Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Абрамова Татьяна Валерьевна

«Молекулярно-цитогенетическая характеристика плазматических клеток в дебюте и прогрессии множественной миеломы»

14.01.21 - гематология и переливание крови

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор **Менделеева Л.П.**
к.м.н. **Обухова Т.Н.**

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10
1.1 Эпидемиология 10
1.2 Этиология и патогенез 11
1.3 Историческая справка 13
1.4 Системы стадирования ММ 17
1.5 Лечение больных ММ 22
1.6 Цитогенетические аберрации при ММ 24
1.6.1 Основные цитогенетические нарушения при ММ 26
1.6.1.1 Первичные хромосомные нарушения при ММ 27
1.6.1.1.1 Транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 27
1.6.1.1.2 Количественные нарушения кариотипа 32
1.6.1.2 Вторичные хромосомные нарушения при ММ 34
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43
2.1 Характеристика больных 43
2.2 Методы исследования 47
2.2.1 Выделение фракции мононуклеаров 49
2.2.2 Селекция CD138+ клеток из костного мозга 50
2.2.3 Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) 52
2.2.4 Границы нормы для каждого ДНК-зонда 60
2.2.5 Статистический анализ 60
ГЛАВА 3 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ММ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ 62
3.1 Первичные хромосомные нарушения 62
3.1.1 Транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 63
3.1.2 Количественные изменения кариотипа 63
3.2 Вторичные хромосомные нарушения 64
3.2.1 Делеция 13q14 / моносомия 13 64
3.2.2 Аномалии хромосомы 1 65
3.2.3 Транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24 66
3.2.4 Делеция локуса гена 17p13/*TP53* 66

3.3 Связь клинических и биологических параметров с цитогенетическими нарушениями ... 68
3.3.1 Группа больных с t(11;14)(q13;q32) ... 69
3.3.2 Группа больных с t(4;14)(p16;q32) ... 71
3.3.3 Группа больных с t(14;16)(q32;q23) ... 73
3.3.4 Группа больных с t(14;20)(q32;q12) ... 74
3.3.5 Группа больных с множественными трисомиями 5,9,15 ... 76
3.3.6 Группа больных с del13q14/-13 ... 78
3.3.7 Группа больных с del17p13/*TP53* ... 79
3.3.8 Группа больных с amp1q21 ... 81
3.3.9 Группа больных с t(8q24)/*cMYC* ... 83
3.4 Сочетание первичных и вторичных хромосомных аномалий ... 85
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА НА ИНДУКЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИМИ КУРСАМИ БОЛЬНЫХ ММ В РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ ... 87
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ... 92
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИИ БОЛЬНЫХ ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ... 98
ГЛАВА 7 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПРОГРЕССИИ ММ ... 103
ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ ... 115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ... 128
ВЫВОДЫ ... 129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ... 131
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ ... 132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ... 136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Множественная миелома (ММ) – заболевание с многоступенчатым механизмом опухолевой трансформации, который лишь частично изучен. На основании первичных или инициирующих хромосомных нарушений ММ подразделяют на два подтипа: за счет транслокаций локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов на хромосоме 14 (*IGH*/14q32) с локусами различных генов, участвующих в регуляции циклинов группы D (cyclin D, CCND), и за счет множественных трисомий с увеличением количества копий потенциальных онкогенов в гипердиплоидном кариотипе [77, 201, 226]. Эти генетические события считаются первичными, но недостаточными для опухолевой трансформации, что доказывает их обнаружение при моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ) [124]. Вместе с тем каждое из этих генетических событий определяет особое клиническое течение ММ и прогноз. Так, t(11;14)(q13;q32), t(6;14)(p21;q32) и гипердиплоидия являются факторами благоприятного прогноза, а t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23) и t(14;20)(q32;q12) относятся к факторам высокого риска [24, 143, 182].

Из вторичных хромосомных нарушений, связанных с трансформацией опухоли на разных этапах, для ММ характерны моносомия/делеция хромосомы 13 (30-50% случаев) с потерей неустановленного гена опухолевой супрессии, определяющего химиорезистентность миеломы, и амплификация локуса 1q21 (~50% случаев) с увеличением количества копий кандидатных генов *CKS1B* и *PMSD4*, связанных с пролиферацией опухолевых клеток и резистентностью к бортезомибу, соответственно [16, 27]. Кроме того, при ММ встречаются цитогенетические маркеры, характерные для прогрессии любой опухоли – делеция 17p13 с потерей гена *TP53* и транслокации с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24 в 20-30% и 5-10% случаев, соответственно [189].

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид) и ингибиторы

протеосом (бортезомиб), а также высокодозных трансплантационных методик позволило добиться полноценной ремиссии не менее чем у половины больных ММ, а достижение полной ремиссии существенно влияет на выживаемость больных. Тем не менее у всех больных развиваются рецидивы, и сегодня нет достоверных критериев прогнозирования ответа на терапию и риска развития рецидивов.

В мировой литературе имеются указания на то, что препараты нового поколения преодолевают неблагоприятное прогностическое значение моносомии/ делеции хромосомы 13 и t(4;14)(p16;q32) [97]. Однако по данным других авторов повышение показателей выживаемости наблюдается только у части пациентов с t(4;14)(p16;q32) [167].

Данные о прогностическом значении амплификации локуса 1q21 противоречивы. В одних исследованиях выявлены более высокая частота её встречаемости при рецидивах и независимое неблагоприятное прогностическое значение, другим авторам не удалось подтвердить этот факт. В единичных работах показано, что наличие амплификации 1q21 не влияет на выживаемость пациентов, получающих терапию талидомид-содержащими курсами, но значительно ухудшает прогноз при терапии бортезомибом [16, 146]. Вместе с тем определение амплификации 1q21 сегодня не включается в рутинные диагностические тесты и модели цитогенетического риска при ММ.

Таким образом, актуальным вопросом остается поиск цитогенетических маркеров в дебюте заболевания, предопределяющих течение ММ, что позволит выделять пациентов высокого риска развития рецидива и резистентности к терапии и в дальнейшем приведет к разработке новых подходов к лечению этих больных.

Цель исследования

Изучение молекулярно-цитогенетических нарушений у больных ММ в дебюте и прогрессии, а также их связи с клиническим течением заболевания.

Задачи исследования

1. Определить спектр и частоту встречаемости хромосомных аберраций методом FISH у больных ММ до начала лечения, а также частоту их сочетания.
2. Изучить корреляцию клинико-лабораторных параметров с цитогенетическими нарушениями у больных ММ.
3. Оценить первичный противоопухолевый ответ на бортезомиб-содержащую терапию больных ММ в зависимости от наличия цитогенетических аберраций.
4. Изучить клинические особенности течения ММ в зависимости от наличия цитогенетических нарушений.
5. Изучить клональную эволюцию в прогрессии ММ.

Научная новизна

В работе проведен комплексный анализ спектра и частоты встречаемости первичных и вторичных цитогенетических нарушений у больных ММ как в момент установления диагноза, так и в прогрессии опухоли. Исследование цитогенетических аберраций выполнено с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) мононуклеаров костного мозга или плазматических клеток, выделенных методом позитивной иммуномагнитной селекции по CD138.

Определена частота встречаемости различных цитогенетических аберраций у пациентов с ММ. Изучена взаимосвязь между хромосомными нарушениями, а также их связь с клинико-лабораторными показателями при ММ.

Проведена оценка противоопухолевого ответа на индукционную терапию бортезомиб-содержащими курсами больных ММ в зависимости от наличия цитогенетических нарушений.

Показана взаимосвязь между наличием хромосомных аберраций и показателями общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессии (ВБП) больных ММ.

Практическая значимость

Определено прогностическое значение каждого из наиболее часто встречаемых хромосомных нарушений при ММ.

Показана взаимосвязь между наличием хромосомных аберраций и достигнутым противоопухолевым ответом на бортезомиб-содержащие курсы, а также показателями ОВ и ВБП больных ММ. Так, наличие резистентности к терапии бортезомиб-содержащими курсами ассоциировано с t(8q24)/*cMYC*. Del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 достоверно влияют на ОВ больных ММ. Выявлено, что amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 ассоциируется с более низкими показателями ВБП у пациентов с ММ.

Полученные данные могут быть учтены при выборе тактики лечения пациентов с впервые диагностированной ММ.

Показано, что в прогрессии ММ спектр хромосомных нарушений может изменяться, что диктует необходимость выполнения молекулярно-цитогенетического исследования как в дебюте, так и в прогрессии заболевания.

Положения, выносимые на защиту

1. Цитогенетические аберрации у больных множественной миеломой – важный фактор прогноза при данном заболевании.
2. Наличие резистентности к терапии бортезомиб-содержащими курсами ассоциировано с t(8q24)/*cMYC*.
3. Del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 достоверно влияют на ОВ больных ММ.
4. Amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 в дебюте заболевания является прогностически значимой для больных ММ, отрицательно влияя на ВБП.
5. При сопоставлении спектра генетических аномалий в дебюте и прогрессии выявлено, что amp1q21 может появляться в ходе заболевания.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику научно-клинических подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» («НМИЦ гематологии») Минздрава России. Определена диагностическая панель FISH-исследования в дебюте и в прогрессии ММ.

Апробация

Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах на:

1. 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы» (Санкт-Петербург, 2015 г.);
2. III Конгрессе Гематологов России (Москва, 2016 г.);
3. IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы» (Санкт-Петербург, 2017 г.);
4. 22 Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (Мадрид, 2017 г.);
5. IV Конгрессе Гематологов России (Москва, 2018 г.)

Апробация диссертации состоялась на объединенном заседании проблемных комиссий «Клинические исследования в гематологии (гемобластозы, депрессии кроветворения; ТКМ; миело- и лимфопролиферативные заболевания; опухоли лимфатической системы; патология красной крови; ИТП; порфирии), трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии»; «Фундаментальные исследования в гематологии, трансплантологии, трансфузиологии: гемопоэз, молекулярная биология, биотехнология, иммуногематология; биохимия; биофизика» и «Проблемы донорства, производства и контроля качества компонентов и препаратов крови, разработки средств воздействия на систему крови» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 19 февраля 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 7 тезисных сообщений (5 на русском языке и 2 на английском языке).

Объем и структура работы

Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Текст работы содержит 23 таблицы, 24 рисунка. Список литературы включает 13 отечественных и 222 зарубежных источника.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, а также наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей [120]. В соответствии с классификацией ВОЗ ММ относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям [207]. Течение ММ может варьировать от асимптоматического (МГНГ и вялотекущая ММ) до ярко-выраженного с множественными очагами остеодеструкций, подавлением функции костного мозга и развитием почечной недостаточности [115, 124, 125, 133, 163].

ММ составляет 13% от всех гематологических опухолей человека и представляет 1% среди всех онкологических заболеваний. На ММ приходится 2% летальных исходов при всех злокачественных опухолях [144, 198].

Заболевание встречается во всех странах мира у людей всех рас. В Европе заболеваемость ММ составляет 4,5-6 случаев на 100000 человек в год. Смертность составляет 4,1 случая на 100000 населения в год [144]. Из отечественных публикаций по эпидемиологии известно, что в России в 2007 г. ММ была диагностирована у 2272 вновь заболевших пациентов, умерли 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. В 2015 г. было зарегистрировано уже 3622 новых случая ММ, таким образом, «грубый» показатель заболеваемости составил 2,5, смертности – 1,8 на 100 тыс. населения [5, 6]. В США в период с 2009-2013 гг. показатель заболеваемости составил 6,4 на 100 тыс., в это же время смертность – 3,3 на 100 тыс. человек [233].

Заболевают ММ преимущественно люди в возрасте от 65 до 74 лет (медиана возраста на момент установления диагноза – 69 лет) [234].

1.2 Этиология и патогенез

Несмотря на принадлежность ММ к лимфатическим опухолям, распространение опухоли в лимфоузлах нехарактерно. Скопления опухолевых клеток находятся преимущественно в костном мозге, лишь в редких случаях очаги плазмоклеточной пролиферации обнаруживаются в селезенке и печени [2].

Развитие плазматических клеток в норме. Известно, что в норме развитие и созревание В-лимфоцитов может быть разделено на две основные фазы – антигеннезависимую и антигензависимую [8]. В-линейные клетки образуются из стволовых клеток в костном мозге и последовательно дифференцируются в наивные В-клетки. Данный процесс сопровождается перестройкой сегментов генов иммуноглобулинов в форму экзонов, ответственных за синтез тяжелых и легких цепей. Затем наивные В-клетки выходят из костного мозга и попадают в периферические лимфоидные органы. Антигенная стимуляция В-клеток приводит к их пролиферации и дифференцировке. Часть наивных В-клеток превращается в короткоживущую плазматическую клетку, которая секретирует несвязанный с соматическими мутациями IgM. Другая часть наивных В-клеток мигрирует в зародышевый центр лимфатического узла, где впоследствии дифференцируется в центробласты, а также происходит соматическая гипермутация и изотипическое переключение синтезируемых антител. В результате В-клетки переключаются с синтеза ранее продуцируемого IgM на синтез IgG, IgA, IgE или IgD. В герминальном центре центробласты дифференцируются в центроциты. Центроциты, которые экспрессируют высокоаффинные антитела, проходят следующий этап дифференцировки и превращаются в клетки памяти и плазмобласты. Затем плазмобласт зародышевого центра, подвергшийся переключению изотипа иммуноглобулинов, обычно переходит в костный мозг, где он взаимодействует со стромальными клетками и дифференцируется в долгоживущую плазматическую клетку [8, 87, 134].

Современные представления о развитии В-лимфоцитов и этапах их дифференцировки основаны на данных молекулярно-генетических и иммунологических методов исследования, согласно которым мишенью опухолевой трансформации при ММ являются клетки-предшественницы В-лимфоцитов герминального центра периферических лимфоидных органов, прошедшие этапы антигензависимой дифференцировки, изотипического переключения Н-цепей Ig и соматических гипермутаций вариабельного региона тяжелых цепей иммуноглобулинов (V-регион IgH), то есть постгерминальные долгоживущие плазматические клетки [111, 147].

Опухолевые плазматические клетки продуцируют моноклональные иммуноглобулины (Ig) и/или их фрагменты с аномальной последовательностью аминокислот в своем строении [87, 184]. Плазмоклеточная инфильтрация выявляется при гистологическом исследовании костного мозга и плазмоцитом [140]. Большинство опухолевых клеток в костном мозге находится вне клеточного цикла (фаза G_0) [79].

Наиболее важными маркерами, по которым опухолевые миеломные клетки можно отличить от нормальных плазматических клеток костного мозга, являются экспрессия CD138 (синдекана - 1) в комбинации с высокой экспрессией CD38 и отсутствием экспрессии CD19 ($CD138^{+++}$, $CD38^{+++}$, $CD56^{+}$, $CD19^{-}$) [113, 228]. Синдекан - 1 относится к группе трансмембранных гепарансульфат-протеогликанов и состоит из полисахаридных цепей гепарансульфата, соединенных с белковым кором. Считается, что самым важным вкладом синдекана - 1 в патогенез ММ является стимуляция ангиогенеза, который необходим для роста и распространения опухоли [19, 123]. Среди группы гепарансульфат-зависимых факторов роста выделяют: эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), фактор роста фибробластов 2-го типа (fibroblast growth factor-2, FGF-2), а также связывающий гепарансульфат эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) [98, 114, 169].

VEGF, синтезируемый стромальными и миеломными клетками, считается основным активатором ангиогенеза и, к тому же, VEGF, как и EGF, HGF и FGF-2, способствует росту и миграции патологических клеток. В свою очередь, синдекан - 1 образует комплекс с VEGF, а данный комплекс воздействует на рецепторы с тирозинкиназной активностью на эндотелиальных клетках, тем самым вызывая рост и вовлечение эндотелиальных клеток в неоангиогенез [169].

Также стоит отметить, что для роста и метастазирования самого опухолевого клона требуется поддержка костномозгового микроокружения, включая стромальные клетки и иммунные клетки, которое, в свою очередь, служит источником различных факторов роста и цитокинов. Адгезия миеломных клеток к стромальным клеткам приводит к избыточной выработке интерлейкина-6 (Interleukin-6, IL-6), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha, TNF - α), фактора стромальных клеток 1 (stem cell factor 1, SCF-1), а также VEGF, как клетками стромы, так и миеломными клетками. Данные факторы впоследствии активируют многочисленные пролиферативные антиапоптотические сигнальные пути, включая JAK/STAT3, PI3K/Akt, RAS/RAF/MEK/ERK, Wnt/*β-catenin*, а также NF-κB, которые регулируют транскрипцию генов, ответственных за адгезию, клеточный рост, выживание и развитие лекарственной резистентности миеломных клеток [20, 32, 68, 81, 94, 147, 196, 206].

1.3 Историческая справка

Впервые ММ упоминается под названием “мягкие и хрупкие кости” (“mollities and fragilitas ossium”). Одному из первых пациентов, Thomas Alexander McBean, диагноз ММ был установлен в 1845 г. в Лондоне доктором Macintyre W. В 1846 г. хирург Dalrymple J. при аутопсии обратил внимание и опубликовал свои данные о том, что пораженные болезнью кости имели дефекты, замещённые красной желатиформной субстанцией, которая состояла из круглых ядросодержащих клеток размером в 1,5-2 раза крупнее клеток крови, которые, как

впоследствии было показано, являются плазматическими клетками. Необычные почечные проблемы, которые выявил Macintyre W., были детально исследованы доктором Bence Jones H., который в 1848 г. опубликовал свои данные и, впоследствии связав два, казалось бы, разнородных явления (остеодеструкции и протеинурию), увековечил свое имя [121].

В 1873 г. русский врач Рустицкий О. А. предложил термин «множественная миелома», чтобы указать на наличие в костях множественных повреждений, вызванных плазматическими клетками [215]. Однако ясность в клиническую картину ММ внесло опубликование подробного клинического описания больного доктором Kahler O. в 1889 г. После этого стало понятно, что появилась новая нозологическая форма, характеризующаяся размягчением костей и протеинурией. Клетки, представляющие собой субстрат опухоли, были схожими в различных описаниях. Это дало основание в дальнейшем назвать описанное заболевание «болезнью Рустицкого-Калера» [121].

Рутинный диагноз ММ оставался сложным до 30-х годов XX века, когда впервые более широко стали изучаться прижизненные пунктаты костного мозга. Исследование пунктата костного мозга, предложенное в 1929 г. Аринкиным М. И., лежит в основе диагностики не только ММ, но и других заболеваний кроветворной системы. Развитие методик ультрацентрифугирования и электрофореза протеинов сыворотки крови и мочи улучшили диагностику ММ [82, 132].

В 1953 г. с открытием в СССР алкилирующего агента сарколизина, из которого впоследствии был получен мелфалан (Алкеран), впервые стало возможным лечение ММ [34]. Важным этапом в изучении ММ стала демонстрация эффективности мелфалана в сочетании с преднизолоном (схема МР), предложенная Alexanian R. в 1969 г. Именно эта схема оставалась золотым стандартом лечения ММ до конца прошлого столетия [15].

В 1957 г. Thomas E. D. с соавторами попытались лечить 6 больных (один из которых страдал ММ) химиотерапией с последующим внутривенным вливанием клеток костного мозга, но технические препятствия не позволили добиться

успешных результатов [211]. В 1982 г. Osserman E. F. и в 1986 г. Fefer A. провели первые успешные трансплантации костного мозга от близнецов в качестве лечения ММ, а первые сообщения об успешных случаях аутологичной трансплантации костного мозга при ММ появились уже в 1983 г. [70, 141, 161]. Впоследствии Barlogie B. разработал серию программ лечения с использованием аутологичной трансплантации ("total therapy I, II и III"), которые сыграли важную роль в применении высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации кроветворных клеток в качестве стандартной терапии больных ММ [31].

Начиная с конца 90-х годов XX века, появились другие активные лекарственные программы, которые вытеснили схему МР из стандарта лечения пациентов с ММ. Они включали талидомид, бортезомиб и леналидомид [170, 175, 176, 177, 200].

Первым был получен эффект при применении монотерапии талидомидом для лечения рефрактерной и рецидивирующей ММ. Так, в 1999 г. появилось сообщение о достижении ответа у 32% больных ММ, при этом у 20% наблюдалось снижение содержания парапротеина не менее чем на 50% от исходного уровня [200]. В течение последующих лет исследователи активно изучали эффективность терапии талидомидом, сочетая его с различными химиотерапевтическими препаратами. Наиболее эффективным оказалось его сочетание с дексаметазоном, когда положительный эффект был достигнут в 50% случаев резистентной миеломы. Весьма эффективной в сравнении с сочетанием талидомида и дексаметазона оказалась трехкомпонентная схема, включающая бортезомиб, талидомид и дексаметазон (схема VTD) в качестве индукционной терапии больным ММ [40].

