

А. Д. Гарифуллин¹, И. С. Мартынкевич¹, С. В. Волошин¹, Л. С. Мартыненко¹,
Е. В. Клеина¹, Г. Н. Салогуб², Е. В. Карягина³, С. М. Алексеев⁴, К. М. Абдулкадыров¹

Роль молекулярно-генетических аномалий в патогенезе и стратификации риска множественной миеломы

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»;

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;

³Городская больница №15;

⁴ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании генетических механизмов возникновения, развития и прогрессирования множественной миеломы (ММ). Большинство наиболее распространенных хромосомных перестроек, выявляемых при ММ, имеют самостоятельное прогностическое значение и влияют на выбор оптимальной тактики лечения. Обследовано 190 больных с ММ, находящихся под наблюдением в гематологических стационарах г. Санкт-Петербурга. Частота встречаемости генетических аномалий (ГА) не зависела от возраста пациентов и составила 31,3%. У больных с III стадией ISS выявляемость ГА была выше, чем при ISS II и ISS I (48,0% (24/50), 21,2% (7/33) и 27,6% (8/29), соответственно). Транслокация t(11;14) обнаружена у 23,3% (30/129) пациентов; делеция 13q хромосомы – у 20,8% (27/130); делеция 17p хромосомы – у 8,4% (7/83); t(4;14) – у 6,9% (9/130), что позволило стратифицировать больных в группы риска согласно системе mSMART версий 1. 0 и 2. 0. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе больных ММ стандартного риска модифицированной mSMART 1. 0^{mod} составила 70 мес., высокого риска – 47,1 мес. При стратификации с использованием 2. 0 версии mSMART медиана ОВ в группе стандартного риска также составила 70 мес., промежуточного риска – 47 мес., высокого риска – 45 мес. Медиана ОВ не зависела от возраста, клинических проявлений, варианта лечения и других факторов.

Ключевые слова: множественная миелома, цитогенетика, FISH, mSMART

Множественная миелома – злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПлК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин и/или легкие цепи иммуноглобулинов.

Практически каждому случаю ММ предшествует состояние, называемое моноклональной гаммапатией неясного генеза (МГНГ), при которой так же выявляется типичный моноклональный иммуноглобулин [1]. Клетки ММ представляют собой мигрирующие в костный мозг злокачественные клональные долгоживущие ПлК постзародышевого центра лимфатического узла, характеризующиеся соматической гипермутацией генов, в результате которой возникают транслокации с вовлечением локусов тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IgH*). Предполагается, что эти транслокации представляют собой первичные, возможно иницирующие, онкогенные события, которые определяются по крайней мере в половине случаев ММ. Данные транслокации приводят к нарушениям регуляции экспрессии онкогенов, которые относятся к генам-усилителям продукции иммуноглобулинов. Встречаемость транслокаций с вовлечением участка *IgH* увеличивается в процессе развития заболевания, достигая 50% при МГНГ, 55–70% – при интрамедуллярной миеломе, 85% – экстрамедуллярной миеломе и более чем в 90% клеточных линий ММ (рис. 1) [3,24].

В течение последнего десятилетия генетические исследования значительно расширили понимание молекулярных основ и механизмов патогенеза ММ. Первые исследования при ММ как и при других гемобластозах, основывались исключительно на метафазной цитогенетике (МФЦ) [6,18,20,40]. Эта методика сыграла решающую роль в ранних исследованиях заболевания. Однако, МФЦ исследования костного мозга информативны менее чем у трети пациентов с ММ, в первую очередь, вследствие низкого пролиферативного статуса моноклональных ПлК [21,37,38]. Дальнейшее понимание механизмов патогенеза ММ, сопряжено с появлением FISH-метода (флуоресцентная гибридизация *in situ*), который позволил выявлять ГА в интерфазных ядрах, независимо от фазы

деления клеток [23]. С внедрением интерфазной цитогенетики (ИФЦ), стало ясно, что почти все пациенты с ММ имеют ГА, которые могут быть верифицированы с помощью FISH [7,30]. Будущие перспективы исследования этиологии и патогенеза ММ связаны с использованием новых молекулярно-генетических методов, направленных на изучение профиля экспрессии генов (*GEP*, gene expression profiling) и анализа полиморфизма нуклеотидов.

Согласно современным рекомендациям определение кариотипа является обязательным исследованием у пациентов с ММ, как на момент постановки диагноза, так и при прогрессировании или рецидиве заболевания. При этом большинство наиболее часто выявляемых хромосомных перестроек имеют самостоятельное прогностическое значение [6].

ющихся (более 40%) транслокаций с участием *IgH*:

CYCLIN D (11q13-*CYCLIN D1* – 15%, 12p13-*CYCLIN D2* < 1%, 6p25-*CYCLIN D3* – 2%);

MAF (16q23-*MAF* – 5%, 20q12-*MAFB* – 2%, 8q24. 3-*MAFA* < 1%);

MMSET/(FGFR3)4p16 – 15%.

Независимо от количественного состава хромосом практически все клональные ПЛК aberrантно экспрессируют один или несколько генов *CYCLIN D*, в связи с чем было высказано предположение о том, что нарушение регуляции генов *CYCLIN D* является универсальным и наиболее ранним онкогенным событием при МГНГ и ММ (рис. 2).

