифференцировать между ПБЛ и ПБМ». В классификации ВОЗ 2022 г. также указывается на сложность дифференциальной диагностики при плазмобластных опухолях [1, 3, 10].

Сложность дифференциальной диагностики ПБЛ и ПБМ ставит перед нами задачу определить новые более специфичные, диагностически и прогностически значимые маркеры. В этом отношении представляется перспективным применение антител к CD117, MEF2B, c-MAF и NSD2 для проведения иммуногистохимического исследования.

Экспрессия c-MAF и NSD2 описана при MM и плазмоцитомах, однако нет данных об изучении экспрессии этих белков на материале опухолевого субстрата ПБЛ, что требует дальнейших исследований [34, 35].

В норме в клетках-предшественниках В-клеток экспрессия CD117 не определяется. Однако она отмечается в клетках с рестрикцией свободных легких цепей — возможных клональных предшественниках миеломных клеток. До 75 % случаев ПБМ CD117-положительные, в то время как в субстрате плазмноклеточной миеломы со зрелой морфологией экспрессия CD117 зачастую отсутствует. ПБЛ преимущественно CD117-негативная [45, 46].

Белок MEF2B — маркер герминальных В-клеток. В норме в плазматических клетках определяется его слабая экспрессия. Изначально проводилось его изучение в контексте дифференциальной диагностики фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны. Однако в дальнейших исследованиях обнаружена его экспрессия при многих В-крупноклеточных лимфомах, в т. ч. в 100 % случаев ПБЛ и плазмоцитом и лишь 35 % MM. В то же время небольшая когорта пациентов и малое число исследованных случаев требуют дальнейшего изучения с целью получить более достоверные результаты [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика В-клеточных новообразований с плазмобластной морфологией представляет сложную клинко-морфологическую задачу. Решение этой задачи требует тщательного мультидисциплинарного подхода, анализа всех имеющихся клинко-анамнестических данных, а также результатов инструментально-лабораторных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. В спорных EBER-негативных случаях приблизиться к диагнозу можно благодаря детальному изучению клинической картины и истории болезни в целом. Наличие в дебюте заболевания значительной лимфаденопатии или объемного

образования в мягких тканях ротоглотки позволяет с большей уверенностью отнести данный случай к ПБЛ. В то же время изолированное поражение костного мозга, гиперкальциемия, анемия или почечная недостаточность склоняют чашу весов в сторону ПБМ. Следует учитывать ситуации, когда полная информация о состоянии пациента отсутствует, что в ряде случаев может привести к невозможности постановки достоверного диагноза. Необходимо проведение дальнейших исследований, определение новых иммуногистохимических и молекулярно-генетических параметров, которые позволят повысить потенциал дифференциально-диагностических возможностей при ПБЛ и ПБМ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.М. Ковригина.

Сбор и обработка данных: М.В. Мельникова.

Предоставление материалов исследования: М.В. Мельникова.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: А.М. Ковригина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leoncini L, Montes-Moreno S, Miranda R, et al. Plasmablastic lymphoma. In: WHO Classification of Tumours. Haematolymphoid tumours (Internet). 5th ed., vol. 11. Lyon: IARC-Press; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int> (accessed 1.11.23).
2. Leopold GD, Dotlic S, Mahdi AJ, et al. Differential diagnosis of aggressive neoplasms with plasmablastic and late post-follicular differentiation. *Diagn Histopathol.* 2020;26(9):421–39. doi: 10.1016/j.mpdhp.2020.07.001.
3. Zhou J, Nassiri M. Lymphoproliferative Neoplasms With Plasmablastic Morphology. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(4):407–14. doi: 10.5858/arpa.2021-0117-RA.
4. Wu J, Chu E, Chase CC, et al. Anaplastic Multiple Myeloma: Case Series and Literature Review. *Asplore J Biomed Clin Case Rep.* 2022;5(1):1–11. doi: 10.36502/2022/asjbccr.6255.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086–107. doi: 10.1002/ajh.26590.
6. Gahrton G, Durie B, Samson D. (eds.) Multiple Myeloma and Related Disorders. CRC Press; 2004. doi: 10.1201/b13347.
7. Kumar S, Medeiros LJ, Gujral S, et al. Plasma cell myeloma/multiple myeloma. In: WHO Classification of Tumours. Haematolymphoid tumours (Internet). 5th ed., vol. 11. Lyon: IARC-Press; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int> (accessed 1.11.23).
8. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Клинические рекомендации «Множественная миелома» МЗ РФ 2020 (электронный документ). Доступно по: <https://base.garant.ru/405950863/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> Ссылка активна на 1.11.2023. [Mendeleeva LP,