В 2002 г. в клинических испытаниях (I фаза) были получены первые доказательства эффективности бортезомиба как противомиеломного препарата [160]. Клинические испытания препарата (II фаза) у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ММ в рамках двух многоцентровых исследований показали, что общая эффективность бортезомиба у больных с крайне неблагоприятным прогнозом оказалась более 50%, а уже в мае 2003 г. бортезомиб

(прежде известный как PS-341) был одобрен FDA (Food and Drug Administration, USA) как препарат, используемый при лечении активного рецидива миеломы, следующий как минимум после 2-х линий терапии [175]. В следующем многоцентровом рандомизированном исследовании по сравнению эффективности монотерапии бортезомибом и монотерапии высокими дозами дексаметазона было показано значительное превосходство бортезомиба. Общая эффективность терапии бортезомибом составила 43% против 18% при лечении лишь дексаметазоном, а медиана ОВ – 29,8 и 23,7 месяцев, соответственно [177]. Дальнейшие испытания показали улучшение результатов при лечении бортезомибом в сочетании с различными цитостатическими агентами: в сочетании с мелфаланом отмечалось повышение общего ответа до 50%, с доксилом – до 73% и с талидомидом – до 70% [159, 168, 174]. Использование схемы бортезомиб + дексаметазон (схема VD) позволило достичь общего ответа у 75% больных, а сочетание бортезомиб + адриабластин + дексаметазон (схема PAD) – у 95% больных ММ, не получавших ранее терапии [91, 156].

С целью минимизировать некоторые нежелательные явления (в том числе тератогенность), связанные с талидомидом, было синтезировано несколько его аналогов. Леналидомид, 4-аминозамещенный аналог талидомида, относится к классу талидомидных аналогов, которые называются «иммуномодулирующими лекарственными средствами». В различных исследованиях показана высокая эффективность леналидомида как в качестве первой линии терапии, так и в случаях резистентного и рецидивирующего течения заболевания. Леналидомид впервые был протестирован в фазе I исследования при рецидивирующей ММ в Институте рака Даны Фарбер, и соединение оказалось перспективным [178]. В многоцентровое рандомизированное исследование II фазы по изучению леналидомида, возглавляемое Richardson P.G., было включено 102 пациента с рецидивирующей и рефрактерной ММ, частота общего ответа составила 17% [176]. В 2009 г. в двух больших мультицентровых рандомизированных исследованиях III фазы, в которые было включено 704 пациента с рецидивами ММ, при сравнении эффективности сочетания

леналидомида с дексаметазоном (схема RD) и монотерапии дексаметазоном было показано значительное превосходство нового препарата. Так, частота полных ремиссий составила 15% против 2%, а продолжительность периода до прогрессии заболевания – 13,4 месяцев против 4,6 месяцев [66].

В настоящее время активно продолжаются исследования по изучению механизма действия других биологических препаратов и определению их роли в лечении ММ. Среди них новые алкилирующие препараты (бендамустин, мелфлуфен), моноклональные антитела (элотузумаб (анти-CS1), даратумумаб (анти-CD-38), индатуксимаб (анти-CD-138)), ингибиторы клеточного цикла (филанесиб) и другие.

1.4 Системы стадирования ММ

По своим иммунохимическим свойствам ММ является гетерогенным заболеванием, отличающимся большим разнообразием форм и вариантов. Частота различных иммунохимических вариантов ММ в целом коррелирует с соотношением нормальных иммуноглобулинов у здоровых людей. Согласно иммунохимической классификации выделяют 6 основных форм ММ: G, A, D, E, M и секреция легких цепей. ММ типа G диагностируется в 60% случаев, A-миелома – в 24%, D-миелома – в 3%, M-миелома – 0,5%, E-миелома – менее 0,1%, секреция свободных легких цепей – в 10-20%. К редкой форме относится несекретирующая миелома, которая встречается не более чем в 3% случаев [83, 122].

В 1975 г. Durie B. и Salmon S. была предложена система оценки стадии ММ. Эта система была основана на представлениях об опухолевой прогрессии, а также на корреляции между количеством патологического иммуноглобулина в сыворотке и массой опухоли. В зависимости от величины опухолевой массы на момент диагностики авторы выделяли три стадии ММ: I, II и III. Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

A – нормальная (креатинин сыворотки менее 177 мкмоль/л или 2 мг/дл);

В – сниженная (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 мг/дл) [67].

В 2005 г. Международной группой по изучению множественной миеломы была представлена система стадирования, основанная на сочетании таких показателей, как концентрации в сыворотке β2-микроглобулина и альбумина. Данная система является Международной - International Staging System for multiple myeloma (ISS) - и признана адекватной и эффективной для любой возрастной категории больных, для химиотерапии любой интенсивности и для жителей любого географического региона [83].

Для создания данной классификации было тщательно обследовано 10750 больных ММ из 17 гематологических центров Азии, Европы и Северной Америки, которые получали различные виды терапии (как стандартной, так и высокодозной, в том числе включая аутологичную трансплантацию). После анализа многочисленных клинико-лабораторных показателей и расчета выживаемости больных ММ была разработана новая система стадирования. Прогностические данные были выявлены с использованием разнообразных статистических методов. Данная система выделяет три группы пациентов с разным прогнозом. Медиана ОВ пациентов со стадией I составляет 62 месяца, со стадией II – 44 месяца и 29 месяцев у больных со стадией III ($p < 0,001$) [83] (таблица 1).

Таблица 1 - Международная система стадирования ММ (ISS, 2005 г.) [83]

Стадия	Показатель
I	β2-Микроглобулин < 3,5 мг/л Альбумин ≥ 3,5 г/дл
II	β2-Микроглобулин < 3,5 мг/л Альбумин < 3,5 г/дл *или* β2-Микроглобулин 3,5 – 5,5 мг/л
III	β2-Микроглобулин ≥ 5,5 мг/л

Международная система стадирования ISS используется в качестве альтернативы или параллельно с системой стадирования по Durie-Salmon, особенно при проведении многоцентровых исследований.

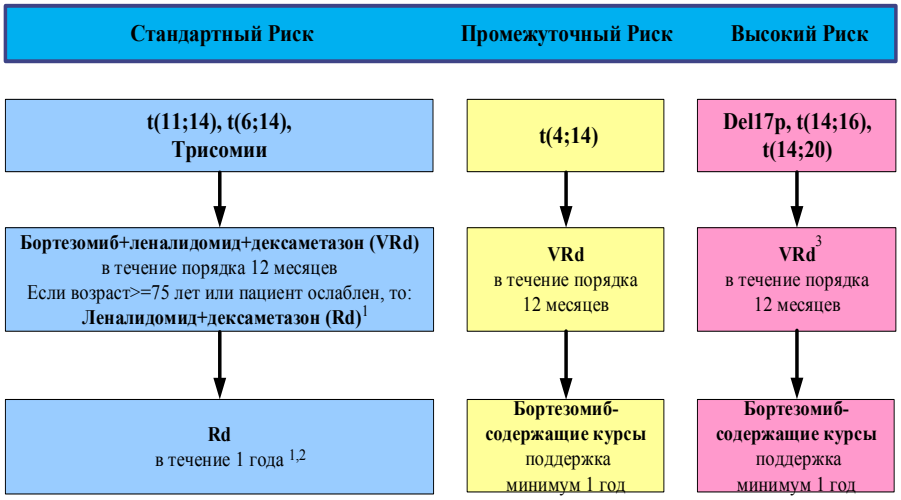
Тем не менее, стоит отметить, что в данных системах стадирования ММ не использовались цитогенетические и молекулярные маркеры опухоли. Однако цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток в настоящее время считают наиболее важными факторами, определяющими течение заболевания [181]. Установлено, что отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных [74]. В 2007 г. в Клинике Mayo (США) была разработана стратификация больных ММ на группы риска для проведения дифференцированной терапии - mSMART (Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy). На основании выявленных цитогенетических нарушений, а также профиля экспрессии множества генов (Gene Expression Profiling, GEP) больных распределили на группы стандартного, промежуточного и высокого риска [143] (таблица 2).

Таблица 2 - Стратификация больных с впервые выявленной ММ на группы риска mSMART 2.0 [143]

Высокий Риск	**Промежуточный Риск[1]**	**Стандартный Риск[1,2]**
- FISH[3] • t(14;16) • t(14;20) • del(17p) **- Профиль экспрессии генов** Высокий Риск	**- FISH** • t(4;14)[4] • amp1q **- Высокий индекс пролиферации плазматических клеток[6]**	**- FISH** • Трисомии • t(11;14)[5] • t(6;14)
[1] Группа пациентов с этими факторами будет классифицироваться как высокий риск согласно профилю экспрессии генов; [2] Активность ЛДГ больше нормальных значений и повышение концентрации β2-микроглобулина > 5,5 мг/л могут ухудшать прогноз; [3] Трисомии могут нивелировать; [4] Прогноз ухудшается при повышенной концентрации β2-микроглобулина и анемии; [5] t(11;14) может быть связана с плазмоклеточным лейкозом; [6] Пороговые значения различаются.		

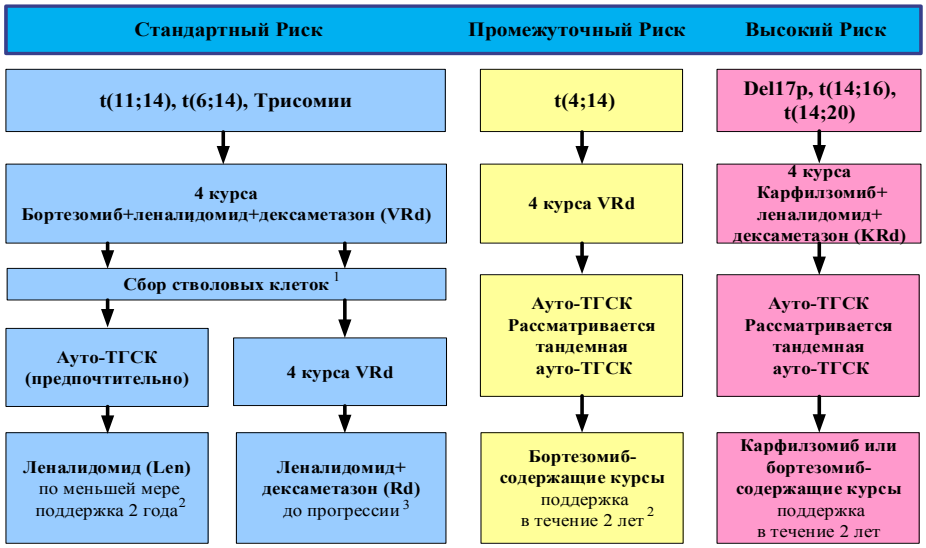
Медиана ОВ больных из группы стандартного риска составляет 8-10 лет, из группы промежуточного прогноза – 4-5 лет и из группы высокого риска – 3 года [21, 24, 28, 117, 119, 138, 182].

Согласно данной системе был разработан алгоритм лечения больных ММ в зависимости от возраста и группы риска (рисунки 1 и 2).



[1] Для пациентов, прошедших курс лечения Rd и продолжающих лечение до прогрессии, Rd является вариантом для пациентов, которые хорошо отвечают на низкотоксичные препараты;
[2] Дексаметазон обычно отменяется после 1 года приёма;
[3] Клинические исследования настоятельно рекомендованы в качестве первичного варианта.

Рисунок 1 - Алгоритм терапии больных с впервые диагностированной ММ, которым не планируется выполнение ВДХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [143]



[1]Если возраст > 65 лет или > 4 курсов Rd, рассмотреть мобилизацию с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и цитоксана или плериксафора;
[2] Продолжительность лечения свыше 2-х лет в случае переносимости, рассматривается исходя из рисков и пользы;
[3]Rd для пациентов, отвечающих на Rd.

Рисунок 2 - Алгоритм терапии больных с впервые диагностированной ММ, которым планируется проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [143]

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) является другим существенным биомаркером при ММ. Активность ЛДГ выше нормальных значений характеризует агрессивное течение заболевания и предполагает высокую скорость пролиферации и/или наличие большой массы опухоли, в частности экстрамедуллярного поражения [30, 65]. В ряде исследований была показана связь высоких значений ЛДГ с резистентностью к терапии и низкой ОВ как при стандартной химиотерапии, так и при использовании новых лекарственных средств [65, 84, 210].

Появилась необходимость объединить эти прогностические факторы (стадию по ISS, цитогенетические аберрации и активность ЛДГ) в одну систему стадирования. Вследствие чего в 2015 г. на основании анализа клинических и лабораторных данных 4445 пациентов с впервые диагностированной ММ, включенных в 11 международных клинических исследований, была предложена пересмотренная международная система стадирования (Revised International Staging System for Multiple Myeloma, rISS), в которую добавлены хромосомные нарушения и значение ЛДГ. Согласно rISS при диагностике ММ выделяют три стадии. 5-летняя ОВ составила 82% у больных со стадией I, 62% при стадии II и 40% при стадии III; 5-летняя ВБП составила 55%, 36% и 24%, соответственно [164]. Стадии ММ согласно rISS представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Пересмотренная международная система стадирования (rISS, 2015 г.) [164]

Стадия	Частота встречаемости, %	5-летняя общая выживаемость, %
Стадия I		
• Стадия I по ISS (альбумин > 35 г/л, β2-микроглобулин < 3,5 мг/л) и • Нет хромосомных аномалий высокого риска • Нормальная активность ЛДГ	28	82
Стадия II		
• Показатели, не соответствующие стадиям I и III	62	62

Стадия	Частота встречаемости, %	5-летняя общая выживаемость, %
Стадия III		
• Стадия III по ISS (β2-микроглобулин ≥ 5,5 мг/л) и • Хромосомные аномалии высокого риска [t(4;14), t(14;16) или del(17p)] или повышенная активность ЛДГ	10	40

1.5 Лечение больных ММ

Ведущее место в лечении больных ММ принадлежит лекарственным средствам, тормозящим пролиферацию, оказывающим воздействие на апоптоз опухолевых клеток, а также блокирующим ангиогенез [3].

В последнее десятилетие в России для лечения ММ были зарегистрированы следующие препараты таргетного действия, а именно ингибиторы протеосом (бортезомиб и карфилзомиб), иммуномодулирующие препараты (леналидомид и помалидомид), а также моноклональные антитела (элотузумаб и даратумумаб) [10]. Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винкаалкалоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые имеют точкой своего приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз [12].

Несмотря на расширяющиеся возможности использования новых препаратов в качестве как первой, так и последующих линий терапии больных ММ, трансплантационная активность при этом заболевания не только не снижается, но прослеживается её явное увеличение.

Тактика лечения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается.

В лечении больных ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Индукционный этап включает несколько линий терапии для достижения максимально возможного

противоопухолевого ответа. В настоящее время наиболее распространёнными схемами индукционной терапии являются VD, PAD и бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон (VCD) [10].

Трансплантационный этап включает в себя:

1) мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток крови;

2) предтрансплантационное кондиционирование высокими дозами мелфалана с последующей трансфузией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Далее следуют этап консолидирующего лечения и этап поддерживающей терапии.

Больные старше 65 лет или молодые больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями получают комбинации на основе новых лекарственных препаратов без ВДХТ и ауто-ТГСК [10]. В качестве индукции пожилым больным должно быть выполнено не менее 9 курсов. Более 40 лет химиотерапия схемой MP использовалась как стандартная терапия больных ММ, которым не планировалась ВДХТ. В настоящее время для лечения пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ используют программы с включением нового лекарственного препарата бортезомиба. В результате многоцентрового рандомизированного исследования VISTA было выявлено значительное преимущество лечения схемой бортезомиб + мелфалан + преднизолон (схема VMP) по сравнению со схемой MP по многим показателям, включающим частоту полных ремиссий, ОВ, время до прогрессии, а также общую эффективность у больных, которым не планировалось выполнение ауто-ТГСК [139, 185]. Также высокоэффективным методом ведения первичных больных ММ является сочетание бортезомиба с дексаметазоном (схема VD) [90].

За рубежом для лечения пожилых пациентов активно используют комбинацию талидомида с мелфаланом и преднизолоном, а также схемы на основе леналидомида (леналидомид + дексаметазон в низкой дозе (схема Rd), леналидомид + мелфалан + преднизолон (схема MPR) [162].

В ряде клинических исследований рассматривается поддерживающая

терапия с включением леналидомида, а также сочетанием бортезомиба с преднизолоном или талидомидом после бортезомиб-содержащей индукционной терапии [137, 162].

1.6 Цитогенетические аберрации при ММ

ММ характеризуется выраженной геномной гетерогенностью, обусловленной множеством численных и структурных изменений хромосом, которые играют важную роль в онкогенезе, приводя к генному дисбалансу, изменению структуры и функции генов и, вследствие к нарушению регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток [21, 77, 93, 147]. Многочисленные исследования показали, что определенные цитогенетические изменения имеют большое прогностическое значение, влияя на результаты лечения и выживаемость больных [103, 119, 229].

Первым этапом проведения цитогенетической диагностики опухолевых заболеваний системы крови является стандартный анализ кариотипа (стандартное цитогенетическое исследование, СЦИ). Эта методика позволяет идентифицировать в метафазе все хромосомы и составить для каждой из них карту линейной неоднородности. В основе данного метода лежит приобретение хромосомами светлых и темных полос по всей длине в результате обработки трипсином с последующей окраской красителем Гимзы или Райта. Характер исчерченности специфичен для каждой пары хромосом. Дифференциальное окрашивание хромосом позволяет выявлять широкий спектр как числовых, так и структурных аномалий хромосом [190].

Однако СЦИ при ММ затруднено вследствие низкой митотической активности крайне дифференцированных плазматических клеток [102, 171, 228]. В исследовании Kaufmann H. с соавторами было показано, что у пациентов с аномальным кариотипом был значительно выше индекс пролиферативной активности (17,2 ± 8,4%), чем у больных с нормальным / неинформативным кариотипом (11,2 ± 7,7%, p = 0,002), который, по-видимому, является результатом

деления остаточной популяции гемопоэтических клеток [109]. Использование различных сроков культивирования плазматических клеток, а также добавление стимуляторов деления плазматических клеток (IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF-α) не увеличивает количество аберрантных митозов [71]. Количественные и структурные аномалии хромосом данным методом удается обнаружить лишь у 18%-35% больных в начальных стадиях заболевания, 40-60% в терминальной стадии и при агрессивном течении ММ и, более чем у 85% больных с плазмоклеточным лейкозом [63].

В связи с этим использование в современных цитогенетических лабораториях только одного этого метода диагностики недостаточно, так как он имеет ряд существенных ограничений. Появление новых технологий молекулярной цитогенетики, основанных преимущественно на *in situ* гибридизации нуклеиновых кислот, значительно расширило возможности хромосомной диагностики.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) – молекулярно-цитогенетический метод, который применяют для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ* [13]. Для этого метода используются флуоресцентные пробы (зонды), связывающиеся только с теми участками хромосом, с которыми у них имеется высокой степени комплементарность. В настоящее время существует большое количество зондов различных фирм-производителей, в связи с чем аномалии кариотипа при использовании этого метода выявляются почти во всех случаях первично диагностированной ММ [103, 204].

Метод заключается в комплементарном связывании ДНК-последовательностей зонда с ДНК-последовательностями мишени (пациента) в метафазных хромосомах или интерфазных клетках и включает три основных этапа [11, 69]:

1) денатурация двухцепочечной ДНК зонда и ДНК мишени до одноцепочечных под воздействием высокой температуры или химических

агентов;

2) гибридизация ДНК зонда с ДНК мишени по принципу комплементарности с образованием двухцепочечной гибридной молекулы;

3) постгибридизационная отмывка избытка ДНК зонда и контрокрашивание клеточной ДНК комплементарным красителем.

Первые хромосомные перестройки, ассоциированные с ММ, были описаны в конце 70-х - начале 80-х годов прошлого века. В 1985 г. Dewald G.W. с соавторами в исследовании, основанном на СЦИ, показали, что наиболее часто в структурные аномалии вовлекаются хромосомы 1, 11 и 14 [64].

К настоящему времени накоплена обширная информация о хромосомных аберрациях при ММ, полученная с использованием стандартной методики дифференциального окрашивания хромосом, а также молекулярно-цитогенетических методов исследования, таких как FISH и многоцветное спектральное кариотипирование (SKY) [57, 64, 188].