Экспрессия генов семейства *CYCLIN D* не ассоциируется с повышением пролиферации клональных ПЛК, так как индекс метки при МГНГ

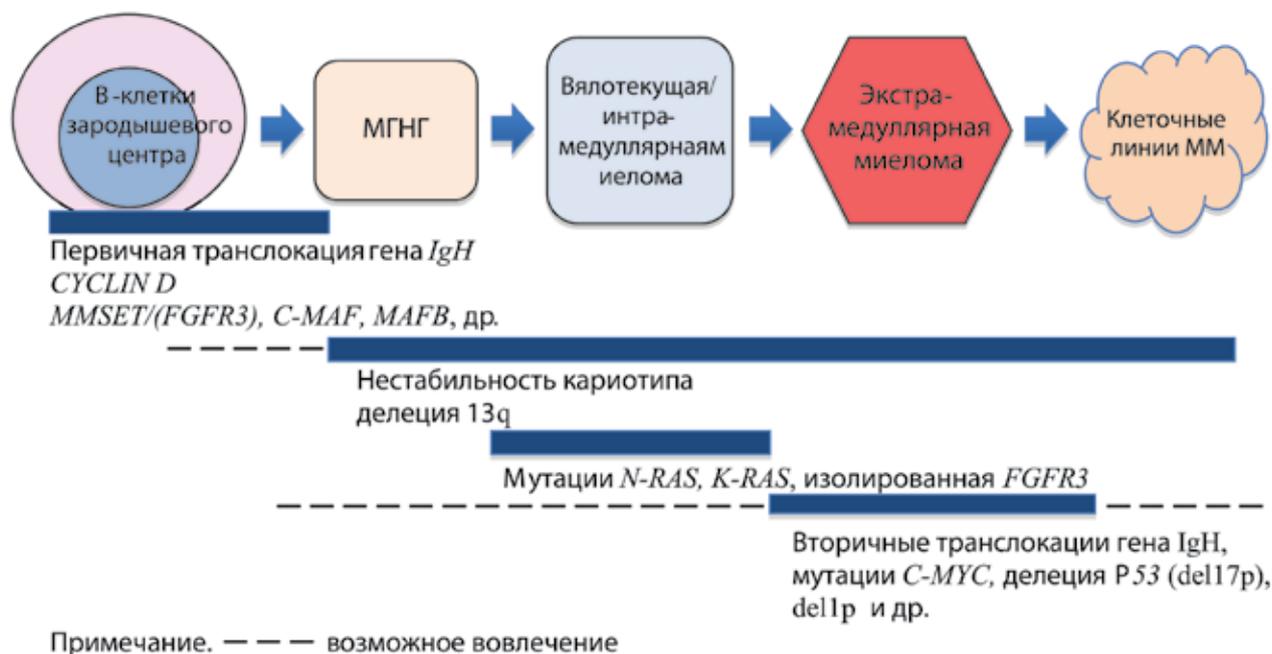


Рис. 1. Многоступенчатый молекулярный патогенез ММ (W. M. Kuehl, P. L. Bergsagel, 2002, модиф.) [11]

Кариотип почти половины пациентов с МГНГ и ММ является гипердиплоидным (ГДП) – более чем 46 (чаще 49-56) хромосом. Негипердиплоидные (НГДП) варианты ММ имеют меньше 46 хромосом. Интересно, что при ГДП опухлях лишь в 10% случаев выявляются первичные транслокации с участием *IgH*, тогда как НГДП опухоли в 70% случаев сочетаются с транслокациями, вовлекающими локус *IgH* [22]. Это доказывает, что ММ с ГДП и НГДП набором хромосом имеют различные пути патогенеза.

В случае ММ без гипердиплоидии можно выделить три группы первичных, часто встреча-

сопоставим с таковым нормальных ПЛК. Несмотря на это, уровень экспрессии матричной-РНК *CYCLIN D1*, *CYCLIN D2* или *CYCLIN D3* в ПЛК при ММ и МГНГ существенно выше, чем в нормальных ПЛК. Нарушение экспрессии генов *CYCLIN D* происходит в результате нескольких механизмов, включая нарушение прямой (дис-) или непрямой (транс-) регуляции *CYCLIN D*. Нарушение транс-регуляции *CYCLIN D2* происходит при транслокациях с вовлечением кодирующего фактора транскрипции *MAF*, который напрямую связывается с промотором *CYCLIN D2*. Клональные ПЛК, имеющие перестройки