Votyakova OM, Rehtina IG, et al. Clinical guidelines "Multiple Myeloma", Ministry of Health of the Russian Federation (Internet). Available from: <https://base.garant.ru/405950863/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> Accessed 1.11.2023. (In Russ)]

9. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):8–19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002.
10. Mori H, Fukatsu M, Ohkawara H, et al. Heterogeneity in the diagnosis of plasmablastic lymphoma, plasmablastic myeloma, and plasmablastic neoplasm: a scoping review. *Int J Hematol.* 2021;114(6):639–52. doi: 10.1007/s12185-021-03211-w.
11. Chen B-J, Chuang S-S. Lymphoid Neoplasms With Plasmablastic Differentiation: A Comprehensive Review and Diagnostic Approaches. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(2):61–74. doi: 10.1097/PAP.0000000000000253.
12. Ahn JS, Okal R, Vos JA, et al. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. *J Clin Pathol.* 2017;70(9):775–80. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204294.
13. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А. и др. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры. *Иммунология.* 2019;40(6):63–76. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009. [Lushova AA, Zheremyan EA, Astahova EA, et al. B-lymphocyte subsets: functions and molecular markers. *Immunologiya.* 2019;40(6):63–76. doi: 10.24411/0206-4952-2019-16009. (In Russ)]
14. Naresh KN, Ferry AJ, Qu MQ, et al. Introduction to B-cell lymphoproliferative disorders and neoplasms. In: WHO Classification of Tumours. Haematolymphoid tumours (Internet). 5th ed., vol. 11. Lyon: IARC-Press; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int> (accessed 1.11.23).
15. Heider M, Nickel K, Hogner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat.* 2021;44(12):672–81. doi: 10.1159/000520312.
16. Bailly J, Jenkins N, Chetty D, et al. Plasmablastic lymphoma: An update. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(Suppl 1):54–63. doi: 10.1111/ijlh.13863.
17. Ramis-Zaldivar JE, Gonzalez-Farre B, Nicolae A, et al. MAPK and JAK-STAT pathways dysregulation in plasmablastic lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2682–93. doi: 10.3324/haematol.2020.271957.
18. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1997;89(4):1413–20.
19. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
20. Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol.* 2001;19(4):129–50. doi: 10.1002/hon.660.
21. Tchernonog E, Faurie P, Coppo P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol.* 2017;28(4):843–8. doi: 10.1093/annonc/mdw684.
22. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015;125(15):2323–30. doi: 10.1182/blood-2014-10-567479.
23. Hess BT, Giri A, Park Y, et al. Outcomes of patients with limited-stage plasmablastic lymphoma: A multi-institutional retrospective study. *Am J Hematol.* 2023;98(2):300–8. doi: 10.1002/ajh.26784.
24. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(11):1118–31. doi: 10.6004/jnccn.2023.0057.
25. Фирсова М.В., Соловьев М.В., Ковригина А.М., Менделеева Л.П. Плазмобластная лимфома с первичным поражением костного мозга у пациента с ВИЧ-отрицательным статусом: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(4):356–64. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364. [Firsova MV, Solov'ev MV, Kovrigina AM, Mendeleeva LP. Plasmablastic Lymphoma with Primary Impairment of Bone Marrow in a HIV-Negative Patient: A Literature Review and a Case Report. *Clinical oncohematology.* 2022;15(4):356–64. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364. (In Russ)]
26. Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. *Pathology.* 2020;52(1):53–67. doi: 10.1016/j.pathol.2019.08.013.
27. Chen BJ, Yuan CT, Yang CF, et al. Plasmablastic myeloma in Taiwan frequently presents with extramedullary and extranodal mass mimicking plasmablastic lymphoma. *Virchows Arch.* 2022;481(2):283–93. doi: 10.1007/s00428-022-03342-3.
28. Frontzek F, Staiger AM, Zapukhlyak M, et al. Molecular and functional profiling identifies therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):5183. doi: 10.1038/s41467-021-25405-w.
29. Kupperts R. The Genomic Landscape of HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma. *Blood Cancer Discov.* 2020;1(1):23–5. doi: 10.1158/2643-3249.BCD-20-0075.
30. Witte HM, Kunstner A, Hertel N, et al. Integrative genomic and transcriptomic analysis in plasmablastic lymphoma identifies disruption of key regulatory pathways. *Blood Adv.* 2022;6(2):637–51. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005486.
31. Ramis-Zaldivar JE, Gonzalez-Farre B, Nicolae A, et al. MAPK and JAK-STAT pathways dysregulation in plasmablastic lymphoma. *Haematologica.* 2021;106(10):2682–93. doi: 10.3324/haematol.2020.271957.

32. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *J Clin Exp Hematop.* 2018;58(2):61–7. doi: 10.3960/jslrt.18014.
33. Мамаева Е.А., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Множественная миелома, осложненная костными плазмочитомами: патогенез, клиническая картина, лечебные подходы (обзор литературы). *Клиническая онкогематология.* 2023;16(3):303–10. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-303-310. [Mamaeva EA, Soloveva MV, Mendeleeva LP. Multiple Myeloma Complicated by Bone Plasmacytomas: Pathogenesis, Clinical Features, Treatment Approaches (A Literature Review). *Clinical oncohematology.* 2023;16(3):303–10. (In Russ)]
34. Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. и др. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмочитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение. *Онкогематология.* 2022;17(4):67–80. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80. [Firsova MV, Risinskaya NV, Solovlev MV, et al. Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case. *Oncohematology.* 2022;17(4):67–80. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80. (In Russ)]
35. Сергеева А.М., Абрамова Т.В., Сурин В.Л. и др. Сравнение молекулярно-генетической структуры опухолевых клеток до лечения и после констатации рецидива множественной миеломы (краткий обзор и описание клинического случая). *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(3):362–74. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-362-374. [Sergeeva AM, Abramova TV, Surin VL, et al. Molecular genetic structure of multiple myeloma tumour cells prior to treatment and at the time of relapse: short review and case report. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2019;64(3):362–74. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-362-374. (In Russ)]
36. Ichikawa S, Fukuhara N, Hashimoto K, et al. Anaplastic multiple myeloma with MYC rearrangement. *Leuk Res Rep.* 2021;17:100288. doi: 10.1016/j.lrr.2021.100288.
37. Pileri S, Poggi S, Baglioni P, et al. Histology and immunohistology of bone marrow biopsy in multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl.* 1989;51:52–9. doi: 10.1111/j.1600-0609.1989.tb01493.x.
38. Petruch UR, Horny H-P, Kaiserling E. Frequent expression of haemopoietic and non-haemopoietic antigens by neoplastic plasma cells: an immunohistochemical study using formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Histopathology.* 1992;20(1):35–40. doi: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00913.x.
39. Adams H, Schmid P, Dirnhofer S, Tzankov A. Cytokeratin expression in hematological neoplasms: A tissue microarray study on 866 lymphoma and leukemia cases. *Pathol Res Pract.* 2008;204(8):569–73. doi: 10.1016/j.prp.2008.02.008.
40. Gulati R, Jamal M, Inamdar K, et al. Cytokeratin Expression In Plasmacytomas: A Comprehensive Analysis Using Modern Cytokeratin Cocktails. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(Suppl_2):A148. doi: 10.1093/ajcp/144.suppl2.148.
41. Padhi S, Varghese RG, Ramdas A. Cyclin D1 expression in multiple myeloma by immunohistochemistry: Case series of 14 patients and literature review. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013;34(4):283–91. doi: 10.4103/0971-5851.125246.
42. Natkunam Y, Tedoldi S, Paterson JC, et al. Characterization of c-Maf transcription factor in normal and neoplastic hematolymphoid tissue and its relevance in plasma cell neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(3):361–71. doi: 10.1309/AJCPEAGDKLWDMB10.
43. Chang H, Qi Q, Xu W, Patterson B. c-Maf nuclear oncoprotein is frequently expressed in multiple myeloma. 2007;21(7):1572–4. doi: 10.1038/sj.leu.2404669.
44. Tanaka T, Ichimura K, Sato Y, et al. Frequent downregulation or loss of CD79a expression in plasma cell myelomas: Potential clue for diagnosis. *Pathol Int.* 2009;59(11):804–8. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02448.x.
45. Boucher K, Parquet N, Widen R, et al. Stemness of B-cell progenitors in multiple myeloma bone marrow. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6155–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0531.
46. Marks E, Shi Y, Wang Y. CD117 (KIT) is a useful marker in the diagnosis of plasmablastic plasma cell myeloma. *Histopathology.* 2017;71(1):81–8. doi: 10.1111/his.13196.
47. Krenacs D, Borbenyi Z, Bedekovics J, et al. Pattern of MEF2B expression in lymphoid tissues and in malignant lymphomas. *Virchows Arch.* 2015;467(3):345–55. doi: 10.1007/s00428-015-1796-6.