1.6.1 Основные цитогенетические нарушения при ММ

ММ имеет сложную генетическую структуру. Возникновение и развитие ММ является сложным процессом, обусловленным сочетанием множества внешних и внутренних факторов. Последовательность случайных генетических событий в клональных клетках приводит к нарушению процессов дифференцировки и их бесконтрольному делению вследствие блокирования апоптоза, что, в свою очередь, обусловливает прогрессирование опухолевого процесса. Пролиферация опухолевых клеток индуцируется в результате активации протоонкогенов и, наоборот, инактивации генов-супрессоров опухоли [147].

Согласно генетической структуре ММ может быть подразделена на два подтипа: за счет транслокаций локуса генов *IGH*/14q32 с локусами различных генов, участвующих в регуляции циклинов группы D, и за счет множественных трисомий с увеличением количества копий потенциальных онкогенов в

гипердиплоидном кариотипе. Эти генетические события считаются первичными [74, 124].

Большое количество вторичных хромосомных аберраций обнаруживается во время опухолевой прогрессии, но в литературе наиболее часто упоминается о четырех основных хромосомных нарушениях: транслокации с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24, моносомия или делеция хромосомы 13, делеции и/или амплификации хромосомы 1, а также делеции 17p13 с потерей гена *TP53* [154, 189, 233].

1.6.1.1 Первичные хромосомные нарушения при ММ

1.6.1.1.1 Транслокации с вовлечением локуса генов *IGH/*14q32

Транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 (t(14q32)/*IGH)* обнаруживаются более чем у 50% больных [149]. Для случаев с транслокациями характерно наличие гипо- или псевдоплоидного кариотипа и частое сочетание с моносомией/делецией хромосомы 13 [217]. Первичные транслокации никогда не сочетаются друг с другом, каждая из них, вероятно, связана с определенной формой ММ [17]. Самыми частыми являются 5 основных транслокаций с вовлечением локусов генов - партнеров *CCND1/*11q13, *CCND3/*6p21, *MAF*/16q23, *MAFB*/20q12, *FGFR3/*4p16 и *MMSET*/4p16 [218].

Транслокация t(11;14)(q13;q32) – самая распространенная перестройка локуса генов *IGH*/14q32 (15-20% случаев ММ) [155, 218]. Транслокация t(11;14)(q13;q32) также характерна и для лимфомы из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), однако отличается на молекулярно-генетическом уровне. При ЛКМЗ точка разрыва 14q32 локализуется в области V(D)J (вариабельного) региона *IGH*, а при ММ - switch региона *IGH* [101, 128, 225].

Миеломные клетки с t(11;14)(q13;q32) имеют низкий пролиферативный индекс и морфологически характеризуются как мелкие зрелые лимфоплазмоцитоидные клетки, экспрессирующие CD20 более чем в 60% случаев [17, 179].

В результате реципрокной транслокации происходит попадание протоонкогена *CCND1 (PRAD1*, *BCL1*) под влияние энхансера на дериватной хромосоме 14, что приводит к гиперэкспрессии белка CCND1, играющего ключевую роль в переходе клеток из фазы G1 в S - фазу цикла [221]. Нормальные В-клетки экспрессируют циклины D2 и D3, но не циклин D1 [78]. Экспрессия или гиперэкспрессия CCND1 способствуют утрате клетками возможности контролировать клеточный цикл, что приводит к нерегулируемому клеточному росту, тем самым, потенцируя канцерогенез [85].

В результате t(11;14)(q13;q32) при ММ потенциально может нарушаться регуляция еще одного кандидатного протоонкогена – *MYEOV* (**MYE**loma **OV**erexpressed), но убедительных данных о его роли в патогенезе не получено [100, 145]. В исследовании Moreaux J. с соавторами было показано неблагоприятное влияние гиперэкспрессии *MYEOV* на ВБП больных ММ (26 месяцев у больных с гиперэкспрессией *MYEOV* против 55 месяцев без неё, p = 0,01), возможно, это частично связано с ролью *MYEOV* в контроле пролиферации плазматических клеток, однако механизм этого до сих пор не изучен [145].

Прогностическое значение t(11;14)(q13;q32) противоречиво. В многочисленных исследованиях описано благоприятное или нейтральное влияние t(11;14)(q13;q32) на течение заболевания и ответ на терапию [22, 173].

Однако у больных ММ с t(11;14)(q13;q32), наблюдавшихся в клинике Mayo (ретроспективно в период с 1990 по 2001 гг.) и получавших ВДХТ, не было выявлено различий в ОВ или времени до прогрессирования по сравнению с пациентами без данной аномалии (ОВ 36,6 месяцев против 34,8 месяцев (p = 0,35) и ВБП 15,3 месяцев против 20,1 месяца, соответственно (p = 0,7)) [80].

С другой стороны, у пациентов с t(11;14)(q13;q32) в рецидиве чаще диагностируют экстрамедуллярные очаги поражения, и отмечается плохой ответ на терапию, если экстрамедуллярная плазмоцитома была выявлена в дебюте ММ [75, 197].

В исследовании Kaufman G. с соавторами ОВ больных с t(11;14)(q13;q32) была достоверно ниже в сравнении с общей группой наблюдения (n=409) (медиана 56,9 месяцев в сравнении с 92 месяцами, p = 0,02), в связи с чем авторы исследования предполагают, что t(11;14)(q13;q32) должна быть отнесена к группе промежуточного риска [108].

Транслокация t(4;14)(p16.3;q32) выявляется у 13-15% пациентов с ММ и распознается лишь при использовании методов FISH или полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21, 218]. Следствием этой перестройки является нарушение регуляции двух потенциальных онкогенов – рецептора фактора роста фибробластов-3 (fibroblast growth factor receptor 3, *FGFR3*) и *MMSET* (multiple myeloma SET domain, *MMSET*). Белки, кодируемые этими генами, не экспрессируются нормальными плазматическими клетками [51]. Гиперэкспрессия *FGFR3* выявляется только в 70% случаев ММ, тогда как регуляция *MMSET* нарушена в 100% [112, 186, 219]. Более того, неблагоприятный прогноз t(4;14)(p16.3;q32) сохраняется независимо от экспрессии *FGFR3.* Так, в своей работе Keats J.J. и соавторы показали, что ОВ больных ММ с t(4;14)(p16.3;q32) и без экспрессии *FGFR3,* несмотря на отсутствие экспрессии данного гена, оказалась статистически значимо ниже, чем в группе больных без t(4;14)(p16.3;q32) и составила 56,3 месяца и 107,3 месяца, соответственно (p = 0,003). Эти данные показывают, что, скорее всего, *MMSET* является основным онкогеном при данной транслокации [112].

В случае t(4;14) ген *FGFR3* переносится в область энхансера *IGH* на деривате хромосомы 14. В то же время t(4;14)(p16.3;q32) приводит к возникновению гибридного транскрипта *IGH/MMSET* за счет сопоставления *MMSET* и энхансера *IGH* (Eμ), который может быть выявлен с помощью использования метода ПЦР. При этом эндогенные промоторы приводят к гиперэкспрессии *MMSET* на деривате хромосомы 4 [51, 112].

MMSET является членом семейства генов, которые обладают гистон-метилтрансферазной активностью [136]. Роль *MMSET* в патогенезе ММ

заключается в способствовании клеточной адгезии и клональному росту плазматических клеток [39, 126].

В результате и *FGFR3*, и *MMSET* активируют *CCND2*, однако механизм его активации не определен [33].

Транслокация t(4;14)(p16.3;q32) часто ассоциирована с моносомией/делецией хромосомы 13 [7, 73]. В ряде исследований показано, что транслокация t(4;14)(p16.3;q32) сопровождается плохим прогнозом у больных ММ [46, 99, 107]. В исследовании Karlin L. с соавторами у пациентов с симптоматической ММ при наличии t(4;14)(p16.3;q32) отмечались высокие показатели общего ответа (93%) после ВДХТ и ауто-ТГСК, однако не наблюдалось увеличения ОВ или ВБП [107]. В работе Chang H. с соавторами у пациентов с выявленной t(4;14)(p16.3;q32) отмечались короткая продолжительность ремиссии и более агрессивно протекающие рецидивы, характеризующиеся выраженными почечной недостаточностью, цитопенией и множественными экстрамедуллярными очагами [46].

В некоторых исследованиях, посвященных изучению новых лекарственных препаратов, имеющиеся результаты позволили предположить, что неблагоприятный прогноз, связанный с t(4;14)(p16.3;q32), может быть частично преодолен новыми препаратами, в частности бортезомибом, в том числе у больных с рецидивирующим/рефрактерным течением ММ [42, 118, 167].

В своей работе Pineda Roman M. с соавторами показали, что включение бортезомиба в многокомпонентные схемы лечения пациентов с повышенными уровнями *FGFR3* и *MMSET* согласно профилю экспрессии генов на первых этапах терапии улучшает показатели как ОВ и ВБП, так и длительность полной ремиссии [167].

В то же время в исследовании во главе с Avet-Loiseau H. авторы подтвердили, что сочетание бортезомиб + дексаметазон улучшает показатели выживаемости больных ММ с наличием t(4;14)(p16.3;q32) в сравнении с пациентами, получившими лечение по схеме винкристин + доксорубицин + дексаметазон. Несмотря на это, выявление, по их мнению, t(4;14)(p16.3;q32)

отрицательно влияет на ОВ и ВБП. При медиане наблюдения в 24 месяца прогрессия заболевания была диагностирована у 41% пациентов с t(4;14)(p16.3;q32) против 36% больных без t(4;14)(p16.3;q32) ($p < 0,02$). Похожие результаты были получены при анализе ОВ (5-летняя ОВ составила 61% против 75%, соответственно, $p < 0,002$). Авторы предположили, что только долгосрочное применение бортезомиба в качестве поддерживающей терапии способно преодолеть неблагоприятный прогноз t(4;14)(p16.3;q32) [21]. В связи с этим необходимо продолжать проспективные исследования, которые позволят более четко определить роль бортезомиба в лечении пациентов с t(4;14)(p16.3;q32).

Транслокация t(14;16)(q32;q23) встречается в 3-5% случаев ММ; в неё вовлечены локусы генов *IGH*/14q32 и *c-MAF* (c-musculoaponeurotic fibrosarcoma)/16q23 [26, 218]. При этой транслокации происходит нарушение регуляции протоонкогена *c-MAF* – транскрипционного фактора, который активирует экспрессию огромного числа генов, включая *CCND2*, путем прямого связывания с их промоторами [96]. Данные литературы о прогностическом значении t(14;16)(q32;q23) различаются. Так, в некоторых исследованиях сообщалось, что t(14;16)(q32;q23) оказывает негативное влияние на течение заболевания [36, 71, 150].

Однако в исследовании Avet-Loiseau H. с соавторами при ретроспективном анализе эффективности лечения более 1000 пациентов с ММ, среди которых у 32 была обнаружена t(14;16)(q32;q23), не было получено различий в выживаемости среди больных с наличием или отсутствием транслокации. Таким образом, не было доказано её независимое прогностическое значение [26]. Возможно, полученные результаты, не подтвердившие прогностического значения t(14;16)(q32;q23), были следствием того, что в качестве одного из этапов лечения больным была выполнена двойная ауто-ТГСК.

Транслокация t(14;20)(q32;q12) встречается в 1-2% случаев ММ [182, 218]. В результате t(14;20) протоонкоген *MAFB* переносится в локус *IGH*/14q32 и попадает под влияние энхансера *IGH*-Eα, что приводит к онкогенной

гиперэкспрессии белка MAFB [35]. Эктопическая экспрессия MAFB в плазматических клетках может нарушать физиологический процесс пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов в зависимости от присутствия взаимодействующих белков и может в итоге привести к неограниченной пролиферации [88]. Гиперэкспрессия белка MAFB стойко коррелирует с t(14;20)(q32;q12) [205].

Т(14;20)(q32;q12) для симптоматической миеломы считается неблагоприятным прогностическим фактором, сопровождающимся медианой выживаемости больных всего 13-14 месяцев [35, 182, 205]. Однако в исследовании Ross F. с соавторами была продемонстрирована обратная зависимость, так, если данная хромосомная аберрация выявляется на стадии МГНГ или вялотекущей ММ, то заболевание характеризуется стабильным уровнем парапротеина и отсутствием признаков прогрессирования в течение как минимум 43-78 месяцев от установления диагноза [182].

Транслокация t(6;14)(p21;q32) является самой редкой среди t(14q32)/*IGH* и встречается примерно у 1% больных ММ [119, 218]. В результате транслокации происходит нарушение регуляции протоонкогена *CCND3*. *CCND3* в отличие от *CCND1* экспрессируется В-клетками в норме, но нарушение его регуляции, вероятно, вызывает опухолевую трансформацию [195]. Эта транслокация встречается и при некоторых неходжкинских лимфомах, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома и селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны с ворсинчатыми лимфоцитами [203]. Т(6;14)(p21;q32) считается фактором благоприятного прогноза для больных ММ [143].

1.6.1.1.2 Количественные нарушения кариотипа

Согласно многочисленным исследованиям, количество хромосом в кариотипе является важным прогностическим фактором для больных ММ. В целом, потеря генетического материала (гиподиплоидия) при всех злокачественных новообразованиях является маркером плохого прогноза, в то

время как появление дополнительных хромосом многими исследователями относится к прогностически благоприятным признакам [59, 95, 165, 183]. Количественные нарушения кариотипа регистрируются методом СЦИ примерно в 30% случаев, методом FISH в 80%, и практически поровну поделены между гипо-, и гипердиплоидным набором хромосом [63, 71].

Гипердиплоидный кариотип выявляется примерно в 50% и чаще всего дополнительными являются хромосомы 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и/или 21 [52, 119, 201, 218]. Механизм, лежащий в основе возникновения гипердиплоидии при ММ неизвестен, однако существует гипотеза, основанная на результатах исследований гипердиплоидии при остром лимфобластном лейкозе и заключающаяся в том, что множественное увеличение числа хромосом происходит в результате одного катастрофического митотического события, а не за счет последовательного прироста количества хромосом с течением времени. Вероятно, при ММ происходит то же самое [158]. Миеломные клетки с гипердиплоидным набором хромосом характеризуются биологической гетерогенностью: у одних пациентов отмечается высокий уровень экспрессии генов, связанных с пролиферацией, у других - аберрантная экспрессия генов, участвующих в сигнальном пути NF-κB, а также экспрессия *HGF* и *IL-6* в равных пропорциях [55].

Примерно у 15% пациентов гипердиплоидия может сочетаться с одной из транслокаций с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 [119]. Интересно, что в этих случаях гипердиплоидия может предшествовать появлению первичных t(14q32)/*IGH* в опухолевых клетках, что было показано в исследованиях с использованием секвенирования ДНК единичных клеток (Single-cell DNA sequencing) [166].

Такие эксперты, как Avet-Loiseau H., Kapoor P., придерживаются мнения, что гипердиплоидию следует считать одним из прогностически благоприятных цитогенетических факторов при ММ, при условии отсутствия сочетания с такими неблагоприятными хромосомными нарушениями как делеция локуса 17p13/*TP53*, t(4;14)(p16.3;q32) и амплификация 1q21 [22, 106, 166]. С другой стороны, Kumar S. и соавторы показали, что наличие гипердиплоидии у пациентов с

t(4;14)(p16.3;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12) или делецией локуса 17p13/*TP53* улучшает неблагоприятное влияние этих хромосомных аномалий [119]. Результаты исследования, опубликованного Chretien M. с соавторами в 2015 году, продемонстрировали, что лишь некоторые хромосомы, а именно 3 и 5, улучшают показатели ОВ больных, тогда как трисомия 21 ухудшает прогноз и течение заболевания [56].

1.6.1.2 Вторичные хромосомные нарушения при ММ

Моносомия или делеция хромосомы 13 (del13q14/-13) при классическом цитогенетическом исследовании выявляется у 15% больных ММ [187]. При использовании метода FISH эта аномалия определяется в 45-50% случаев [27, 119]. Приблизительно у 85% пациентов делеция затрагивает всё q-плечо хромосомы 13, тогда как различные интерстициальные делеции встречаются у оставшихся 15% [27, 72].

Некоторыми авторами del13q14/-13 рассматривается в качестве раннего события в онкогенезе ММ, в связи с её выявлением у пациентов с МГНГ. Kaufmann H. и соавторы провели цитогенетическое исследование 11 пациентов с МГНГ, у которых в дальнейшем произошла трансформация в симптоматическую ММ. Целью данного исследования было изучить парные образцы костного мозга на стадии МГНГ и в случае прогрессии в симптоматическую ММ для выявления t(14q32)/*IGH* и del13q14/-13. В результате у 5 больных del13q14/-13 была выявлена как на стадии МГНГ, так и при симптоматической ММ, таким образом, авторы предположили, что del13q14/-13 является ранним генетическим событием при ММ, и поскольку прогрессия развивалась как у больных с del13q14/-13, так и без неё она не является ключевым моментом в трансформации опухоли [110].

Регион 13q14 содержит 68 генов, включая *RB1*, *EBPL*, *RNASEH2B*, *RCBTB2*, *mir-16-1* и *mir-15a* [217]. Одним из наиболее изученных является ген ретинобластомы – *RB1*. Ген *RB1* кодирует опухолевый супрессорный белок (pRb), который предотвращает чрезмерный рост клеток, ингибируя апоптоз, а также

способствует дифференцировке клеток. Известно, что pRb снижает уровень экспрессии гена *IL-6*, одного из наиболее важных цитокинов при ММ. В отсутствии pRb индуцируется аутокринная экспрессия *IL-6* в миеломных клетках, что приводит к их неконтролируемой пролиферации [105].

Del13q14/-13 длительное время считалась фактором неблагоприятного прогноза, обусловливая химиорезистентность опухоли, но с применением новых препаратов биологически направленного действия, её неблагоприятное влияние на течение заболевания нивелировалось [27, 97].

В настоящее время по мнению некоторых авторов del13q14/-13 служит фактором неблагоприятного прогноза в случае обнаружения её лишь при СЦИ [157]. Так, согласно последним исследованиям, прогностическое значение del13q14/-13 было менее выраженным при выявлении методом FISH, чем при обнаружении с помощью СЦИ, и само по себе не является плохим прогностическим фактором у больных ММ, а ассоциируется с негативным прогнозом из-за частого сочетания с t(4;14)(p16;q32) [22, 74, 97].

Частота встречаемости **делеции локуса гена 17p13/*TP53* (del17p13/*TP53*)** у первичных больных ММ составляет 7-13%, в то время как на поздних стадиях развития болезни (стадии плазмоклеточного лейкоза) и при агрессивном её течении достигает 70% [38, 50, 130, 148, 212, 217].

В регионе 17p13 расположен ген *TP53* (тумор-супрессор), координирующий все основные процессы поддержания стабильности генома организма. Ген *TP53* кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, а также клеточную смерть посредством апоптоза в ответ на повреждение ДНК. Повреждения ДНК могут возникать спонтанно в процессе клеточной пролиферации либо провоцироваться различными внешними воздействиями, такими как интенсивная инсоляция, влияние свободных радикалов и ряда химических веществ. В ответ на повреждения ДНК, гипоксию, тепловой шок стимулируется синтез белка, кодируемого *TP53*, что, в свою очередь, "запускает" продукцию ряда белков (p21, GADD45, Bax, PUMA, Noxa, а также TSP1 и maspin), участвующих в задержке роста и деления клетки до

полного восстановления структуры ДНК [214, 216]. Утрата *TP53* приводит к агрессивному течению опухоли и снижению чувствительности к терапии.

В работе Hager K. с соавторами описаны неканонические свойства гена *TP53*, среди которых влияние на клеточный метаболизм, аутофагию и некроз. Это указывает на то, что подавляющие рост опухоли эффекты *TP53* выходят за рамки его способности останавливать клеточный цикл или вызывать запрограммированную гибель клеток [86].

К нарушению функции *TP53* может приводить как делеция локуса, где расположен этот ген, так и мутация самого гена или гиперэкспрессия наиболее важных отрицательных регуляторов *TP53*, таких как *MDM2* (murine double minute 2) и *MDM4* (murine double minute 4) [202, 222].

Del17p13/*TP53* при ММ ассоциируется с крайне низкими показателями ОВ и частотой достижения полных ремиссий [24, 36, 152, 166]. Более того, del17p13/*TP53* связана с резистентностью к химиотерапии и ранним возникновением экстрамедуллярных очагов [60, 104, 135, 142].