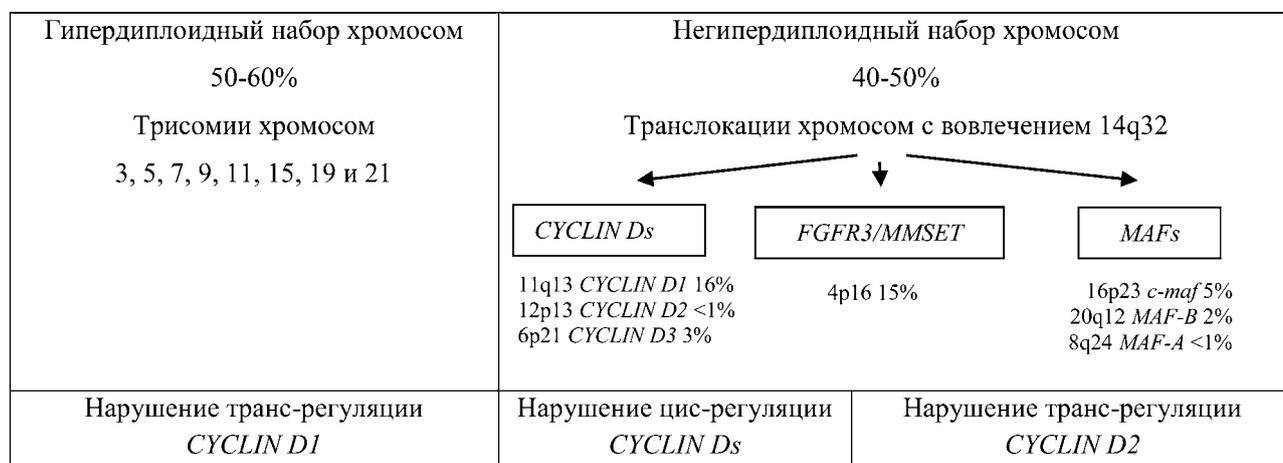


Рис. 2. Схема нарушений регуляции генов *CYCLIN D* при множественной миеломе

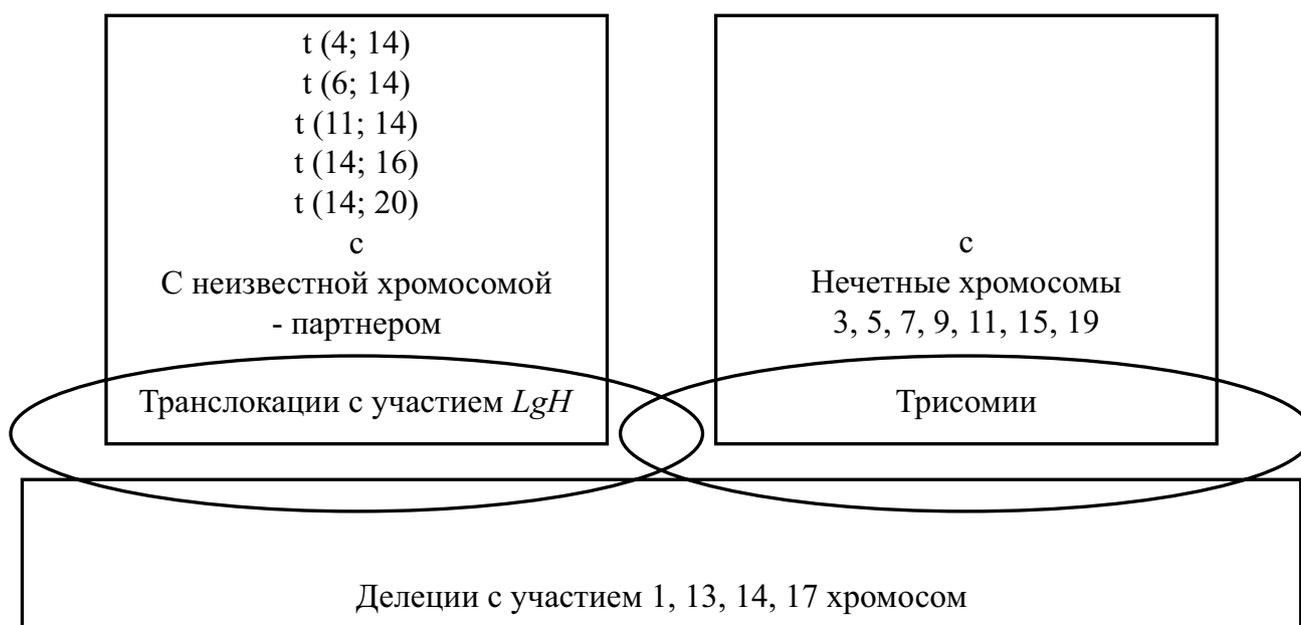


Рис. 3. FISH-аномалии при множественной миеломе

MMSET/FGFR3 экспрессируют высокий уровень *CYCLIN D2*, однако, причина его повышенной экспрессии остается неясной. Примерно половина транслокаций t(4;14) при ММ является следствием нарушения регуляции *MMSET*, в результате чего возникает нехватка продукта белка P53 (53BP1) и потеря нормального репаративного ответа ДНК на повреждения [22].

Классификации генетических аномалий при ММ

У большинства пациентов с ММ определяемые FISH-методом ГА, разделяются на количественные (в основном трисомии и моносомии) и структурные (транслокации, делеции и др.) (рис. 3) [7,30]. Часть пациентов могут иметь одновременно несколько специфичных струк-

турных ГА в одном опухолевом клоне ПЛК [10,23,30]. Трисомии типично представлены нечетными хромосомами, наиболее часто 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21. Среди распространенных моносомий при ММ выявляются чаще других потери 13, 14 и 17 хромосом [29]. Трисомии нечетных хромосом образуют ГДП клон ПЛК и наблюдаются у 40–50% больных ММ. При транслокациях, как правило, вовлекается регион *IgH* локализованный на длинном плече 14 хромосомы и один из регионов различных хромосом-партнеров. Выделяют пять типичных хромосом-партнеров (онкогенов), которые участвуют в транслокации с *IgH* при ММ: 4p16 (*MMSET* и обычно *FGFR3*), 6p21 (*CYCLIN D3*), 11q13 (*CYCLIN D1*), 16q23 (*c-MAF*) и 20q11 (*MAFB*) [2]. У части пациентов с транслокацией локуса *IgH*, хромосома-партнер не может

быть идентифицирована. Делеции длинных (q) или коротких (p) плеч чаще других затрагивают 1, 13 и 17 хромосомы [24] (рис. 3.).

Считается, что транслокации с участием локуса *IgH* 14 хромосомы и трисомии при ММ представляют собой первичные аномалии клональных ПлК [12,13]. В отличие от них, такие аномалии как делеция 1p и 17p хромосом, а также амплификация/дупликация 1q хромосомы, не выявляемые на момент постановки диагноза, могут быть приобретены в течение заболевания [4,9,15,19,26,27,34,36].

Стратификация риска ММ

Верификация ГА позволила не только определить их роль в патогенезе ММ, но и дала возможность оценить влияние ГА на результаты лечения и выживаемость пациентов, что привело к формированию систем стратификации рисков при ММ на основе генетических нарушений и оптимизации терапевтической тактики.

Выявленные ГА имеют различную степень влияния на течение заболевания [6,16,42]. Среди описанных ранее ГА, гипердиплоидия связана с благоприятным течением ММ, вероятно, вследствие снижения пролиферативной активности клональных ПлК. Транслокация t(11;14), так же как и трисомии, имеет схожее влияние на прогноз. Напротив, транслокации t(4;14), t(14;16) и t(14;20) ассоциируются с более короткой беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемостью, независимо от вариантов лечения. В то же время, трисомии, сочетающиеся со структурными нарушениями хромосом, нивелируют неблагоприятный прогноз, связанный с этими ГА, по крайней мере, в группе пациентов, получавших иммуномодуляторы в качестве лечебной опции [30].

Полная и частичная (делеция) моносомия 13 хромосомы, выявленная методом МФЦ (стандартное цитогенетическое исследование), считается маркером неблагоприятного прогноза [5]. Недавние исследования генома позволили определить мутации гена *DIS3*, локализованного на 13q хромосомы, примерно у 10% пациентов с ММ [8]. Среди остальных встречающихся аномалий делеции 17p и 1p хромосом были связаны с неблагоприятным прогнозом при их обнаружении на этапе диагностики или в течение заболевания [41]. Другие ГА были представлены делецией и амплификацией длинного плеча 1 хромосомы. Роль генов, вовлекающихся в перестройку 1q хромосомы, до конца не изучена, при этом известно, что два гена (*CDKN2C* и *FAM46C*), локализованных на 1p хромосоме, связаны с неблагоприятным прогнозом [14,17]. Механизмы, обуславливающие неблагоприятное

течение заболевания, связанные с аномалиями 1 хромосомы, требуют дальнейшего изучения. Делеция 17p, или, реже моносомия 17 хромосомы, приводит к потере гена *TP53*, характеризующегося как «хранитель генома». Известно, что мутации гена *TP53* ассоциированы с лекарственной резистентностью и плохим прогнозом при различных опухолях. Однако не ясно, схожи ли эти механизмы с резистентностью при ММ, так как мутации гена *TP53* у большинства пациентов с этой патологией встречаются относительно редко (у 10% больных) [31,39]. Снижение экспрессии микро-РНК (miR-199, miR-192 и miR-215) при ММ, как недавно сообщалось, повышает уровень *MDM2*, являющегося ингибитором *TP53*, что способствует потере активности P53 и также ухудшает прогноз заболевания [35].

Вследствие меняющихся терапевтических подходов существующие системы стратификации риска имеют динамический характер. Это особенно очевидно при ММ, где появление новых лекарственных препаратов в течение последних десяти лет привело к смене парадигмы лечения болезни, в результате чего значительно улучшились показатели выживаемости пациентов [28]. Одна из первых таких систем стратификации, основанная на FISH-анализе и МФЦ, была предложена группой исследователей клиники Mayo (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy, mSMART) [29]. В настоящее время широко используется обновленная и расширенная система mSMART версии 2. 0 (рис. 4) [32].

Пациенты с гипердиплоидией и t(11;14) имеют лучшие показатели выживаемости и формируют группу стандартного риска. В противоположность этому пациенты с делецией 17p хромосомы, транслокациями t(14;16) и t(14;20), имеющие низкую выживаемость, рассматриваются как группа высокого риска. Пациенты с прогностически неблагоприятными аномалиями, имеющие хорошие показатели выживаемости вследствие применения новых лекарственных препаратов, были объединены в группу промежуточного риска. К таким аномалиям относятся делеция 13 хромосомы и гиподиплоидия, выявленные методом МФЦ; транслокация t(4;14). Также в группу промежуточного риска отнесены пациенты имеющие высокий (равный или более 3%) индекс метки ПлК. Вместе с этим, существует гетерогенность пациентов в пределах одной группы, обусловленная дополнительными факторами. Так, пациенты с аномалиями высокого риска и с гипердиплоидией имеют результаты лучше, чем без гипердиплоидии. В тоже время, показатели выживаемости у пациентов стандартной группы риска ухудшаются при повышенном уровне лактатдеги-

Высокий риск	Промежуточный риск	Стандартный риск
<ul style="list-style-type: none"> ▪ FISH Del 17p t(14;16) t(14;20) ▪ Высокий уровень сигнала GEP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FISH t(4;14) ▪ Del 13 хромосомы или гиподиплоидия, обнаруженные методом МФЦ ▪ Индекс метки плазматических клеток $\geq 3\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Все остальные аномалии, включая: Гипердиплоидия t(11;14) t(6;14)

Рис. 4. Молекулярная классификация и стратификация риска ММ mSMART 2. 0

дрогеназы ЛДГ и/или бета-2-микроглобулина. Это относится и к пациентам промежуточного риска с t(4;14), результаты лечения которых различаются в зависимости от уровня бета-2-микроглобулина и степени выраженности анемии [33].

Собственные данные

В исследование включено 190 пациентов с ММ, наблюдающихся в гематологических стационарах г. Санкт-Петербурга с 2004 г. по настоящее время, которым были проведены генетические исследования. Возраст пациентов колебался от 28 до 93 лет (медиана – 61 год), соотношение мужчины/женщины – 1:1,4. Все пациенты получали стандартные режимы противоопухолевой терапии, включая бортезомиб-содержащие программы в качестве первичного противомиеломного лечения. В качестве консолидирующей терапии части пациентам моложе 65 лет была проведена высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Поддерживающая терапия проводилась ингибиторами протеасом или леналидомидом. При рефрактерном или рецидивирующем течении ММ применялись комбинированные режимы химиотерапии и/или иммуномодуляторы.

Цитогенетический анализ клеток костного мозга выполнялся по стандартной цитогенетической методике (GTG). При исследовании методом FISH использовались ДНК-зонды: LSI 13(RB1)13q14, IGH/CCND1, IGH/FGFR3, LSI TP53 (17q13. 1). Стратификация пациентов в группы риска проводилась согласно системе mSMART версии 1. 0 и 2. 0 с учетом имеющихся в наличии ДНК-зондов. На основании полученных ранее данных о неблагоприятном течении ММ с комплексными ГА, системы mSMART версий 1. 0 и 2. 0 модифицированы нами, эти пациенты были включены в группу высоко-

го риска [25]. В дальнейшем больные ММ с комплексными ГА были включены в группу промежуточного риска оригинальной системы mSMART версии 2. 0 [32].

Генетические аномалии выявлены у 59/190 (31,1%) больных ММ: при использовании GTG методики – у 9/141 (6,4%), FISH – у 50/134 (37,3%). Обоими методами ГА выявлялись у 6/109 (5,5%). Сочетание 2-х ГА обнаружено у 13/190 (6,8%) пациентов, у 7/190 (3,7%) больных ММ хромосомные нарушения носили комплексный характер (3 и более ГА). У остальных 131 больного (68,9%) хромосомные нарушения выявлены не были (рис. 5).