Del17p13/*TP53* остается отрицательным прогностическим фактором на фоне ВДХТ с последующей ауто-ТГСК и при использовании бортезомиба в качестве индукции [45, 180]. В то же время Neben K. с соавторами продемонстрировали, что использование бортезомиба до и после ауто-ТГСК улучшает показатели ОВ и ВБП в группе больных с del17p13/*TP53*. Так, 3-х летняя ОВ больных с del17p13/*TP53*, которым была проведена ауто-ТГСК с использованием бортезомиб-содержащих курсов до и после трансплантации, составила 69%, а у пациентов без включения бортезомиба – 17%. Авторами показано, что добавление бортезомиба до и после ауто-ТГСК может преодолеть отрицательное влияние del17p13/*TP53* на выживаемость больных ММ [151].

Актуальность влияния на ОВ и ВБП величины опухолевого клона, несущего del17p13/*TP53*, в настоящее время является предметом дебатов. В ряде исследований показано, что del17p13/*TP53* является фактором, влияющим на выживаемость, только если аномалия выявляется более чем в 50% - 60% клеток [18, 21]. Так, Avet-Loiseau с соавторами в 2011 г. установили, что медиана ВБП

составила 14 месяцев у пациентов с del17p13/*TP53*, выявленной более чем в 60% плазматических клеток, в сравнении с 36 месяцами у пациентов, не имеющих del17p13/*TP53* или когда del17p13/*TP53* выявлялась менее чем в 60% плазматических клеток ($p < 0,001$). Аналогичными были результаты и в отношении ОВ (4-летняя ОВ: 79% против 50%, $p < 0,001$) [21].

В момент диагностики ММ также могут встречаться мутации *TP53* (примерно в 8%) [38, 54, 130]. Напротив, при плазмоклеточном лейкозе частота мутаций *TP53* увеличивается до 25%, что, возможно, свидетельствует о её существенной роли в прогрессировании ММ [53, 129, 227]. Эти результаты были также подтверждены с помощью массового параллельного секвенирования (Massive parallel sequencing) [129, 131]. Результаты исследований последних лет показали, что при агрессивном течении заболевания и рецидивах более распространена биаллельная инактивация *TP53*, что приводит к быстрому возникновению экстрамедуллярных очагов и/или прогрессированию в плазмоклеточный лейкоз [48, 129, 223].

Все эти данные подчеркивают критическое значение делеции и/или мутации *TP53* в патогенезе ММ и необходимость поиска новых терапевтических подходов для пациентов с этим хромосомным нарушением.

Структурные аномалии хромосомы 1 являются наиболее распространенными при ММ [194]. Taniwaki M. с соавторами, а затем и Shaughnessy J. показали, что короткое плечо хромосомы 1 (1p) преимущественно вовлекается в делеции, тогда как длинное плечо (1q), как правило, амплифицируется [194, 209].

По данным разных авторов частота встречаемости **амплификации 1q21 (amp1q21)** варьирует в пределах 21-40% при впервые диагностированной ММ, в прогрессии заболевания частота выявления амплификации возрастает до 70% [16, 89, 146, 151, 153, 192].

В регионе 1q21 находится большое количество генов, однако наиболее вероятным кандидатным геном, участвующим в патогенезе ММ, является ген *CKS1B* (CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B).

Белок CKS1B относится к группе малых протеинов (9-18 kDa), которые взаимодействуют с циклин-зависимыми киназами (Cyclin-dependent kinases, Cdks), играющими важную роль в регуляции клеточного цикла [29, 231]. CKS1B взаимодействует с циклин-зависимым комплексом $p27^{kip1}$-Cdk/cyclin, который индуцирует формирование убиквитин-зависимого комплекса $p27^{kip1}$-SCF [232].

В результате этого взаимодействия происходит инициация убиквинирования и деградации (убиквитин-зависимый протеолиз) $p27^{Kip1}$, что приводит к остановке клетки в стадии G1/S, нарушая тем самым клеточный цикл. Деградация $p27^{Kip1}$ является важным шагом в развитии опухолевого процесса, так как в норме $p27^{Kip1}$ является тумор-супрессором [43, 61].

Увеличение копий 1q21 приводит к гиперэкспрессии гена *CKS1B* [43]. Во многих исследованиях доказано, что гиперэкспрессия *CKS1B* коррелирует со снижением уровня $p27^{Kip1}$ [193]. Однако имеются сообщения о немногочисленной группе пациентов, у которых могут определяться как низкие, так и высокие уровни *CKS1B* и $p27^{Kip1}$ [43].

По данным литературы, гиперэкспрессия гена *CKS1B* ассоциируется с плохим прогнозом при различных онкологических заболеваниях, в том числе и ММ [49, 231]. Chang H. с соавторами показали, что медиана ОВ у больных с гиперэкспрессией *CKS1B* и без неё составила 44,5 месяцев и 89,3 месяца, соответственно ($p < 0,0001$) [43].

Гиперэкспрессия *CKS1B* при ММ может быть определена на уровне мРНК (Messenger RNA, mRNA) с помощью GEP – количественного анализа экспрессии генов, а также на белковом уровне с помощью Western blotting (белковый иммуноблот) и иммуногистохимии [43, 76, 193, 231].

Несмотря на то, что amp1q21 является одной из самых частых аберраций при ММ, сообщения о ее прогностическом значении остаются противоречивыми. Согласно стратификации mSMART 2.0 пациентов с amp1q21 относят к группе промежуточного риска, медиана их ОВ составляет 4-5 лет [143]. По данным

других исследователей amp1q21, также как и t(4;14), t(14;16), t(14;20) и del17p13/*TP53*, является фактором высокого риска у больных ММ [146].

Также из данных литературы известно, что на ОВ и ВБП больных ММ влияет не только наличие amp1q21, но и количество копий данного локуса [16, 151, 230]. Так, Neben K. и соавторы в своей работе показали, что при выявлении нормального числа копий 1q21 (2 копии) медиана ВБП больных составила 39,3 месяца, а при наличии 3-х и более 3-х копий 1q21 медиана ВБП – 28 месяцев (отношение рисков (ОР) = 1,7; p = 0,001) и 17,6 месяцев (ОР = 2,5; p = 0,0062), соответственно. 3 - летняя ОВ равнялась 82% (ОР = 1,9; p = 0,0052), 73% (ОР = 1,7; p = 0,0032), 52% (ОР = 4,0; p = 0,0009) у пациентов без amp1q21, с количеством копий 3 и более 3-х копий, соответственно [151].

В литературных источниках частота встречаемости **делеции локуса короткого плеча хромосомы 1** (del1p) варьирует от 11 до 30% [25, 37, 217]. Считается, что del1p ассоциируется с плохим прогнозом [44, 217]. Наибольший интерес в патогенезе ММ представляет делеция нескольких регионов короткого плеча хромосомы 1 – 1p12, 1p22 и 1p32 [92, 217].

В регионе 1p12 находится кандидатный тумор-супрессорный ген *FAM46C* (family with sequence similarity 46 member C), функционально связанный с регулированием трансляции белка в клетках [47]. Делеция локуса 1p12 с потерей гена *FAM46C* встречается примерно в 20% случаев и, как показано в исследовании Boyd K. с соавторами, является независимым фактором неблагоприятного прогноза при ММ [217].

В результате делеции локуса 1p22 происходит снижение уровня экспрессии двух генов – *MTF2 (*metal response element binding transcription factor 2) и *TMED5* (transmembrane p24 trafficking protein 5) [217]. Наличие делеции 1p22 сопровождается снижением показателей как ОВ, так и ВБП. Так, в работе Hebraud B. медиана ОВ больных с делецией локуса 1p22 и без неё составила 44,2 месяца против 96,8 месяцев (p = 0,002), медиана ВБП – 19,8 месяцев против 33,6 месяцев, соответственно (p = 0,001) [92].

Частота выявления делеции региона 1p32 при симптоматической ММ составляет 11-15% [92, 127, 217]. В регионе 1p32 расположены два вероятных кандидатных гена – *CDKN2C* (cyclin dependent kinase inhibitor 2C) и *FAF1* (fas associated factor 1), однако какой именно ген играет более существенную роль в патогенезе ММ, пока неизвестно. *FAF1* кодирует белок, вовлеченный в инициирование и усиление апоптоза через FAS-путь. *CDKN2C* кодирует белок, который является ингибитором циклин-зависимой киназы 2C, участвующий в негативной регуляции клеточного цикла. По результатам исследования Hebraud B. с соавторами, у больных с делецией локуса 1p32 медиана ОВ составила 26,7 месяцев в сравнении с 96,8 месяцами в группе без неё (p = 0,003) [92].

К семейству генов *MYC* относятся шесть генов, такие как *c-MYC*, *N-MYC*, *L-MYC*, *S-MYC*, *B-MYC* и *P-MYC*. Из данной группы к злокачественному перерождению клеток приводит активация *c-MYC*, *N-MYC* и *L-MYC* [62]. Белки, кодируемые этими генами, относят к транскрипционным факторам класса bHLHZip (спираль-петля-спираль/лейциновая молния), которые играют ключевую роль в различных внутриклеточных процессах, включая клеточный рост, метаболизм, трансляцию белка, биогенез рибосом, апоптоз и дифференцировку, а также внеклеточные процессы, влияющие на местное микроокружение. *MYC* является одним из первых онкогенов, идентифицированных при раке человека, и нарушение его регуляции происходит в большинстве видов раковых клеток человека в результате геномных изменений [58].

Транслокации с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24 (t(8q24)/*cMYC*) встречаются в 10-20% случаев при впервые диагностированной ММ и достигают 45-50% у больных в продвинутых стадиях ММ (плазмоклеточный лейкоз, экстрамедуллярные очаги), когда опухоль становится наиболее пролиферативно активной и менее зависимой от стромального микроокружения [23, 208, 220, 224].

T(8q24)/*cMYC* часто наблюдаются при гипердиплоидном типе ММ (примерно в 65% случаев) и не сочетаются с t(4;14) [224].

Наиболее частыми хромосомными партнерами в транслокациях *cMYC* являются локусы генов *IGH*/14q32 (16,5%), *IGL*/22q11 (16,5%) и *IGK*/2p12 (6%), а

среди неиммуноглобулиновых партнеров – *FAM46C*/1p12 (9,5%), *FOXO3*/6q21 (6%) и *BMP6*/6p24 (3,5%) [213, 218, 220]. В результате этих транслокаций происходит перенос *cMYC* в область супер-энхансеров локусов генов - партнеров, что приводит к его гиперэкспрессии [14, 220]. Однако гиперэкспрессия *cMYC* не всегда связана с транслокацией с вовлечением локуса гена, альтернативным механизмом активации *cMYC* является его амплификация или точечные мутации в промоторной зоне [208]. Affer M. с соавторами в своей работе пришли к выводу, что гиперэкспрессия *cMYC* приводит к автономии опухоли вне зависимости от причины и этапа, на котором произошло событие перестройки [14].

Влияние t(8q24)/*cMYC* на результаты выживаемости пациентов с ММ широко изучалось, однако результаты опубликованных работ противоречивы.

В исследовании Walker B.A. с соавторами показано отрицательное влияние t(8q24)/*cMYC* как на ВБП, так и на ОВ: медиана ВБП больных, включенных в исследование MRC Myeloma IX в Великобритании, составила 11,8 месяцев против 20 месяцев (p = 0,016) и медиана ОВ – 19,7 месяцев против 55,8 месяцев (p = 0,043) у больных с t(8q24)/*cMYC* в сравнении с группой без неё [220].

В работе Weinhold N. с соавторами было выявлено негативное влияние t(8q24)/*cMYC* лишь на ВБП (медиана 28,4 месяца против 37,5 месяцев в группах с t(8q24)/*cMYC* и без неё, соответственно, ОР = 1,68, p = 0,02) [224].

Напротив, Sekiguchi N. с соавторами показали, что не было выявлено разницы в показателях ВБП у пациентов с t(8q24)/*cMYC* в сравнении с группой без неё, получавших лечение схемами с бортезомибом и дексаметазоном [191].

Определение перестройки локуса гена *cMYC* на данный момент не включено в стандартный протокол исследования больных с впервые диагностированной ММ, поэтому её прогностическая значимость продолжает активно изучаться.

Заключение

В обзоре литературных источников освещены основные сведения о патогенезе ММ. Анализ современной литературы позволил определить значимость цитогенетического исследования как инструмента изучения биологии заболевания. Новые знания могут внести существенный вклад в формирование понимания механизмов патогенеза развития лекарственной резистентности и послужить основой для разработки новых подходов к терапии ММ. Анализ частоты и спектра хромосомных аномалий, а также показателей выживаемости пациентов с ММ представлен противоречиво и диктуют необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Таким образом, проведение исследования, направленного на анализ спектра, частоты встречаемости и сочетаний хромосомных нарушений в случае впервые выявленной ММ, а также на определение прогностической значимости первичных и вторичных хромосомных аномалий у больных ММ является актуальным.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика больных

В исследование включены 134 больных ММ, наблюдавшихся в клинических подразделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» («НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина») Минздрава России с декабря 2009 года по март 2016 года: 67 мужчин и 67 женщин в возрасте от 27 до 80 лет (медиана возраста 57 лет). Диагностика и противоопухолевая терапия проводились в отделении химиотерапии гематологических заболеваний (зав. отделением – к.м.н. Грибанова Е.О.), отделении высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (зав. отделением – д.м.н., профессор Менделеева Л.П.), отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга (зав. отделом – д.м.н. Паровичникова Е.Н., зав. отделением к.м.н. Кузьмина Л.А.), отделении полиорганной патологии и гемодиализа (зав. отделением – д.м.н., профессор Бирюкова Л.С.). Кроме того, в исследование включены больные из отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» (руководитель отделения – д.м.н., профессор Османов Е.А.).

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ (The International Myeloma Working Group – IMWG, 2014 г.) [172]. У 131 пациента установлен диагноз симптоматическая ММ, у 3 – вялотекущая форма ММ. Стадирование проводилось согласно системам Durie-Salmon и ISS.

Всем больным с диагностической целью выполняли общий клинический и биохимический анализы крови, иммунохимический анализ крови и суточной мочи, цитологическое исследование пунктата (централизованная клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н.), гистологическое исследование

трепанобиоптата костного мозга и/или биоптата мягкотканного образования (патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделением – д.б.н. Ковригина А.М.), рентгенологическое исследование костей (отделение рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделением – к.м.н. Костина И.Э.). Контроль чистоты выделения CD138+ клеток проводился методом проточной цитофлуориметрии (лаборатория иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. лабораторией – к.м.н. Гальцева И.В.).

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выполнялось в лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. лабораторией – к.м.н. Обухова Т.Н.).

Преобладающим иммунохимическим вариантом заболевания был тип G – 70 (52,3%) больных. Секреция парапротеина А выявлена у 25 (18,7%) пациентов, в 3-х (2,2%) случаях – биклональная секреция, М-протеин выявлен у 1 пациента (0,7%). Секреция свободных легких цепей (СЛЦ) определена у 34 (25,4%) больных. Несекретирующая миелома диагностирована у 1 пациента (0,7%). Согласно системе стадирования ММ по Durie-Salmon I стадия диагностирована у 8 (6%) больных, II – у 41 (30,6%), III – у 85 (63,4%). Повышение концентрации креатинина более 177 мкмоль/л выявлено у 41 (30,6%) пациента, таким образом, у 41 (30,6%) больного диагностирована подстадия B. На момент исследования согласно международной системе стадирования (ISS): I стадия диагностирована у 27 больных (20,1%); II – у 38 больных (28,4%); III – у 68 больных (50,8%), у 1-ого (0,7%) нет данных. Повышение концентрации кальция более 2,75 ммоль/л отмечалось у 29 (21,6%), а активности ЛДГ относительно нормальных значений (более 378 Е/л) – у 58 (43,3%) больных. Повышение концентрации β2-микроглобулина свыше 5,5 мг/л отмечалось у 68 (50,8%) больных. Анемия с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л отмечалась у 56 (41,8%) пациентов. Частота клинических проявлений у больных ММ приведена в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика больных ММ, включенных в исследование

Исследуемые параметры	**Число больных, n (%)**
Число пациентов	134
Пол: Мужчины Женщины	 67 (50) 67 (50)
Медиана возраста, лет (диапазон)	57 (27-80)
Иммунохимический вариант ММ: IgA IgG IgM СЛЦ Биклональная Несекретирующая	 25 (18,7) 70 (52,3) 1 (0,7) 34 (25,4) 3 (2,2) 1 (0,7)
Стадия ММ по Durie-Salmon: I II III Подстадия B	 8 (6) 41 (30,6) 85 (63,4) 41 (30,6)
Стадия ММ по ISS: I II III нет данных	 27 (20,1) 38 (28,4) 68 (50,8) 1 (0,7)
ЛДГ (Е/л): норма 0-378 повышена > 378 нет данных	 68 (50,7) 58 (43,3) 8 (6)
Кальций (ммоль/л): ≤ 2,75 > 2,75 нет данных	 99 (73,9) 29 (21,6) 6 (4,5)
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 нет данных	 65 (48,5) 68 (50,8) 1 (0,7)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 78 (58,2) 56 (41,8)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 93 (69,4) 41 (30,6)

У всех больных индукционная терапия выполнялась бортезомиб-содержащими курсами (схемы VCD и PAD). Оценку противоопухолевого ответа проводили после окончания бортезомиб-содержащих курсов в соответствии с рекомендациями IMWG 2014, 2016 гг. [116, 172]. Любой полученный ответ

подтверждался дважды результатами повторных исследований. В таблице 5 представлены единые критерии ответа на терапию при ММ.

Таблица 5 - Единые критерии ответа на терапию при ММ, разработанные Международной Рабочей группой по изучению ММ [116, 172]

Ответы	Критерии
Полная ремиссия (ПР)	Устанавливается при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть менее 5%. Костные и внекостные плазмоцитомы при полной ремиссии отсутствуют. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ Free light. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ κ/λ (0,26–1,65).
Строгая полная ремиссия (сПР)	Определяется у больных с ПР при нормальном соотношении СЛЦ и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофенотипического методов анализа.
Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР)	М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на 90% и более, а М-протеина в моче до уровня менее 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, требуется снижение разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 90% и более.
Частичная ремиссия (ЧР)	В сыворотке уровень М-градиента должен уменьшиться на 50% и более, а в моче на 90% и более, при этом абсолютное количество М-протеина в моче должно быть менее 200 мг/сут. Размеры костных и внекостных плазмоцитом должны уменьшиться на 50% и более. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ, ЧР устанавливается при снижении разницы уровня вовлеченных и невовлеченных СЛЦ на 50%.
Стабилизация	Результаты лечения не соответствуют критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессии.

Ответы	Критерии
Прогрессирование	Один или более следующих критериев: – Повышение парапротеина на 25% и более от наименьшего достигнутого уровня: в сыворотке увеличение на ≥ 5 г/л, в моче увеличение ≥ 200 мг/сут. – Увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (абс. число не менее 10%). – Появление новых остеодеструкций или увеличение размеров ранее определяемых. Появление новых плазмоцитом или увеличение их размеров. Гиперкальциемия (> 2,65 ммоль/л), которую можно связать с плазмоклеточной пролиферацией.

Количество индукционных курсов составляло от 4 до 10 (медиана 8).

В результате бортезомиб-содержащей индукционной терапии ПР была достигнута у 17 (13%), ОХЧР – у 41 (31,3%), ЧР – у 40 (30,5%), резистентность констатирована у 29 (22,1%) пациентов. Четверо больных (3,1%) погибли на этапе индукции.

50 пациентам (37,3%) выполнена ауто-ТГСК. Доза мелфалана в предтрансплантационном кондиционировании составляла 200 мг/м^2.

2.2 Методы исследования

Всем пациентам выполняли пункцию костного мозга с проведением цитогенетического исследования в дебюте заболевания (до начала терапии). В 40 случаях FISH-исследование проведено ретроспективно и в 94 – проспективно. Ретроспективно FISH-исследование проводилось на архивном материале (суспензия клеток, фиксированная в смеси метилового спирта и уксусной кислоты в соотношении 3:1), полученном до начала лечения у больных ММ, наблюдавшихся в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2009 г. Сроки наблюдения за пациентами варьировали от 3,2 – 77,4 месяцев (медиана – 20 месяцев). 16-ти больным FISH-исследование было выполнено как в дебюте, так и в прогрессии заболевания.

У 40 пациентов FISH-исследование проводилось на мононуклеарах костного мозга, у 94 – на сепарированных CD138+ клетках.

<u>Дизайн исследования</u>

На рисунке 3 схематически представлен дизайн исследования.

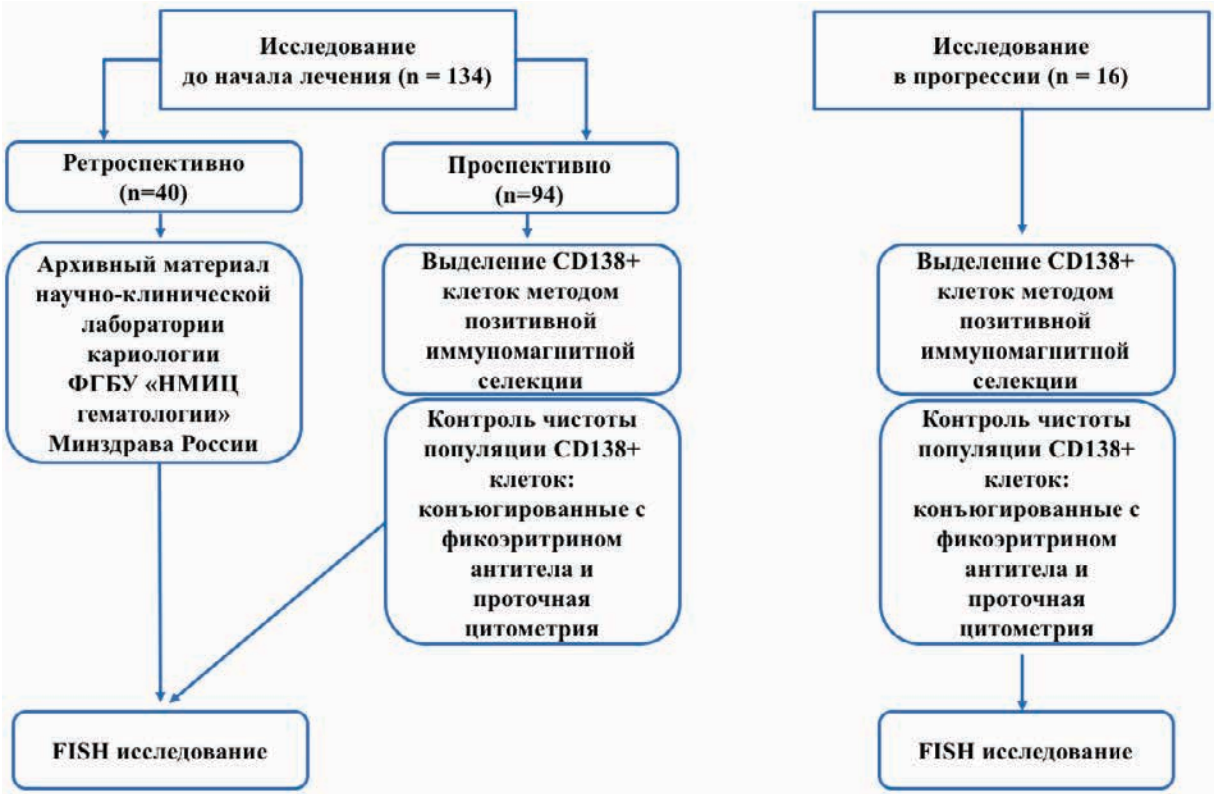


Рисунок 3 - Дизайн исследования

Всем больным, включенным в исследование, до начала терапии выполняли FISH-исследование для выявления первичных (t(14q32)/*IGH*, множественные трисомии) и вторичных (del17p13/*TP53*, del13q14/-13, del1p32, amp1q21 и t(8q24)/*cMYC*) хромосомных аномалий. При выявлении перестройки локуса *IGH*/14q32 проводили последовательный поиск конкретных транслокаций. На рисунке 4 представлен алгоритм поиска первичных и вторичных аберраций до начала терапии.

Рисунок 4 - Схематичное представление алгоритма цитогенетического исследования у больных ММ до начала лечения

В случае прогрессии заболевания проводился повторный FISH-анализ с ДНК-зондами для выявления del17p13/*TP53*, del13q14/-13, del1p32, amp1q21 и t(8q24)/*cMYC*. При выявлении в дебюте ММ одной из конкретных t(14q32)/*IGH* и/или множественных трисомий, в прогрессии выполняли повторное FISH-исследование с соответствующими ДНК-зондами.

Исследование выполнялось при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) (грант № 15-04-02568 от 09.02.15 г.).

2.2.1 Выделение фракции мононуклеаров

Мононуклеары костного мозга выделяли путем центрифугирования на градиенте плотности 1,077 г/см^3 Hystopaque-1077 (Sigma, USA). К популяции мононуклеаров относят все клетки костного мозга, которые имеют одно ядро и не содержат гранулы в цитоплазме. Среди мононуклеаров присутствуют клетки – предшественники гемопоэза на разных стадиях созревания, а также лимфоциты,

плазматические клетки и моноциты [4]. Для выделения мононуклеаров в полученную костномозговую взвесь добавляли 10 мл раствора буфера, состоящего из фосфатно-солевого буфера (Phosphate Buffered Saline, PBS) (pH=7,2), 2 mM этилендиаминтетрауксусной кислоты (Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) и 0,5% бычьего сывороточного альбумина (Bovine Serum Albumin, BSA). Далее в пробирку объемом 15 мл, содержащую 4 мл охлажденного раствора Hystopaque-1077, аккуратно наслаивали разведенную суспензию клеток. Затем центрифугировали в течение 35 минут при оборотах 400g при комнатной температуре. Полученное кольцо мононуклеаров собирали пастеровской пипеткой, переносили в другую пробирку объёмом 15 мл и доводили раствором буфера до 10 мл. В последующем клетки ресуспендировали и затем центрифугировали в течение 10 минут при оборотах 300g. Надосадочную жидкость удаляли. Таким образом была получена фракция мононуклеаров костного мозга.

Далее полученную фракцию мононуклеаров подвергали обработке теплым (t = 37°C) гипотоническим раствором хлорида калия (0,075M KCl) в течение 50 минут и фиксации смесью метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1, клетки ресуспендировали в фиксаторе и осаждали центрифугированием, процедура проводилась трехкратно. Полученную клеточную взвесь переливали в эппендорф и в дальнейшем использовали для проведения FISH-анализа.

2.2.2 Селекция CD138+ клеток из костного мозга

Позитивную иммуномагнитную селекцию CD138+ клеток выполняли с использованием моноклонального антитела к CD138 (MicroBead kit, Miltenyi Biotec, Germany) согласно протоколу производителя [235]. Фракцию клеток CD138+ выделяли поскольку этот иммунофенотипический маркер (синдекан - 1) специфичен для плазматических клеток, являющихся биологическим субстратом опухоли при ММ.

Перед селекцией CD138+ клеток из аспирата костного мозга получали фракцию мононуклеаров (см. выше 2.2.1), доводили до 1 мл раствором буфера, клеточную взвесь пропускали через фильтр с целью удаления агрегатов клеток, фибрина, костных отломков. Далее производили подсчет количества ядросодержащих клеток в камере Горяева.

Для проведения высокоактивной магнитной сепарации 10 млн мононуклеаров инкубировали с 20 мкл моноклональных антител anti-CD138, конъюгированных с 50-нм частицами оксида железа (Miltenyi Biotec GmbH, Germany) в течение 15 минут при t = +4°C в темноте, после чего добавляли 2 мкл моноклональных антител к CD138, конъюгированных с фикоэритрином (Miltenyi Biotec GmbH, Germany). Далее клеточную взвесь ресуспендировали и вновь инкубировали в течение 5 минут при температуре 4°C в темноте. Затем к взвеси добавляли 2 мл буфера и осаждали центрифугированием (300 g в течение 10 минут). После этого надосадочную жидкость удаляли. К клеточной взвеси добавляли 500 мкл раствора буфера и ресуспендировали. Далее клеточную взвесь в растворе буфера пропускали через колонку MS MACS (Miltenyi Biotec GmbH, Germany), находящуюся в магнитном поле стационарного магнита OctoMACS (Miltenyi Biotec GmbH, Germany). Затем колонку трижды промывали буферным раствором. После этого колонку извлекали из магнитного поля и, используя 1000 мкл раствора буфера под давлением, создаваемым с помощью поршня, пропускали его через колонку.

Контроль чистоты полученной фракции клеток выполняли методом проточной цитометрии с использованием проточного цитометра BD FACSCanto II (BD, USA). Чистота полученной фракции составила 80-98%. Пример определения чистоты популяции представлен на рисунке 5.

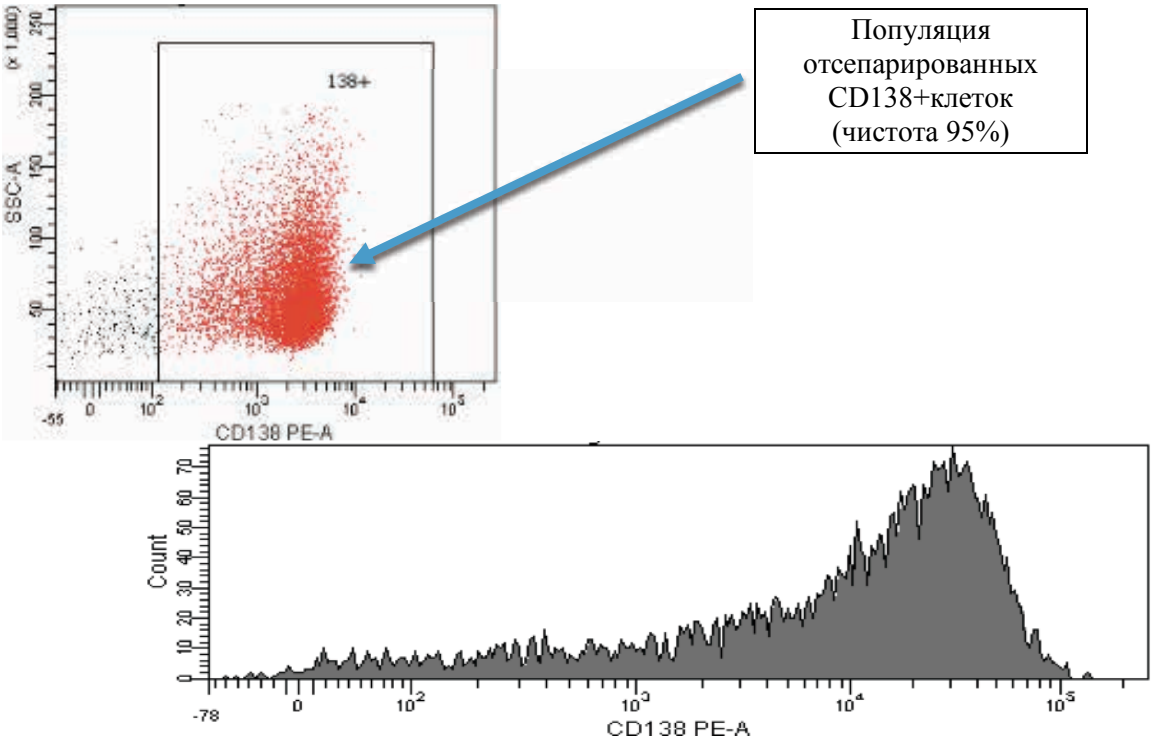


Рисунок 5 - Контроль чистоты отсепарированной популяции CD138+ клеток методом проточной цитофлуориметрии

Далее выделенные CD138+ клетки исследовали методом FISH.

2.2.3 Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH)

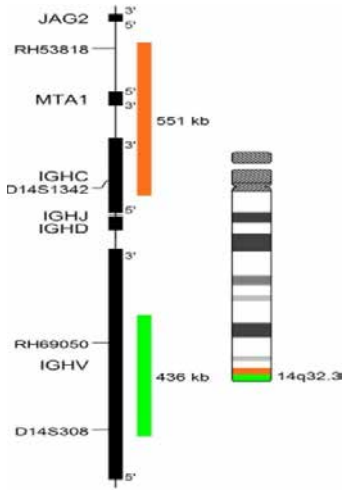
Для проведения FISH-исследования клетки, полученные путем позитивной иммуномагнитной селекции, или мононуклеары костного мозга наносили с помощью пастеровской пипетки на поверхность предметных стекол. Полученный цитопрепарат фиксировали в растворе свежеприготовленного фиксатора в течение 15 минут.

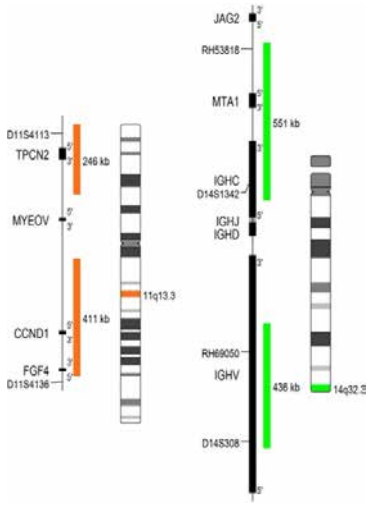
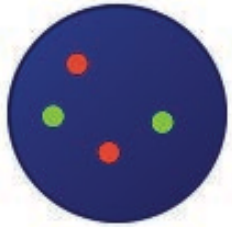
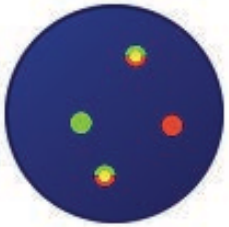
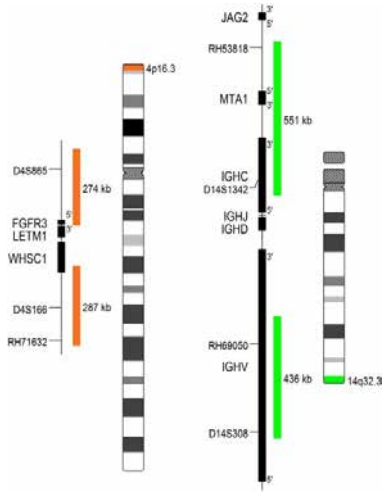
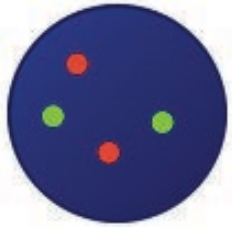
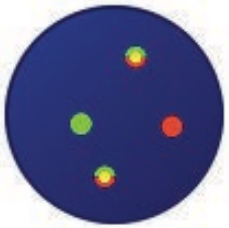
Затем под световым микроскопом с опущенным конденсором определяли место нанесения ДНК-зонда (d = 10 мм; отдельно лежащие клетки).

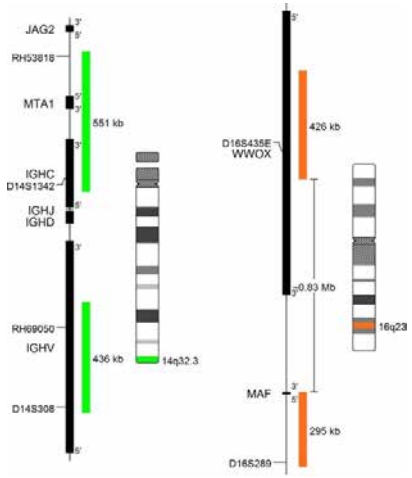
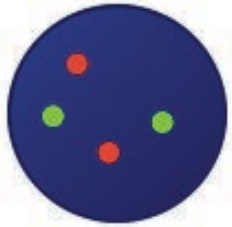
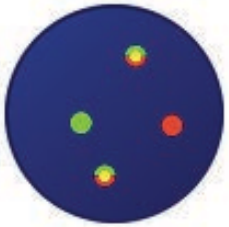
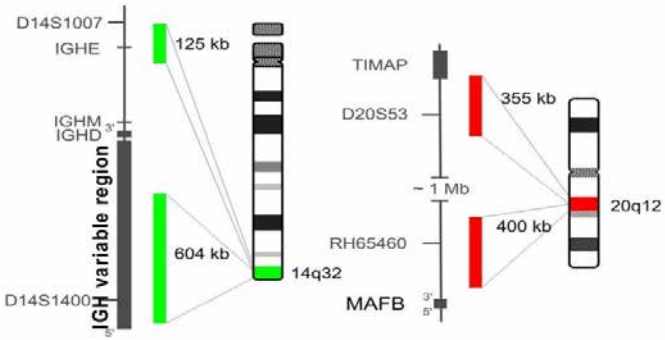
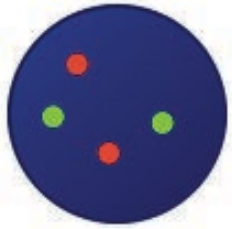
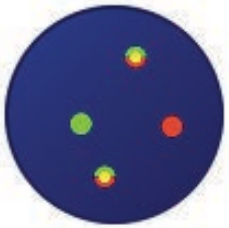
Для выявления первичных и вторичных хромосомных аномалий использовали различные центромерные и локус-специфические ДНК-зонды.

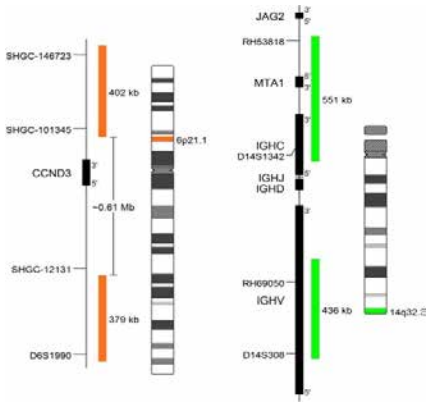
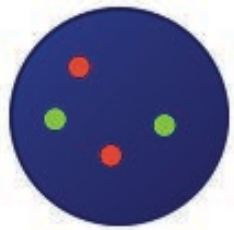
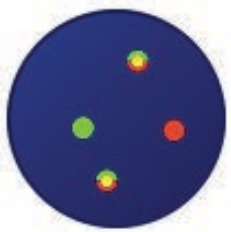
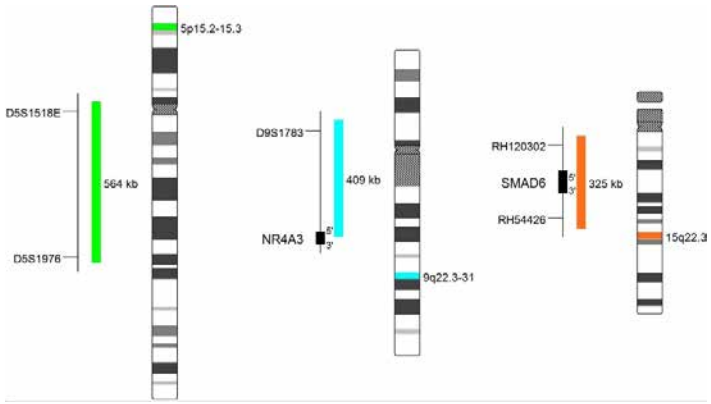
Схемы строения ДНК-зондов и результаты гибридизации представлены в таблице 6.