Сравнение частоты обнаружения ГА в группах пациентов моложе (36/122) и старше 65 (23/68) лет не выявило различий (29,5% и 33,8%, соответственно, $p > 0,05$). Частота встречаемости ГА в группах больных ММ, стратифицированных при постановке диагноза по Международной системе стадирования (ISS) не имела достоверных различий, однако была выше при ISS III (ISS I (n=29) – 27,6%, ISS II (n=33) – 21,2%, ISS III (n=50) – 48,0%, $p > 0,05$ для всех групп сравнения) (рис. 6). Частота обнаружения ГА при ММ различных по типу основных секретируемых парапротеинов была примерно одинакова и составила при секреции IgG (38/113) – 33,6% случаев, IgA (11/33) – 33,3%, ММ Бенс-Джонса (3/10) – 30,0% (рис. 7).

Гипердиплоидия выявлена 4,9% (6/123), гиподиплоидия – у 2,4% (3/123). Транслокация t(11;14) обнаружена у 23,3% (30/129) пациентов; делеция 13q хромосомы – у 20,8% (27/130); делеция 17p хромосомы – у 8,4% (7/83); t(4;14) – у 6,9% (9/130). Изолированная t(11;14) обнаружена у 14,7% (19/129); del(13q) – у 11,5% (15/130); del(17p) – у 3,6% (3/83); t(4;14) – 0,8% (1/130) (табл. 1).

При стратификации риска согласно модифицированной mSMART 1. 0 медиана ОБ в группе стандартного риска (нормальный кари-

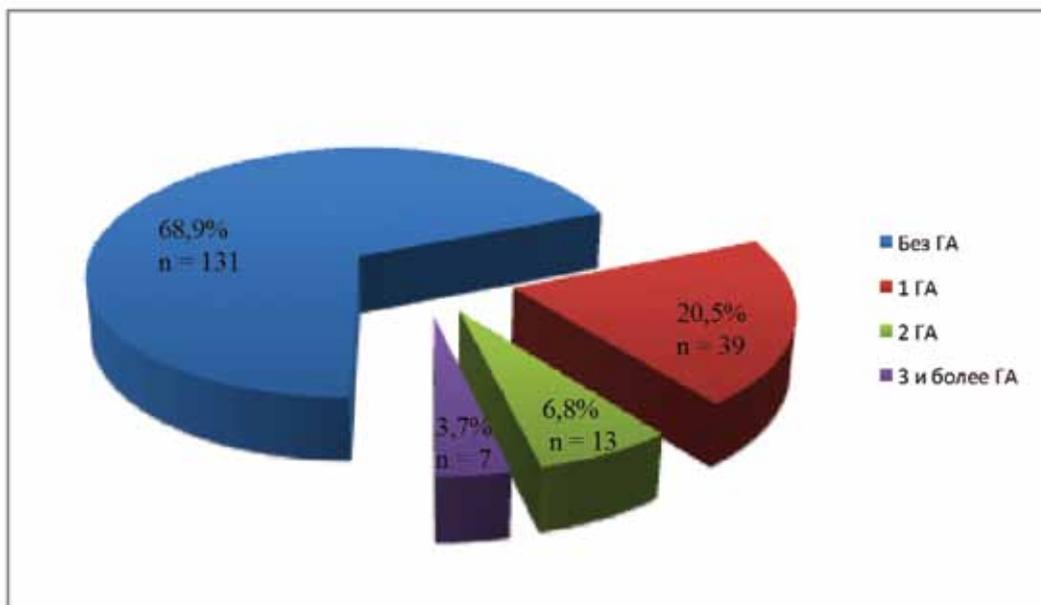


Рис. 5. Частота встречаемости генетических аномалий у больных ММ (N = 190)