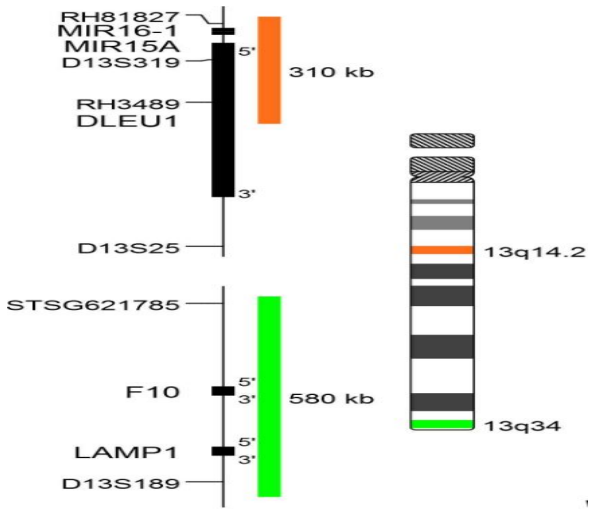
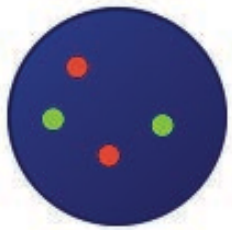
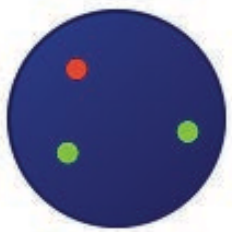
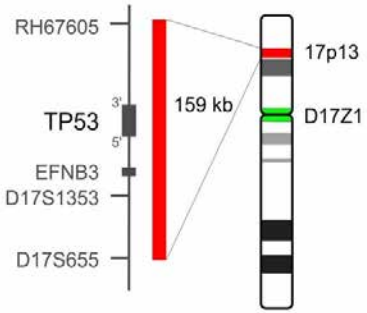
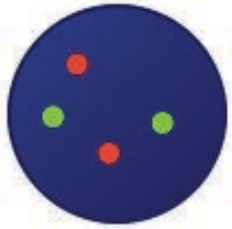
Таблица 6 - Схемы строения ДНК-зондов и их окраска [каталог фирмы производителя Metasystems Available at: https://metasystems-international.com. Accessed February 1, 2018]

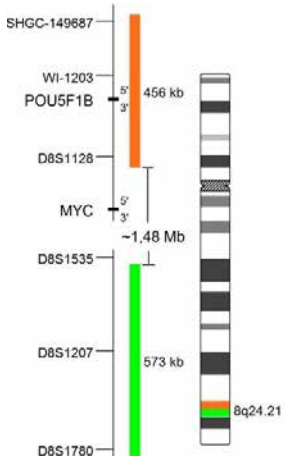
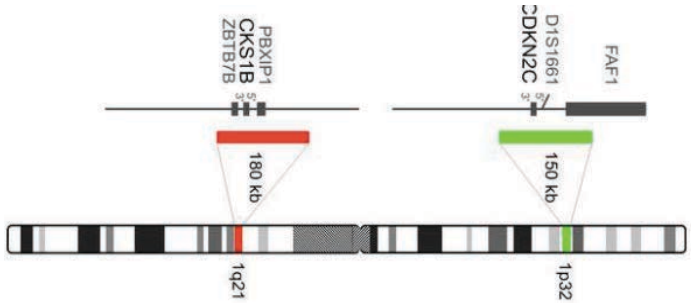
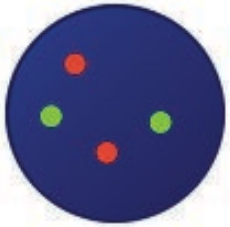
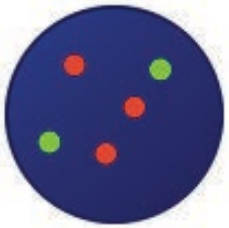
	Название пробы	Исследуемые хромосомные аномалии	Схема ДНК-зонда	Норма	Патология
1	XL IGH plus Break Apart Probe	Транслокация с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32		2F[1]	1F1R[2]1G[3]

2	XL t(11;14) Translocation/Dual Fusion Probe	t(11;14)(q13;q32)		 2R2G	 2F1R1G
3	XL t(4;14) Translocation/Dual Fusion Probe	t(4;14)(p16;q32)		 2R2G	 2F1R1G

4	XL t(14;16) Translocation/Dual Fusion Probe	t(14;16)(q32;q23)		 2R2G	 2F1R1G
5	XL IGH / MAFB Translocation/Dual Fusion Probe	t(14;20)(q32;q12)		 2R2G	 2F1R1G

6	XL t(6;14) Translocation/Dual Fusion Probe	t(6;14)(p21;q32)		 2R2G	 2F1R1G
7	XL 5p15 / 9q22 / 15q22 Hyperdiploidy Amplification Probe	Трисомии 5, 9,15		 2R2G2A[4]	 3R3G3A

8	XL DLEU/LAMP Deletion Probe	Делеция локуса 13q14/моносомия 13		 2R2G	 1R2G
9	XL P53 Deletion Probe	Делеция локуса гена 17p13/*TP53*		 2R2G	 1R2G

10	XL MYC BA Break Apart Probe	Транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24		 2F	 1F1R1G
11	XL 1p32/1q21 Amplification/ Deletion Probe	Амплификация локуса 1q21/Делеция локуса 1p32		 2R2G	 3R2G

[1]F – слитный сигнал;
[2]R – красный сигнал;
[3]G – зеленый сигнал;
[4]A – голубой сигнал.

FISH-исследование с ДНК-зондами проводили согласно протоколу производителя. 1,5 мкл гибридизационной смеси, состоящей из зонда и гибризационного буфера, наносили на заранее выделенную область предметного стекла, сверху помещали круглое покровное стекло диаметром 1 см, края герметизировали с помощью резинового клея. Денатурацию и гибридизацию проводили в приборе Termobrite™ Slide Hybridization / Denaturation System (Abbott, USA), время денатурации составляло 2 минуты при t = 75°C (±1°C), время гибридизации – не менее 16 часов при t = 37°C (±1°C).

После завершения гибридизации с целью удаления избытка ДНК-зонда препарат обрабатывали следующим образом:

1) удаляли клей и покровные стекла;

2) предметные стекла помещали на 2 минуты в сосуд Коплина с раствором 0,4 x SSC (pH 7.0 - 7.5) в водяной бане при t = 72°C (±1°C);

3) стекла перекладывали в сосуд Коплина с раствором 2 x SSC / 0,05% Tween-20 (pH 7.0), находящийся при комнатной температуре, на 30 секунд.

SSC (saline-sodium citrate, Abbott Molecular, USA) – стандартный буфер, состоящий из хлорида и цитрата натрия, pH = 7.0-8.0; Tween-20 (Sigma, USA) – поверхностно-активное вещество.

Препараты высушивали в темноте. Для визуализации клеточных ядер на препарат наносили 8 мкл рабочего раствора DAPI, состоящего из DAPI I в концентрации 1000 нг/мл (Abbott Molecular, USA), разведенного в 20 раз раствором antifade solution vectashield (Vector labs, USA)), затем исследуемую зону накрывали покровным стеклом.

Анализ препаратов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss-Axioscope (Germany) с использованием тройного фильтра Dapi/ FITC/ Spectrum Orange и широкополосного фильтра Dapi/ Spectrum Orange/ FITC/ Aqua. Для каждого зонда анализировали по 200 интерфазных ядер с четкими сигналами

Результаты FISH-анализа описывали в соответствии с международной номенклатурой (International System for Cytogenetic Nomenclature, ISCN) [199].

2.2.4 Границы нормы для каждого ДНК-зонда

Границы нормальных значений процента позитивных ядер для каждого зонда были определены по формуле $\mu + 3\delta$, где μ – среднее по совокупности, равное $(n_1+n_2+n_3+n_4+n_5)/5$ (n_1, n_2, n_3... и так далее – количество ядер, содержащих аномалию, у первого, второго, третьего… и так далее доноров; 5 – количество доноров), а δ – стандартное отклонение, равное $\sqrt{[(n_1-\mu)^2 +(n_2-\mu)^2 +(n_3-\mu)^2 +(n_4-\mu)^2+(n_5-\mu)^2]/(5-1)}$. Анализировали 1000 ядер мононуклеарных клеток периферической крови от 5 здоровых доноров.

Границы норм для исследуемых ДНК-зондов:

- для делеции локуса 13q14/моносомии 13 ≤ 9%;
- для делеции локуса 17p13/*TP53* ≤ 9 %;
- для транслокации с вовлечением локуса *IGH*/14q32 ≤ 6%;
- для транслокации с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24 ≤ 0,1%;
- для транслокаций t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), t(6;14)(p21;q32) – 0%;
- для трисомий 5, 9, 15 ≤ 0,5%;
- для амплификации 1q21 ≤ 3%.

2.2.5 Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы описательного, частотного и событийного анализа. Работа выполнена совместно с сотрудниками информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. к.т.н. Куликов С.М.). Расчеты проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4. ОВ рассчитывали от начала лечения до даты смерти или даты последнего обращения к врачу. ОВ без учета влияния ауто-ТГСК рассчитывали от начала лечения до даты смерти или даты последнего обращения к врачу, дата ауто-ТГСК являлась точкой цензурирования. ВБП в группе больных с ауто-ТГСК рассчитывали от даты выполнения ауто-ТГСК до даты прогрессии

или смерти, дата последнего обращения к врачу являлась точкой цензурирования. Анализ ОВ и ВБП проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для многофакторного анализа и оценки отношения рисков (ОР) применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Все различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ММ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ

В дебюте заболевания всем больным ММ проведено FISH-исследование, в результате которого хромосомные нарушения обнаружены у 133 больных (99,3%).

3.1 Первичные хромосомные нарушения

Первичные патогенетические хромосомные аномалии выявлены у 119 пациентов (88,8%): транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 – у 42 больных (31,3%), множественные трисомии (гипердиплоидия) – у 62 больных (46,3%), у 15 больных (11,2%) транслокации *IGH*/14q32 и трисомии сочетались между собой. При этом у 15 больных (11,2%) первичные хромосомные нарушения не были обнаружены. На рисунке 6 представлена частота встречаемости первичных хромосомных аномалий при ММ.

Рисунок 6 - Частота встречаемости первичных хромосомных нарушений у больных ММ

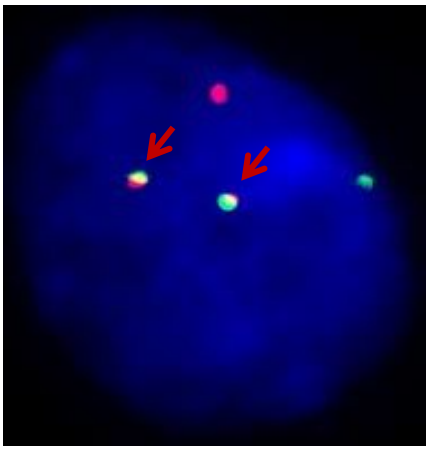
3.1.1 Транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32

Частота встречаемости отдельных t(14q32)/*IGH* составила: t(11;14)(q13;q32) – 16,4% (22 больных), t(4;14)(p16;q32) – 12,7% (17 больных), t(14;16)(q32;q23) – 3,7% (5 больных), t(14;20)(q32;q12) – 2,2% (3 больных), t(6;14)(p21;q32) выявлена у одного больного (0,7%). Хромосомный партнер не установлен в 6,8% (9 больных).

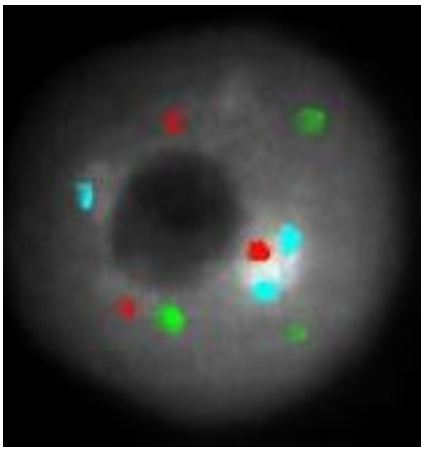
3.1.2 Количественные изменения кариотипа

Наиболее часто встречаемой оказалась трисомия 15 (53,7%). Также часто были обнаружены дополнительные хромосомы 9 (51,5%), 5 (46,3%). Трисомии 8, 14 и 17 были выявлены в 9%, 6,7% и 5,2%, соответственно. Реже выявлялись трисомии 11 (3,7%), 4 (2,2%) и 16 (1,4%). Очень редкими оказались дополнительные хромосомы 20 и 1, которые встречались лишь в 0,7% случаев.

На рисунке 7 представлены результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга.



А)



Б)

Рисунок 7 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга с ДНК-зондами XL t(4;14) Translocation/Dual Fusion Probe (А) и XL 5p15/9q22/15q22 Hyperdiploidy Amplification Probe (Б) (Metasystems)

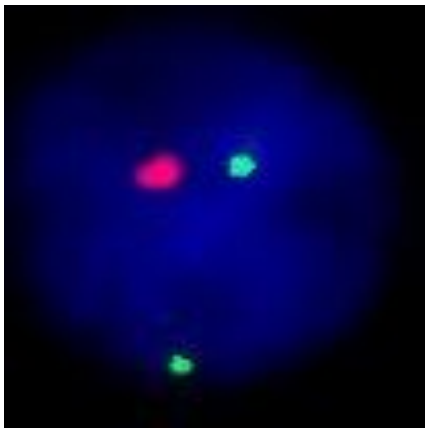
А) Транслокация t(4;14)(q13;q32): красный сигнал от локуса 4p16/*FGFR3* нормальной хромосомы 4, зеленый сигнал от локуса 14q32/*IGH* нормальной хромосомы 14, 2 слитных сигнала от дериватов хромосом 4 и 14 указаны стрелками; увеличение x63;

Б) Трисомии 5, 9, 15: 3 зеленых сигнала от локуса 5p12, 3 голубых сигнала от локуса 9q22/*NR4A3* и 3 красных сигнала от локуса 15q22/*SMAD6*; увеличение x63.

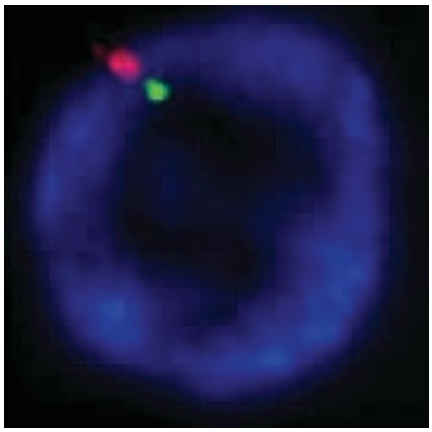
3.2 Вторичные хромосомные нарушения

3.2.1 Делеция 13q14 / моносомия 13

По результатам проведенного исследования общая частота встречаемости del13q14/-13 составила 40,3% (54 пациента из 134). При этом в 3,7% (2/54) случаев была выявлена интерстициальная делеция локуса 13q14, в 96,3% (52/54) – моносомия или полное отсутствие q-плеча хромосомы 13. На рисунке 8 представлены интерстициальная делеция локуса 13q14 (а) и полное отсутствие q-плеча хромосомы 13 (б).



А)



Б)

Рисунок 8 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга с ДНК-зондом XL DLEU/LAMP Deletion Probe (Metasystems)

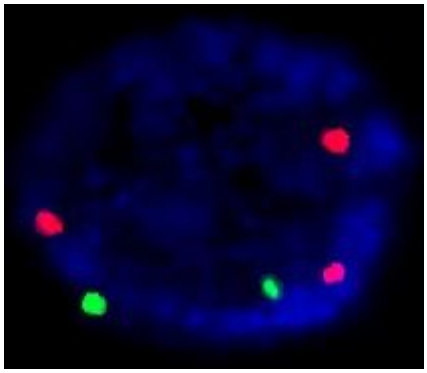
А) Интерстициальная делеция 13q14: отсутствует один красный сигнал от локуса 13q14 и выявлено два зеленых сигнала от локуса 13q34; увеличение x63;

Б) Делеция 13q14/моносомия 13: отсутствуют один красный сигнал от локуса 13q14 и один зеленый сигнал от локуса 13q34; увеличение х63.

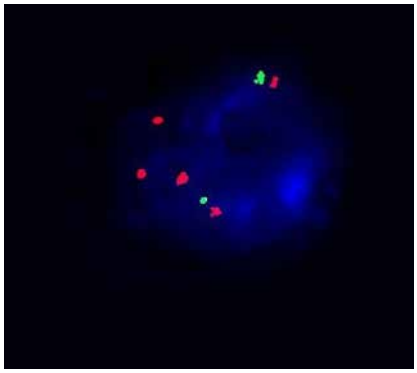
3.2.2 Аномалии хромосомы 1

Amp1q21 обнаружена у 53 больных (39,6%), из них в качестве единственного хромосомного нарушения, выявленного при FISH-исследовании – в 5 случаях. В 32 из 53 случаев (60,4%) выявлена 1 дополнительная копия локуса 1q21, в 21 из 53 (39,6%) – 2 и более дополнительные копии 1q21 (от 2 до 5 дополнительных копий 1q21) (рисунок 9а и 9б).

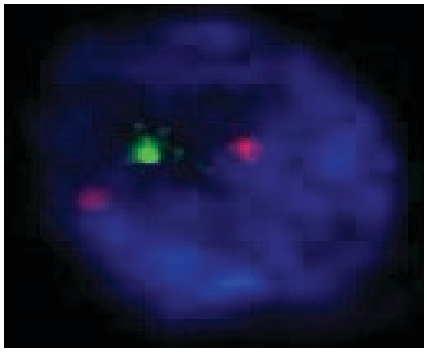
У 3-х пациентов (2,2%) выявлена делеция локуса гена *CDKN2C*/1p32 (рисунок 9в).



А)



Б)



В)

Рисунок 9 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга с ДНК-зондом XL 1p32/1q21 (CDKN2C/CKS1B) (Metasystems)

А) Амплификация локуса 1q21/*CKS1B*: два зеленых сигнала от локуса 1p32 и три красных сигнала от локуса 1q21 (один из них дополнительный); увеличение х63;
Б) Амплификация локуса 1q21/*CKS1B*: два зеленых сигнала от локуса 1p32 и пять красных сигнала от локуса 1q21 (три из них дополнительные); увеличение х63;
В) Делеция локуса 1p32/*CDKN2C*: отсутствует один зеленый сигнал от локуса 1p32 и выявлено два красных сигнала от локуса 1q21; увеличение х63.

3.2.3 Транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24

Транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24 была выявлена у 23 больных (17,2%) (рисунок 10). У 1-ого больного была обнаружена амплификация локуса гена *cMYC*/8q24 – amp(8q24)/*cMYC*.

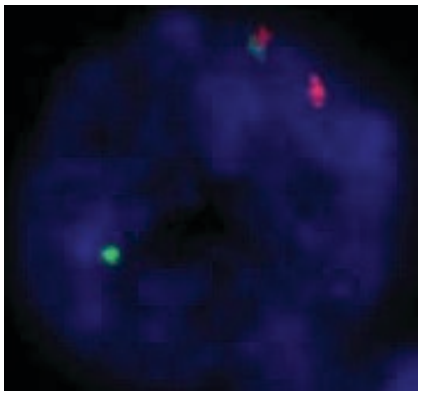


Рисунок 10 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга с ДНК-зондом XL MYC BA (Metasystems)

Транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24: один слитный сигнал от локуса 8q24/*cMYC*, один красный сигнал от центромерной части локуса 8q24/*cMYC* и один зеленый сигнал от теломерной части локуса 8q24/*cMYC*; увеличение х63.

3.2.4 Делеция локуса гена 17p13/*TP53*

Del17p13/*TP53* обнаружена у 17 пациентов (12,7%) (рисунок 11).

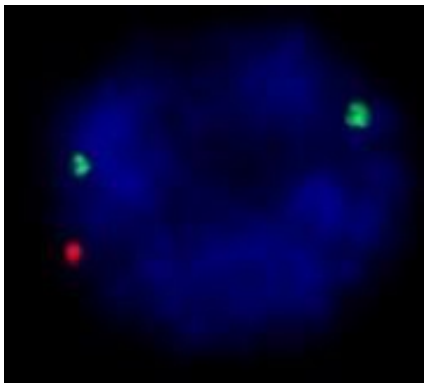


Рисунок 11 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга с ДНК-зондом XL P53 Deletion Probe (Metasystems)

Делеция локуса гена 17p13/*TP53*: два зеленых сигнала от центромеры хромосомы 17 и отсутствует один красный сигнал от локуса del17p13/*TP53*; увеличение x63.

В 30,6% (41/134) случаев вторичные хромосомные аномалии не были выявлены.

В таблице 7 представлена сводная информация о выявленных первичных и вторичных хромосомных аномалиях у больных ММ в дебюте заболевания.

Таблица 7 - Частота выявления хромосомных аномалий у 134 больных ММ в дебюте заболевания

Исследуемые хромосомные аномалии	**Частота хромосомных аномалий у больных ММ**
	Число больных, n (%)
t(14q32)/*IGH* • t(11;14)(q13;q32) • t(4;14)(p16;q32) • t(14;16)(q32;q23) • t(14;20)(q32;q12) • t(6;14)(p21;q32) • t(14q32)/*IGH* с неустановленным хромосомным партнером	42 (31,3) 22 (16,4) 17 (12,7) 5 (3,7) 3 (2,2) 1 (0,7) 9 (6,8)
множественные трисомии	62 (46,3)
t(14q32)/*IGH* + множественные трисомии	15 (11,2)
первичные хромосомные аномалии не выявлены	15 (11,2)
del13q14/-13	54 (40,3)

Исследуемые хромосомные аномалии	Частота хромосомных аномалий у больных ММ
	Число больных, n (%)
amp1q21	53 (39,6)
del1p32/*CDKN2C*	3 (2,2)
del17p13/*TP53*	17 (12,7)
t(8q24)/*cMYC*	23 (17,2)
amp(8q24)/*cMYC*	1 (0,7)
вторичные хромосомные аномалии не выявлены	41 (30,6)

Таким образом, по результатам проведенного анализа среди первичных патогенетических хромосомных аберраций множественные трисомии встречались несколько чаще, чем транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32, при этом у 11,2% пациентов данные хромосомные нарушения сочетались между собой. У 11,2% первичные хромосомные нарушения не были выявлены. Самыми частыми t(14q32)/*IGH* оказались t(11;14)(q13;q32) и t(4;14)(p16;q32), реже встречались t(14;16)(q32;q23) и t(14;20)(q32;q12), лишь у одного больного выявлена t(6;14)(q12;q32).

Среди вторичных хромосомных нарушений наиболее часто встречались del13q14/-13 и amp1q21. Реже выявлялись t(8q24)/*cMYC* и del17p13/*TP53*. Значительно реже по сравнению с другими вторичными хромосомными аномалиями были выявлены del1p32/*CDKN2C* и amp(8q24)/*cMYC*, частота встречаемости которых составила 2,2% и 0,7%, соответственно.

3.3 Связь клинических и биологических параметров с цитогенетическими нарушениями

Согласно международной системе стадирования (ISS) I стадия была диагностирована у 27 больных (20,1%); II – у 38 больных (28,4%); III – у 68 больных (50,8%), у 1-ого (0,7%) пациента не было данных. Повышение активности ЛДГ относительно нормальных значений (более 378 Е/л) отмечалось у 58 (43,3%) больных. После получения собственных результатов

цитогенетического исследования у нас появилась возможность провести стадирование больных согласно системе rISS. В результате сопоставления результатов FISH-исследования и значений ЛДГ согласно системе rISS в сравнении с ISS у больных стала преобладать II стадия заболевания – 77 (57,5%), I и III стадии диагностированы у 16 (11,9%) и 41 (30,6%) больных, соответственно. Таким образом, 27 человек с III стадией согласно ISS были переведены в группу со II стадией по rISS. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Распределение больных ММ согласно системам стадирования ISS и rISS

Стадии	Системы стадирования ММ	
	ISS	rISS
	Число больных, n (%)	Число больных, n (%)
I	27 (20,1)	16 (11,9)
II	38 (28,4)	77 (57,5)
III	68 (50,8)	41 (30,6)

Чтобы охарактеризовать различные цитогенетические группы больных ММ, нами была проанализирована корреляция ряда клинических и лабораторных показателей в каждой группе пациентов с хромосомными аберрациями.

3.3.1 Группа больных с t(11;14)(q13;q32)

Оказалось, что достоверной связи с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно системам стадирования Durie-Salmon, ISS и rISS, значениями ЛДГ, кальция, β2-микроглобулина, гемоглобина и креатинина у больных с и без t(11;14)(q13;q32) выявлено не было. В таблице 9 представлена клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(11;14)(q13;q32) и без неё.

Таблица 9 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(11;14)(q13;q32) и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(11;14)(q13;q32)			
Исследуемые параметры	**t(11;14)+ (выявлена) (n = 22) число больных, (%)**	**t(11;14)- (не выявлена) (n = 112) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,64	1,24 (0,49-3,11)
Мужчины	10 (45,5)	57 (50,9)		
Женщины	12 (54,5)	55 (49,1)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	54 (39-69)	56,5 (27-80)	0,31	
Иммунохимический вариант ММ:			0,086	
IgA	4 (18,2)	21 (18,8)		
IgG	8 (36,4)	62 (55,3)		
IgM	-	1 (0,9)		
СЛЦ	9 (40,9)	25 (22,3)		
Биклональная	-	3 (2,7)		
Несекретирующая	1 (4,5)	-		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,79	
I	1 (4,5)	7 (6,2)		
II	6 (27,3)	35 (31,3)		
III	15 (68,2)	70 (62,5)		
Подстадия B	9 (40,9)	32 (28,6)		
Стадия ММ по ISS:			0,96	
I	4 (18,2)	23 (20,5)		
II	5 (22,7)	33 (29,5)		
III	13 (59,1)	55 (49,1)		
нет данных	-	1 (0,9)		
Стадия ММ по rISS:			0,90	
I	2 (9,1)	14 (12,5)		
II	13 (59,1)	64 (57,1)		
III	7 (31,8)	34 (30,4)		
ЛДГ (Е/л):			0,74	1,17 (0,46-2,93)
норма 0-378	12 (54,5)	56 (50)		
повышена > 378	10 (45,5)	48 (42,9)		
нет данных	-	8 (7,1)		
Кальций (ммоль/л):			0,57	1,35 (0,48-3,85)
≤ 2,75	16 (72,7)	83 (74,1)		
> 2,75	6 (27,3)	23 (20,5)		
нет данных	-	6 (5,4)		
β2-микроглобулин (мг/л):			0,41	1,47 (0,58-3,72)
< 5,5	9 (40,9)	56 (50)		
≥ 5,5	13 (59,1)	55 (49,1)		
нет данных	-	1 (0,9)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(11;14)(q13;q32)			
Исследуемые параметры	**t(11;14)+ (выявлена) (n = 22) число больных, (%)**	**t(11;14)- (не выявлена) (n = 112) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 14 (63,6) 8 (36,4)	 64 (57,1) 48 (42,9)	0,69	1,21 (0,48-3,05)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 13 (59,1) 9 (40,9)	 80 (71,4) 32 (28,6)	0,25	1,73 (0,67-4,45)

3.3.2 Группа больных с t(4;14)(p16;q32)

У пациентов с t(4;14)(p16;q32) чаще диагностировали анемию с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л (70,5% против 41% в группе без t(4;14)(p16;q32) (ОР = 3,44 (1,14-11,11); p = 0,022)). В то же время достоверной корреляции с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно Durie-Salmon, ISS и rISS, значениями ЛДГ, кальция, β2-микроглобулина и креатинина у больных с и без t(4;14)(p16;q32) выявлено не было. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(4;14)(p16;q32) и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(4;14)(p16;q32)			
Исследуемые параметры	**t(4;14)+ (выявлена) (n = 17) число больных, (%)**	**t(4;14)- (не выявлена) (n = 117) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол: Мужчины Женщины	 9 (52,9) 8 (47,1)	 58 (49,6) 59 (50,4)	0,79	0,87 (0,32-2,42)
Медиана возраста, лет (диапазон)	58 (30-76)	56 (27-80)	0,99	
Иммунохимический вариант ММ: IgA IgG IgM	 6 (35,3) 11 (64,7) -	 19 (16,2) 59 (50,4) 1 (0,9)	0,11	

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(4;14)(p16;q32)			
Исследуемые параметры	**t(4;14)+ (выявлена) (n = 17) число больных, (%)**	**t(4;14)- (не выявлена) (n = 117) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
СЛЦ Биклональная Несекретирующая	- - -	34 (29) 3 (2,6) 1 (0,9)		
Стадия ММ по Durie-Salmon: I II III Подстадия B	 - 4 (23,5) 13 (76,5) 4 (23,5)	 8 (6,8) 37 (31,6) 72 (61,6) 37 (31,6)	0,37	
Стадия ММ по ISS: I II III нет данных	 2 (11,8) 6 (35,3) 8 (47) 1 (5,9)	 25 (21,4) 32 (27,3) 60 (51,3) -	0,065	
Стадия ММ по rISS: I II III	 - 10 (58,8) 7 (41,2)	 16 (13,7) 67 (57,3) 34 (29)	0,22	
ЛДГ (Е/л): норма 0-378 повышена > 378 нет данных	 9 (52,9) 7 (41,2) 1 (5,9)	 59 (50,4) 51 (43,6) 7 (6)	0,79	0,87 (0,30-2,49)
Кальций (ммоль/л): ≤ 2,75 > 2,75 нет данных	 11 (64,7) 4 (23,5) 2 (11,8)	 88 (75,2) 25 (21,4) 4 (3,4)	0,69	1,28 (0,38-4,37)
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 нет данных	 8 (47) 8 (47) 1 (5,9)	 57 (48,7) 60 (51,3) -	0,92	0,95 (0,33-2,70)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 5 (29,4) 12 (70,6)	 73 (62,4) 44 (37,6)	**0,022***	**3,44 (1,14-11,11)**
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 13 (76,5) 4 (23,5)	 80 (68,4) 37 (31,6)	0,49	0,67 (0,20-2,18)

3.3.3 Группа больных с t(14;16)(q32;q23)

В таблице 11 представлена клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(14;16)(q32;q23) и без неё. Изучив полученные данные, мы обнаружили, что у больных с t(14;16)(q32;q23) чаще диагностировали III стадию заболевания согласно rISS, чем в группе без данного хромосомного нарушения (80% и 28,7%, соответственно, p = 0,049). Как видно из таблицы 11, значимой корреляции с такими клиническими характеристиками, как возраст, пол, иммунохимический вариант ММ, стадии заболевания согласно Durie-Salmon и ISS, значения ЛДГ, кальция, β2-микроглобулина, гемоглобина и креатинина выявлено не было.

Таблица 11 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(14;16)(q32;q23) и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(14;16)(q32;q23)			
Исследуемые параметры	**t(14;16)+ (выявлена) (n = 5) число больных, (%)**	**t(14;16)- (не выявлена) (n = 129) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,17	4,19 (0,46-38,5)
Мужчины	1 (20)	66 (51,2)		
Женщины	4 (80)	63 (48,8)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	47 (32-66)	56 (27-80)	0,26	
Иммунохимический вариант ММ:			0,89	
IgA	-	25 (19,4)		
IgG	3 (60)	67 (51,9)		
IgM	-	1 (0,8)		
СЛЦ	2 (40)	32 (24,8)		
Биклональная	-	3 (23,3)		
Несекретирующая	-	1 (0,8)		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,34	
I	-	8 (6,2)		
II	2 (40)	39 (30,2)		
III	3 (60)	82 (63,6)		
Подстадия B	1 (20)	40 (31)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(14;16)(q32;q23)			
Исследуемые параметры	**t(14;16)+ (выявлена) (n = 5) число больных, (%)**	**t(14;16)- (не выявлена) (n = 129) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Стадия ММ по ISS:			0,25	
I	-	27 (20,9)		
II	1 (20)	37 (28,7)		
III	4 (80)	64 (49,6)		
нет данных	-	1 (0,8)		
Стадия ММ по rISS:			**0,049***	
I	-	16 (12,4)		
II	1 (20)	76 (58,9)		
III	4 (80)	37 (28,7)		
ЛДГ (Е/л):			0,13	4,80 (0,52- 44,2)
норма 0-378	1 (20)	67 (51,9)		
повышена > 378	4 (80)	54 (41,9)		
нет данных	-	8 (6,2)		
Кальций (ммоль/л):			0,89	0,85 (0,09-7,89)
≤ 2,75	4 (80)	95 (73,6)		
> 2,75	1 (20)	28 (21,7)		
нет данных	-	6 (4,7)		
β2-микроглобулин (мг/л):			0,19	4,00 (0,44-36,78)
< 5,5	1 (20)	64 (49,6)		
≥ 5,5	4 (80)	64 (49,6)		
нет данных	-	1 (0,8)		
Гемоглобин (г/л):			0,83	1,23 (0,19-7,58)
≥ 100	3 (60)	75 (58,1)		
< 100	2 (40)	54 (41,9)		
Креатинин (мкмоль/л):			0,60	0,56 (0,06-5,14)
≤ 177	4 (80)	89 (69)		
> 177	1 (20)	40 (31)		

3.3.4 Группа больных с t(14;20)(q32;q12)

В зависимости от наличия или отсутствия t(14;20)(q32;q12) в клетках костного мозга достоверной корреляции с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно различным системам стадирования (Durie-Salmon, ISS и rISS), значениями ЛДГ, кальция, β2-микроглобулина, гемоглобина и креатинина выявлено не было. Однако стоит отметить, что группа больных с t(14;20)(q32;q12) в нашей работе малочисленна

(n = 3). В таблице 12 представлена клиническая и лабораторная характеристика групп больных с и без t(14;20)(q32;q12).

Таблица 12 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(14;20)(q32;q12) и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(14;20)(q32;q12)			
Исследуемые параметры	**t(14;20)+ (выявлена) (n = 3) число больных, (%)**	**t(14;20)- (не выявлена) (n = 131) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,079	1,05 (0,99-1,10)
Мужчины	-	67 (51,1)		
Женщины	3 (100)	64 (48,9)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	53 (50-67)	56 (27-80)	0,97	
Иммунохимический вариант ММ:			0,93	
IgA	1 (33,3)	24 (18,3)		
IgG	2 (66,7)	68 (51,9)		
IgM	-	1 (0,8)		
СЛЦ	-	34 (25,9)		
Биклональная	-	3 (2,3)		
Несекретирующая	-	1 (0,8)		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,97	
I	-	8 (6,1)		
II	1 (33,3)	40 (30,5)		
III	2 (66,7)	83 (63,4)		
Подстадия B	1 (33,3)	40 (30,5)		
Стадия ММ по ISS:			0,79	
I	1 (33,3)	26 (19,8)		
II	-	38 (29)		
III	2 (66,7)	66 (50,4)		
нет данных	-	1 (0,8)		
Стадия ММ по rISS:			0,37	
I	-	16 (12,2)		
II	1 (33,3)	76 (58)		
III	2 (66,7)	39 (29,8)		
ЛДГ (Е/л):			0,49	2,32 (0,20-26,21)
норма 0-378	1 (33,3)	67 (51,1)		
повышена > 378	2 (66,7)	56 (42,8)		
нет данных	-	8 (6,1)		
Кальций (ммоль/л):			0,34	0,97 (0,94-1,00)
≤ 2,75	3 (100)	96 (73,3)		
> 2,75	-	29 (22,1)		
нет данных	-	6 (4,6)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(14;20)(q32;q12)			
Исследуемые параметры	**t(14;20)+ (выявлена) (n = 3) число больных, (%)**	**t(14;20)- (не выявлена) (n = 131) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 Нет данных	 1 (33,3) 2 (66,7) -	 64 (48,8) 66 (50,4) 1 (0,8)	0,59	1,94 (0,17-21,92)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 1 (33,3) 2 (66,7)	 77 (58,8) 54 (41,2)	0,44	0,39 (0,04-4,49)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 2 (66,7) 1 (33,3)	 91 (69,5) 40 (30,5)	0,92	1,14 (0,10-12,91)

3.3.5 Группа больных с множественными трисомиями 5,9,15

Достоверной корреляции с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно системам Durie-Salmon, ISS и rISS, значениями ЛДГ, кальция, β2-микроглобулина, гемоглобина и креатинина в группах больных с и без множественными трисомиями выявлено не было (таблица 13).

Таблица 13 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с множественными трисомиями 5,9,15 и без них

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия множественных трисомий 5,9,15			
Исследуемые параметры	**гипердиплоидия+ (выявлена) (n = 77) число больных, (%)**	**гипердиплоидия- (не выявлена) (n = 57) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол: Мужчины Женщины	 42 (54,5) 35 (45,5)	 25 (43,9) 32 (56,1)	0,22	0,65 (0,33-1,29)
Медиана возраста, лет (диапазон)	57 (32-80)	55 (27-76)	0,21	
Иммунохимический вариант ММ: IgA	 16 (20,8)	 9 (15,8)	0,34	

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия множественных трисомий 5,9,15			
Исследуемые параметры	**гипердиплоидия+ (выявлена) (n = 77) число больных, (%)**	**гипердиплоидия- (не выявлена) (n = 57) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
IgG IgM СЛЦ Биклональная Несекретирующая	40 (51,9) 1 (1,3) 16(20,8) 3 (3,9) 1 (1,3)	30 (52,6) - 18 (31,6) - -		
Стадия ММ по Durie-Salmon: I II III Подстадия B	 5 (6,5) 23 (29,9) 49 (63,6) 25 (32,5)	 3 (5,3) 18 (31,6) 36 (63,1) 16 (28,1)	0,92	
Стадия ММ по ISS: I II III нет данных	 12 (15,6) 23 (29,9) 41 (53,2) 1 (1,3)	 15 (26,3) 15 (26,3) 27 (47,4) -	0,39	
Стадия ММ по rISS: I II III	 7 (9,1) 48 (62,3) 22 (28,6)	 9 (15,8) 29 (50,9) 19 (33,3)	0,33	
ЛДГ (Е/л): норма 0-378 повышена > 378 нет данных	 40 (51,9) 32 (41,6) 5 (6,5)	 28 (49,1) 26 (45,6) 3 (5,3)	0,54	0,80 (0,39-1,62)
Кальций (ммоль/л): ≤ 2,75 > 2,75 нет данных	 57 (74) 17 (22,1) 3 (3,9)	 42 (73,7) 12 (21) 3 (5,3)	0,92	1,04 (0,45-2,42)
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 нет данных	 35 (45,5) 41 (53,2) 1 (1,3)	 30 (52,6) 27 (47,4) -	0,45	1,31 (0,65-2,59)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 47 (61) 30 (39)	 31 (54,4) 26 (45,6)	0,60	1,20 (0,61-2,39)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 52 (67,5) 25 (32,5)	 41 (71,9) 16 (28,1)	0,59	1,23 (0,58-2,61)

3.3.6 Группа больных с del13q14/-13

Достоверной связи с исследуемыми клинико-лабораторными показателями в зависимости от наличия del13q14/-13 не было выявлено (таблица 14).

Таблица 14 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с del13q14/-13 и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия del13q14/-13			
Исследуемые параметры	**del13q14+ (выявлена) (n = 54) число больных, (%)**	**del13q14- (не выявлена) (n = 80) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,16	1,65 (0,82-3,31)
Мужчины	23 (42,6)	44 (55)		
Женщины	31 (57,4)	36 (45)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	56 (27-76)	56 (34-80)	0,39	
Иммунохимический вариант ММ:			0,13	
IgA	8 (14,8)	17 (21,2)		
IgG	26 (48,1)	44 (55)		
IgM	-	1 (1,3)		
СЛЦ	19 (35,2)	15 (18,8)		
Биклональная	-	3 (3,7)		
Несекретирующая	1 (1,9)	-		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,99	
I	3 (5,6)	5 (6,2)		
II	16 (29,6)	25 (31,3)		
III	35 (64,8)	50 (62,5)		
Подстадия B	17 (31,5)	24 (30)		
Стадия ММ по ISS:			0,78	
I	10 (18,5)	17 (21,2)		
II	18 (33,3)	20 (25)		
III	26 (48,2)	42 (52,5)		
нет данных	-	1 (1,3)		
Стадия ММ по rISS:				
I	5 (9,3)	11 (13,8)	0,73	
II	32 (59,2)	45 (56,2)		
III	17 (31,5)	24 (30)		
ЛДГ (Е/л):			0,69	1,15 (0,56-2,36)
норма 0-378	26 (48,1)	42 (52,5)		
повышена > 378	23 (42,6)	35 (43,8)		
нет данных	5 (9,3)	3 (3,7)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия del13q14/-13			
Исследуемые параметры	**del13q14+ (выявлена) (n = 54) число больных, (%)**	**del13q14- (не выявлена) (n = 80) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Кальций (ммоль/л): ≤ 2,75 > 2,75 нет данных	 42 (77,7) 7 (13) 5 (9,3)	 57 (71,2) 22 (27,5) 1 (1,3)	0,08	0,43 (0,17-1,10)
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 нет данных	 28 (51,9) 26 (48,1) -	 37 (46,2) 42 (52,5) 1 (1,3)	0,57	0,82 (0,41-1,64)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 30 (55,6) 24 (44,4)	 48 (60) 32 (40)	0,95	1,02 (0,51-2,05)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 37 (68,5) 17 (31,5)	 56 (70) 24 (30)	0,86	1,07 (0,51-2,26)

3.3.7 Группа больных с del17p13/*TP53*

У пациентов с del17p13/*TP53* чаще выявляли более высокую активность ЛДГ (70,6% против 39,3% в группе без del17p13/*TP53* (ОР = 4,02 (1,22-13,26); p = 0,016)), а также III стадию согласно системе rISS (52,9% и 27,4%, соответственно, p = 0,053). Достоверной корреляции с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно системам Durie-Salmon и ISS, значениями кальция, β2-микроглобулина, гемоглобина и креатинина у больных с и без del17p13/*TP53* выявлено не было. Полученные результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с del17p13/*TP53* и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия del17p13/*TP53*			
Исследуемые параметры	**del17p13/*TP53*+ (выявлена) (n = 17) число больных, (%)**	**del17p13/*TP53*- (не выявлена) (n = 117) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,069	2,71 (0,89-8,17)
Мужчины	5 (29,4)	62 (53)		
Женщины	12 (70,6)	55 (47)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	56 (32-80)	56 (27-78)	0,94	
Иммунохимический вариант ММ:			0,91	
IgA	2 (11,8)	23 (19,6)		
IgG	10 (58,8)	60 (51,3)		
IgM	-	1 (0,9)		
СЛЦ	5 (29,4)	29 (24,8)		
Биклональная	-	3 (2,5)		
Несекретирующая	-	1 (0,9)		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,46	
I	1 (5,9)	7 (6)		
II	6 (35,3)	35 (29,9)		
III	10 (58,8)	75 (64,1)		
подстадияВ	6 (35,3)	35 (29,9)		
Стадия ММ по ISS:			0,28	
I	1 (5,9)	26 (22,2)		
II	7 (41,2)	31 (26,5)		
III	9 (52,9)	59 (50,4)		
нет данных	-	1 (0,9)		
Стадия ММ по rISS:			**0,053***	
I	-	16 (13,7)		
II	8 (47,1)	69 (58,9)		
III	9 (52,9)	32 (27,4)		
ЛДГ (Е/л):			**0,016***	**4,02 (1,22-13,26)**
норма 0-378	4 (23,5)	64 (54,7)		
повышена > 378	12 (70,6)	46 (39,3)		
нет данных	1 (5,9)	7 (6)		
Кальций (ммоль/л):			0,38	1,67 (0,53-5,26)
≤ 2,75	11 (64,7)	88 (75,2)		
> 2,75	5 (29,4)	24 (20,5)		
нет данных	1 (5,9)	5 (4,3)		
β2-микроглобулин (мг/л):			0,87	1,09 (0,39-3,01)
< 5,5	8 (47,1)	57 (48,7)		
≥ 5,5	9 (52,9)	59 (50,4)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия del17p13/*TP53*			
Исследуемые параметры	**del17p13/*TP53*+ (выявлена) (n = 17) число больных, (%)**	**del17p13/*TP53*- (не выявлена) (n = 117) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
нет данных	-	1 (0,9)		
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 7 (41,2) 10 (58,8)	 71 (60,7) 46 (39,3)	0,081	0,39 (0,14-1,13)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 11 (64,7) 6 (35,3)	 82 (70,1) 35 (29,9)	0,65	1,28 (0,44-3,73)

3.3.8 Группа больных с amp1q21

Группы больных с и без amp1q21 значимо не различались по большинству клинических характеристик (за исключением активности ЛДГ). Так, у пациентов с amp1q21 чаще выявляли повышенние активности ЛДГ (54,7% против 37% в группе без amp1q21 (ОР = 2,27 (1,09-4,72); p = 0,027)). В таблице 16 представлена частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия amp1q21.