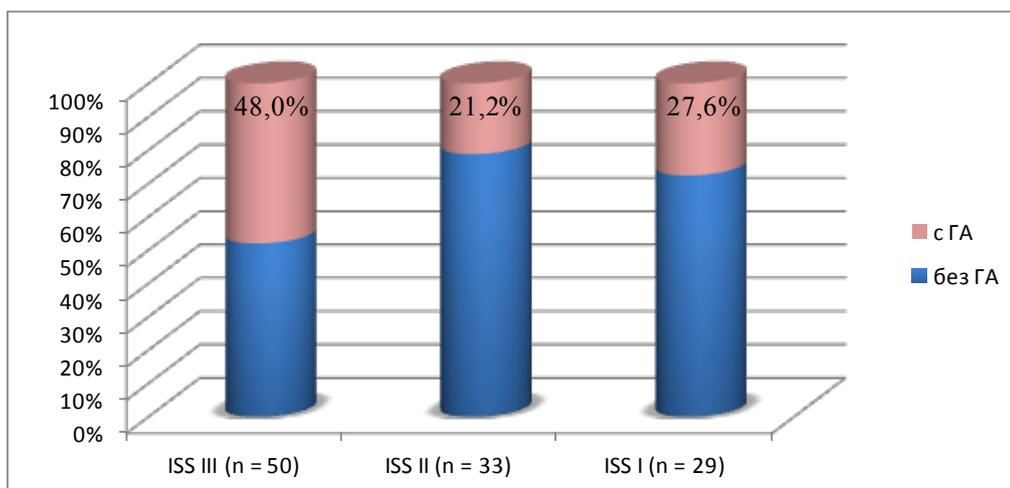


Рис. 6. Частота встречаемости ГА у больных ММ в зависимости от ISS

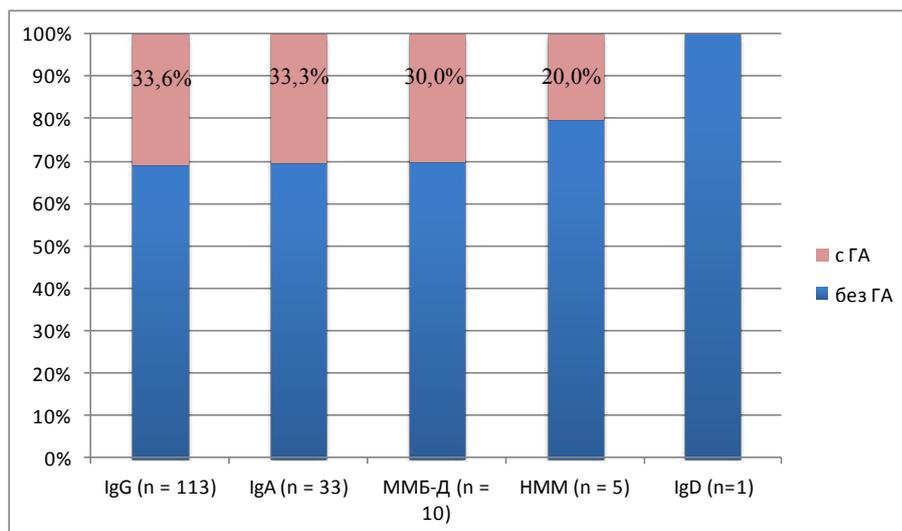


Рис. 7. Частота обнаружения ГА в зависимости от типа парапротеина

*Примечание. ММБ-Д – множественная миелома Бенс-Джонса, НММ – несекретирующая множественная миелома)

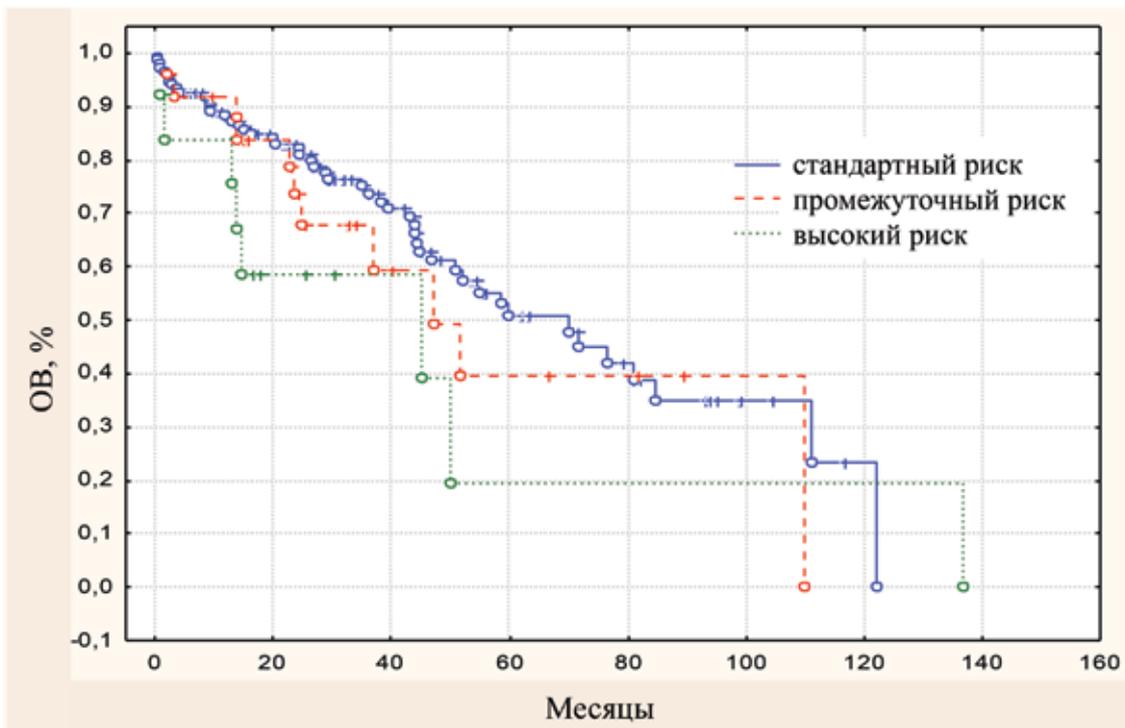


Рис. 8. Общая выживаемость больных MM в соответствии со стратификацией риска по mSMART 1. 0

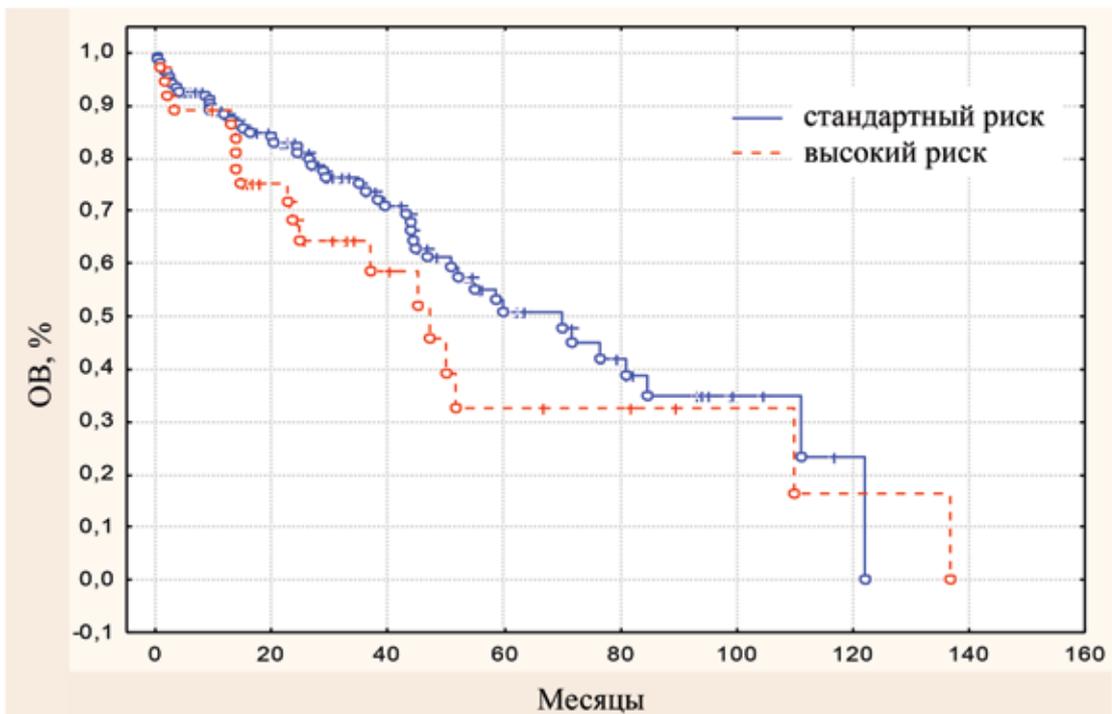


Рис. 9. Общая выживаемость больных MM в соответствии со стратификацией риска по mSMART 2. 0

Таблица 1.
Частота встречаемости ГА, выявленных у больных ММ

Количество пациентов	N = 478 [30]*	N = 190 [25]**
Аномалия	Частота, n (%)	Частота, n (%)
Трисомия(и) ¹ без аномалии IgH	201(42%)	2/99(2,0%) ¹
Аномалия IgH без трисомии(й) ¹	146(30%)	35/99(35,0%)
t(11;14)	74(18)	27
t(4;14)	28(10)	8
t(14;16)	19(5)	н/д
t(14;20)	1(<1)	н/д
Неизвестная пара/делеция участка IgH	25(5)	н/д
Аномалия IgH с трисомией(ями) ¹	74(15%)	4/99(4,0%)
t(11;14)	12(18)	3
t(4;14)	19(10)	1
t(14;16)	5(5)	н/д
t(6;14)	3(<1)	н/д
Неизвестная пара/делеция участка IgH	35	н/д
Моносомия 14 с отсутствием транслокации IgH или трисомии(й)	22(4,5%)	н/д
Другие цитогенетические аномалии с отсутствием транслокации IgH или трисомии(й) или моносомии 14 (преимущественно моносомия 13 и аномалии p53)	26(5,5%)	34/190(17,9%)
Норма	15(3%)	131/190(68,9%)

Примечание. *данные клиники Mayo [30]; **данные ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России [25]; ¹FISH анализ (Mayo); ²GTG анализ (собственные данные); н/д – нет данных.

отип, гипердиплоидия, t(11;14)) составила 70 мес. (161/190), высокого риска (del(13q), t(4;14), del(17p), комплексный кариотип, гиподиплоидия) – 47,1 мес. (39/190) (p=0,20) (рис. 8).

При стратификации риска согласно модифицированной mSMART 2. 0 медиана ОБ в группе стандартного риска (нормальный кариотип, гипердиплоидия, t(11;14)) составила 70 мес. (161/190), промежуточного риска (del(13q), t(4;14), гиподиплоидия) – 47 мес. (25/190), высокого риска (del17, комплексный кариотип) – 45 мес. (14/190) (p=0,19)(рис. 9).

Медиана ОБ в группе стандартного риска была выше чем, в группах промежуточного и высокого риска, и не зависела от прочих факторов (возраста, клинических проявлений, варианта лечения и др.).

Заключение

С внедрением в клиническую практику цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования в понимании патогенеза множественной миеломы достигнут существенный прогресс. Как и другие виды опухолей, множественная миелома характеризуется многоступенчатой аккумуляцией генетических аномалий, нарушающих различные пути пролиферации и дифференцировки клеток. При этом генетические аномалии, являются важным самостоятельным прогностическим фактором при множественной миеломе, влияющим на продолжительность общей и бес-

прогрессивной выживаемости. Использование современных методов выявления генетических аномалий, таких как МФЦ и FISH, позволяют не только прогнозировать течение заболевания и стратифицировать пациентов в отдельные группы риска, но и влиять на выбор основного противомиеломного препарата и терапевтической тактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М. Гематология: Новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – СПб. : Изд-во Сова, 2004. – 928 с.
2. Руковичин О. А. Гематология: национальное руководство / Под ред. О. А. Рукавицына. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
3. Avet-Loiseau H., Facon T., Daviet A. et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma // Cancer Res. – 1999. – Vol. 59, N 18. – P. 4546-4550.
4. Avet-Loiseau H., Li J. Y., Godon C. et al. P53 deletion is not a frequent event in multiple myeloma // Br J Haematol. – 1999. – Vol. 106, N 3. – P. 717-719.
5. Avet-Loiseau H., Daviet A., Sauner S. et al. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13 // Br J Haematol. – 2000. – Vol. 111, N 4. – P. 1116-1117.
6. Avet-Loiseau H. Role of genetic in prognostication in myeloma // Best Res Clin Haematol. – 2007. – Vol. 20, N 4. – P. 625-635.
7. Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P. et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the

- experience of the Intergroup Francophone du Myeloma // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, N 8. – P. 3489-3495.
8. Avet-Loiseau H., Soulier J., Fermand J. P. et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone // *Leukemia*. – 2010. – Vol. 24, N 3. – P. 623-628.
 9. Balcarkova J., Urbankova H., Scudla V. et al. Gain of chromosome arm 1q in patients in relapse and progression of multiple myeloma // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2009. – Vol. 192, N 2. – P. 68-72.
 10. Bergsagel P. L., Kuehl W. M. Chromosome translocation in multiple myeloma // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20, N 40. – P. 5611-5622.
 11. Bergsagel P. L., Kuehl W. M. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions // *Nature Reviews Cancer*. – 2002. – Vol. 2, N 3. – P. 175-187.
 12. Bergsagel P. L., Kuehl W. M. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 26. – P. 6333-6338.
 13. Bergsagel P. L., Kuehl W. M., Zhan F. et al. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 1. – P. 296-303.
 14. Boyd K. D., Ross F. M., Walker B. A. et al. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, N 24. – P. 7776-7784.
 15. Chang H., Qi C., Yi Q. L. et al. P53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N 1. – P. 358-360.
 16. Chiecchio L., Protheroe R. K., Ibrahim A. H. et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20, N 9. – P. 1610-1617.
 17. Dib A., Peterson T. R., Raducha-Grace L. et al. Paradoxical expression of INK4c in proliferative multiple myeloma tumors: bi-allelic deletion vs increased expression // *Cell Div.* – 2006. – Vol. 1. – P. 23.
 18. Drach J., Angerler J., Schuster J. et al. Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cell from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood*. – 1995. – Vol. 86, N 10. – P. 3915-3921.
 19. Elnenaï M. O., Gruzka-Westwood A. M., A'Hernt R., et al. Gene abnormalities in multiple myeloma; the relevance of TP53, MDM2, and CDKN2A // *Haematologica*. – 2003. – Vol. 88, N 5. – P. 529-537.
 20. Fonseca R., Ahmann G. J., Juneau A. L. et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and related plasma cell disorders: a comparison of conventional cytogenetics to fluorescent in situ hybridization with simultaneous cytoplasmic immunoglobulin staining // *Blood*. – 1997. – Vol. 90, N 1. – P. 349a.
 21. Fonseca R., Coignet L. J., Dewald G. W. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1999. – Vol. 13, N 6. – P. 1169-1180.
 22. Fonseca R., Debes-Marun C. S., Picken E. B. et al. The recurrent IgH translocation are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, N 7. – P. 2562-2567.
 23. Fonseca R., Barlogie B., Bataille R. et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, N 4. – P. 1546-1558. 11
 24. Fonseca R., Bersagel P. L., Drach J. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23, N 12. – P. 2210-2221.
 25. Garifullin A. D., Martynkevich I. S., Voloshin S. V. et al. The impact of genetic abnormalities on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma // *The 1st World Congress on Controversies in Multiple Myeloma Abstract book*. – 2014. – 27 p.
 26. Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A. et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, N 8. – P. 2837-2840.
 27. Gonzalez-Paz N., Chng W. J., McClure R. F. et al. Tumor suppressor p16 methylation in multiple myeloma: biological and clinical implications // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, N 3. – P. 1228-1232.
 28. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, N 5. – P. 2516-2520.
 29. Kumar S. K., Mikhael J. R., Buadi F. K. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84, N 12. – P. 1095-1110.
 30. Kumar S., Fonseca R., Ketterling P. R. et al. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics // *Blood*. – 2012. – Vol. ; 119, N 9. – P. 2100-2105.
 31. Lode L., Eveillard M., Trichet V. et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma // *Haematologica*. – 2010. – Vol. 95, N 11. – P. 1973-1976.
 32. Mikhael J. R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013 // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88, N 7. – P. 360-376.
 33. Moreau P., Attal F., Garban F., et al. Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21, N 9. – P. 2020-2024.
 34. Nemeč P., Zemanova Z., Greslicova H. et al. Gain of 1q21 is an unfavorable genetic prognosis factor for multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 548-554.
 35. Pichorri F., Suh S-S., Rocci A. et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development // *Cancer Cell*. – 2010. – Vol. 18, N 4. – P. 367-381.
 36. Qazilbash M. H., Saliba R. M., Ahmed B. et al. Deletion of the short arm of chromosome 1 (del 1p) as a strong predictor of poor outcome in myeloma patients undergoing an autotransplant // *Biol Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 13, N 9. – P. 1066-1072.
 37. Seong C., Delasalle K., Hayes K. et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma // *Br J Haematol.* – 1998. – Vol. 101, N 1. – P. 189-194.

38. Smadja N. V., Fruchart C., Isnard F. et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different disease // *Leukemia*. – 1998. – Vol. 12, N 6. – P. 960-969.
39. Tiedemann R. E., Gonzalez-Paz N., Kyle R. A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 1044-1052.
40. Tricot G., Sawyer J. R., Jagannath S. et al. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants // *J Clin Oncol*. – 1997. – Vol. 15, N 7. – P. 2659-2666.
41. Walker B. A., Leone P. E., Chiecchio L. et al. A compendium of myeloma associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, N 15. – P. 56-65.
42. Zhou Y., Nair B., Shaughnessy Jr. J. et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: poor prognosis linked to concomitant detection in random and focal lesion bone marrow samples and associated with high-risk gene expression profile // *Br J Haematol*. – 2009. – Vol. 145, N 5. – P. 637-641.

Поступила в редакцию 04. 04. 2016 г.

A. D. Garifullin¹, I. S. Martynkevich¹, S. V. Voloshin¹, L. S. Martynenko¹, E. V. Kleina¹, G. N. Salogub², E. V. Karyagina³, S. M. Alekseev⁴, K. M. Abdulkadyrov¹

Role of molecular-genetic abnormalities in pathogenesis and risk stratification of multiple myeloma

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

²I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

³City Hospital №15

⁴N. N. Petrov Research Institute of Oncology St. Petersburg

Over the past decades the studies have greatly improved our understanding of the molecular basis of multiple myeloma (MM) and mechanisms of disease progression. The majority of the most widespread chromosomal aberrations, revealing in MM, has independent predictive value and influence on a choice of optimal treatment. There were observed 190 MM patients in hematologic hospitals of St. Petersburg. Genetic anomalies (GA) were detected at 31,3% of patients and did not depend on their age. Patients with ISS III had a detectability of GA higher than with ISS II and ISS I (48,0% (24/50), 21,2% (7/33) and 27,6% (8/29)). Translocation t(11;14) was found in 23,3% (30/129) patients; del13q – 20,8% (27/130); del17p – at 8,4% (7/83); t(4;14) – at 6,9% (9/130), that allowed to stratify patients in groups of risk according to mSMART version 1. 0 and 2. 0. Median overall survival (OS) modified mSMART 1. 0 in group of standard risk was 70 months, high risk – 47,1 months. Median OS mSMART 2. 0 in group of standard risk was 70 months, intermediate risk – 47 months, high risk – 45 months. OS did not depend on age, clinical manifestations, treatment and other factors.

Key words: multiple myeloma, cytogenetics, FISH, mSMART.