Таблица 16 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с amp1q21 и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия amp1q21			
Исследуемые параметры	**amp 1q21 + (n = 53) (выявлена) число больных, (%)**	**amp 1q21 – (n = 81) (не выявлена) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол: Мужчины Женщины	 24 (45,3) 29 (54,7)	 43 (53,1) 38 (46,9)	0,38	1,37 (0,68-2,74)
Медиана возраста, лет (диапазон)	43 (33-78)	57 (27-80)	0,38	
Иммунохимический вариант ММ: IgA IgG IgM	 14 (26,4) 26 (49,1) -	 11 (13,6) 44 (54,3) 1 (1,2)	0,19	

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия amp1q21			
Исследуемые параметры	**amp 1q21 + (n = 53) (выявлена) число больных, (%)**	**amp 1q21 – (n = 81) (не выявлена) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
СЛЦ Биклональная Несекретирующая	12 (22,6) - 1 (1,9)	22 (27,2) 3 (3,7) -		
Стадия ММ по Durie-Salmon: I II III Подстадия B	 3 (5,7) 13 (24,5) 37 (69,8) 16 (30,2)	 5 (6,2) 28 (34,6) 48 (59,2) 25 (30,9)	0,77	
Стадия ММ по ISS: I II III нет данных	 12 (22,6) 15 (28,3) 26 (49,1) -	 15 (18,5) 23 (28,4) 42 (51,9) 1 (1,2)	0,77	
Стадия ММ по rISS: I II III	 6 (11,3) 27 (51) 20 (37,7)	 10 (12,3) 50 (61,7) 21 (26)	0,34	
ЛДГ (Е/л): норма 0-378 повышена > 378 нет данных	 20 (37,7) 29 (54,7) 4 (7,6)	 48 (59,3) 29 (35,8) 4 (4,9)	**0,027***	**2,27 (1,09-4,72)**
Кальций (ммоль/л): ≤ 2,75 > 2,75 нет данных	 40 (75,5) 10 (18,9) 3 (5,6)	 59 (72,8) 19 (23,5) 3 (3,7)	0,57	0,78 (0,33-1,84)
β2-микроглобулин (мг/л): < 5,5 ≥ 5,5 нет данных	 27 (50,9) 26 (49,1) -	 38 (46,9) 42 (51,9) 1 (1,2)	0,69	0,87 (0,44-1,75)
Гемоглобин (г/л): ≥ 100 < 100	 30 (56,6) 23 (43,4)	 48 (59,3) 33 (40,7)	0,79	1,09 (0,55-2,20)
Креатинин (мкмоль/л): ≤ 177 > 177	 37 (69,8) 16 (30,2)	 56 (69,1) 25 (30,9)	0,93	0,97 (0,46-2,06)

3.3.9 Группа больных с t(8q24)/*cMYC*

У пациентов с t(8q24)/*cMYC* чаще отмечали повышенную концентрацию β2-микроглобулина (> 5,5 мг/л) (73,9% против 46,8% в группе без t(8q24)/*cMYC* (ОР = 3,28 (1,20-8,94); p = 0,016)) и диагностировали стадию III согласно системе стадирования ISS (73,9% против 45,9% в группе больных без t(8q24)/*cMYC*, p = 0,045). Достоверной корреляции с возрастом, полом, иммунохимическим вариантом ММ, стадиями заболевания согласно системам стадирования по Durie-Salmon и rISS, значениями ЛДГ, кальция, гемоглобина и креатинина у больных с и без t(8q24)/*cMYC* выявлено не было (таблица 17).

Таблица 17 - Клиническая и лабораторная характеристика групп больных с t(8q24)/*cMYC* и без неё

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(8q24)/*cMYC*			
Исследуемые параметры	**t(8q24)/*cMYC*+ (выявлена) (n = 23) число больных, (%)**	**t(8q24)/*cMYC*- (не выявлена) (n = 111) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Пол:			0,25	1,70 (0,68-4,26)
Мужчины	9 (39,1)	58 (52,3)		
Женщины	14 (60,9)	53 (47,7)		
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (34-75)	57 (27-80)	0,12	
Иммунохимический вариант ММ:			0,066	
IgA	2 (8,7)	23 (20,7)		
IgG	16 (69,6)	54 (48,6)		
IgM	1 (4,3)	-		
СЛЦ	3 (13,1)	31 (27,9)		
Биклональная	1 (4,3)	2 (1,8)		
Несекретирующая	-	1 (1)		
Стадия ММ по Durie-Salmon:			0,25	
I	-	8 (7,2)		
II	5 (21,7)	36 (32,4)		
III	18 (78,3)	67 (60,4)		
Подстадия B	9 (39,1)	32 (28,8)		

	Частота клинико-лабораторных изменений у больных ММ в зависимости от наличия t(8q24)/*cMYC*			
Исследуемые параметры	**t(8q24)/*cMYC*+ (выявлена) (n = 23) число больных, (%)**	**t(8q24)/*cMYC*- (не выявлена) (n = 111) число больных, (%)**	**p**	**ОР [95% ДИ]**
Стадия ММ по ISS:			**0,045***	
I	2 (8,7)	25 (22,5)		
II	4 (17,4)	34 (30,6)		
III	17 (73,9)	51 (45,9)		
нет данных	-	1 (1)		
Стадия ММ по rISS:			0,11	
I	1 (4,3)	15 (13,5)		
II	10 (43,5)	67 (60,4)		
III	12 (52,2)	29 (26,1)		
ЛДГ (Е/л):			0,30	1,61 (0,65-4,01)
норма 0-378	10 (43,5)	58 (52,3)		
повышена > 378	13 (56,5)	45 (40,5)		
нет данных	-	8 (7,2)		
Кальций (ммоль/л):			0,57	1,35 (0,48-3,85)
≤ 2,75	16 (69,6)	83 (74,8)		
> 2,75	6 (26,1)	23 (20,7)		
нет данных	1 (4,3)	5 (4,5)		
β2-микроглобулин (мг/л):			**0,016***	**3,28 (1,20-8,94)**
< 5,5	6 (26,1)	59 (53,1)		
≥ 5,5	17 (73,9)	51 (45,9)		
нет данных	-	1 (1)		
Гемоглобин (г/л):			0,43	0,69 (0,28-1,72)
≥ 100	13 (56,5)	65 (58,6)		
< 100	10 (43,5)	46 (41,4)		
Креатинин (мкмоль/л):			0,33	1,59 (0,62-4,03)
≤ 177	14 (60,9)	79 (71,2)		
> 177	9 (39,1)	32 (28,8)		

Таким образом, у пациентов с t(4;14)(p16;q32) чаще диагностировали анемию с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, а в группах больных с amp1q21 и del17p13/*TP53* – выявляли более высокую активность ЛДГ.

У больных с t(8q24)/*cMYC* достоверно чаще отмечали повышение концентрации β2-микроглобулина (> 5,5 мг/л) и, соответственно, была установлена стадия III согласно системе ISS.

В свою очередь, у больных с t(14;16)(q32;q23) и del17p13/*TP53* достоверно чаще диагностировали стадию III согласно системе стадирования rISS.

Достоверной корреляции с иммунохимическим вариантом ММ, системой стадирования по Durie-Salmon, а также значениями Са и креатинина не было выявлено ни в одной из исследуемых групп больных с цитогенетическими нарушениями.

Анализ клинических и лабораторных характеристик в группах больных с t(6;14)(p21;q32) (n = 1), del1p32/*CDKN2C* (n = 3), amp(8q24)/*cMYC* (n = 1) и без данных хромосомных аномалий не проводился в связи с малым количеством больных с выявленными аберрациями.

3.4 Сочетание первичных и вторичных хромосомных аномалий

В результате анализа взаимосвязи между наличием первичных и вторичных хромосомных аномалий нами выявлена корреляция между t(4;14) и amp1q21, а также t(4;14) и del13q14/-13. Amp1q21 достоверно чаще встречалась в группе с t(4;14), чем при её отсутствии (70,6% и 35%, соответственно (ОР = 4,45 (1,47-13,51); p = 0,005)). Из 17 больных с t(4;14) у 12 – была выявлена amp1q21 (70,6%). Del13q14/-13 также достоверно чаще встречалась у больных с t(4;14), чем при её отсутствии (76,5% и 35%, соответственно (ОР = 6,02 (1,85-19,67); p = 0,001)). Из 17 больных с t(4;14) у 13 пациентов была выявлена del13q14/-13 (76,5%).

В то же время amp1q21 достоверно чаще обнаруживалась у больных без t(11;14). Так, amp1q21 присутствовала только у 4 (18,2%) больных из всей группы с t(11;14) (n = 22) (ОР = 0,29 (0,09-0,89); p = 0,025).

Del13q14/-13 достоверно чаще встречалась в группе без гипердиплоидии, чем при её присутствии. Del13q14/-13 выявлена только у 21 (27,3%) больного из 77 с выявленной гипердиплоидией (ОР = 0,27 (0,13- 0,56); p = 0,0004).

Из-за малого количества больных с t(14;20) (n = 3) не представляется возможным четко судить о её сочетании с другими хромосомными аберрациями, однако стоит отметить, что во всех трех случаях с транслокацией t(14;20) были выявлены amp1q21 и del17p13/*TP53*.

Del1p32/*CDKN2C*, amp(8q24)/*cMYC*, а также t(6;14) из-за малого количества больных в группах с данными хромосомными аномалиями в статистический анализ не включались. Частота сочетания первичных и вторичных хромосомных аномалий представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Частота сочетания первичных и вторичных хромосомных аномалий

Первичные хромосомные аномалии	**Частота сочетания первичных и вторичных хромосомных аномалий; ОР (95% ДИ)**			
	del13q14/-13 (n = 54)	**del17p13/*TP53* (n = 17)**	**amp1q21 (n = 53)**	**t(8q24)/ *cMYC* (n = 23)**
t(11;14) (n = 22)	40,9% (9/22) ОР = 1,03 (0,41-2,61); p = 0,95	4,5% (1/22) ОР = 0,29 (0,04-2,28); p = 0,21	**18,2% (4/22) ОР = 0,29 (0,09-0,89); p = 0,025**	18,2% (4/22) ОР = 1,09 (0,33-3,58); p = 0,89
t(4;14) (n = 17)	**76,5% (13/17) ОР = 6,02 (1,85-19,67); p = 0,001**	17,6% (3/17) ОР = 1,58 (0,41-6,18); p = 0,51	**70,6% (12/17) ОР = 4,45 (1,47-13,51); p = 0,005**	5,9% (1/17) ОР = 0,27 (0,03-2,15); p = 0,19
t(14;16) (n = 5)	60% (3/5) ОР = 2,29 (0,37-14,21); p = 0,36	20% (1/5) ОР = 1,77 (0,19-16,81); p = 0,62	60% (3/5) OR = 2,37 (0,38-14,68); p = 0,34	20% (1/5) ОР = 1,22 (0,13-11,41); p = 0,86
t(14;20) (n = 3)	66,7% (2/3) ОР = 3,03 (0,27-34,37); p = 0,35	**66,7% (2/3) ОР = 15,47 (1,32-181,02); p = 0,005**	**100% (3/3) ОР = 1,06 (0,99-1,13); p= 0,031**	33,3% (1/3) ОР = 2,48 (0,22-28,53); p = 0,45
множественные трисомии (n = 77)	**27,3% (21/77) ОР = 0,27 (0,13-0,56); p = 0,0004**	10,4% (8/77) ОР = 0,62 (0,22-1,72); p = 0,35	33,8% (26/77) ОР = 0,57 (0,28-1,14); p = 0,11	20,8% (16/77) ОР = 1,87 (0,71-4,91); p = 0,19

Таким образом, при анализе сочетания первичных и вторичных хромосомных нарушений в дебюте ММ показано, что вторичная аберрация del13q14/-13 достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечена в сочетании с t(4;14)(p16;q32) и реже – в группе больных с множественными трисомиями. Вторичная аберрация amp1q21 достоверно ($p < 0,05$) чаще обнаружена одновременно с t(4;14)(p16;q32) и реже – с t(11;14)(q13;q32).

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА НА ИНДУКЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИМИ КУРСАМИ БОЛЬНЫХ ММ В РАЗЛИЧНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ

В ходе нашего исследования мы проанализировали эффективность индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами у больных в разных цитогенетических группах.

Оценка первичного противоопухолевого ответа проводилась у 127 больных из 134 (94,8%), так как трое больных (2,2%) с вялотекущей миеломой не получали лечение и находились под наблюдением на момент окончания исследования. Четверо больных погибли на индукционном этапе.

В таблице 19 указаны результаты индукционной терапии в зависимости от выявленных хромосомных аберраций, а на рисунке 12 – их графическое отображение.

Таблица 19 - Результаты индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами пациентов с ММ в зависимости от выявленных хромосомных аберраций

Наличие хромосомной аберрации	**Частота достижения противоопухолевого ответа**				
	ОО (ПР+ ОХЧР+ ЧР)	**ПР**	**ОХЧР**	**ЧР**	**Резистентность**
t(11;14) (n = 21)	57,1% (12/21)	14,3% (3/21)	28,6% (6/21)	14,3% (3/21)	42,9% (9/21)
t(4;14) (n = 16)	93,8% (15/16)	18,8% (3/16)	50% (8/16)	25% (4/16)	6,3% (1/16)
t(14;16) (n = 5)	80% (4/5)	0% (0/5)	20% (1/5)	60% (3/5)	20% (1/5)
t(14;20) (n = 3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	100% (3/3)
множественные трисомии (n = 73)	78,1% (57/73)	17,8% (13/73)	24,7% (18/73)	35,6% (26/73)	21,9% (16/73)

Наличие хромосомной аберрации	Частота достижения противоопухолевого ответа				
	ОО (ПР+ ОХЧР+ ЧР)	ПР	ОХЧР	ЧР	Резистентность
del13q14/-13 (n = 51)	86,3% (44/51)	13,7% (7/51)	43,1% (22/51)	29,4% (15/51)	13,7% (7/51)
del17p13/*TP53* (n = 17)	58,8% (10/17)	5,9% (1/17)	23,5% (4/17)	29,4% (5/17)	41,2% (7/17)
amp1q21 (n = 51)	88,2% (45/51)	11,8% (6/51)	39,2% (20/51)	37,3% (19/51)	11,8% (6/51)
t(8q24)/*cMYC* (n = 22)	40,9% (9/22)	0% (0/22)	13,6% (3/22)	27,3% (6/22)	59,1% (13/22)
del1p32 (n = 3)	66,7% (2/3)	33,3% (1/3)	0% (0/3)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)

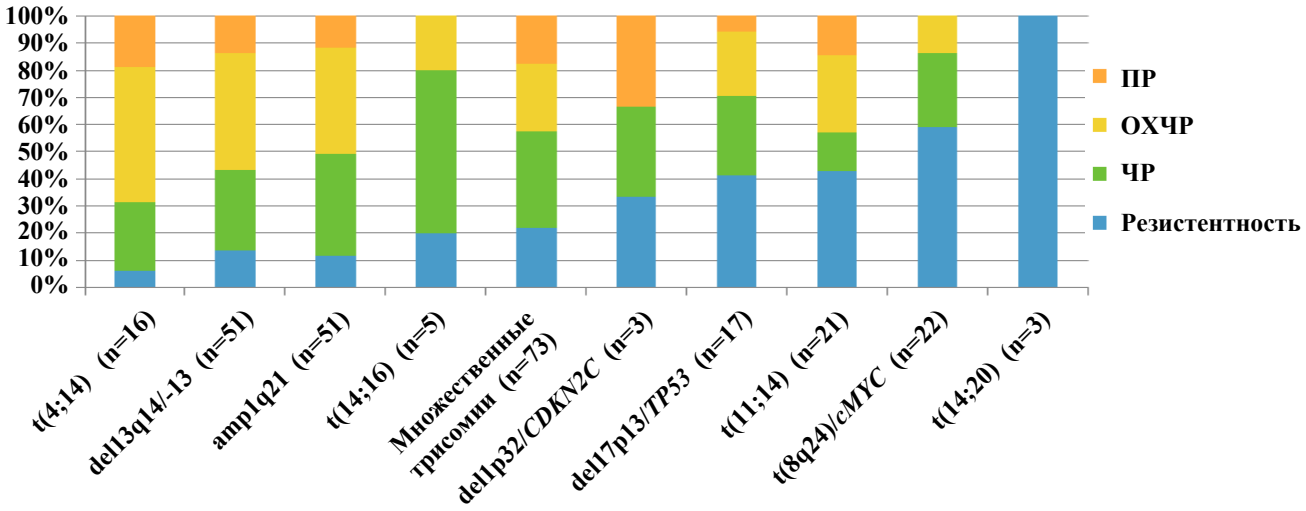


Рисунок 12 - Результаты индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами пациентов с ММ в зависимости от выявленных хромосомных аберраций

Анализируя данные, приведенные в таблице 19 и на рисунке 12, обращает на себя внимание, что после индукционной терапии бортезомиб-содержащими схемами частота общих ответов (ОО) в группах больных с t(4;14), amp1q21, del13q14/-13, гипердиплоидией была наиболее высокой среди всех исследуемых групп больных с хромосомными аномалиями и составила 93,7%, 88,2%, 86,3%, 78,1%, соответственно. В группах больных с del17p13/*TP53* и t(11;14) частота ОО

была значительно ниже (58,8% и 57,1%, соответственно). У больных с t(14;16) и t(8q24)/*cMYC* частота ОО составила 80% и 40,9%, соответственно, однако ПР в данных группах не были достигнуты. Несмотря на малочисленную группу с t(14;20), всего трое пациентов, у всех отмечалась резистентность к бортезомиб-содержащим курсам (ОО не достигнут). Т(6;14) выявлена лишь у одного пациента и ответ в данной группе оценивать некорректно, однако у данного пациента констатирована ОХЧР.

В группах больных с t(4;14), гипердиплоидией и t(11;14) ПР была достигнута в 18,8%, 17,8% и 14,3%, соответственно. В группах больных с del13q14/-13 и amp1q21 ПР отмечались реже (в 13,7% и 11,8%, соответственно). Самое редкое достижение ПР отмечалось в группе больных с del17p13/*TP53* и составило всего 5,9%. У больных с выявленными t(14;16), t(14;20) и t(8q24)/*cMYC* ни в одном случае не была достигнута ПР.

Наиболее часто ОХЧР была диагностирована в группах больных с такими хромосомными аномалиями, как t(4;14), del13q14/-13, amp1q21 и составила 50%, 43,1% и 39,2%. В группах больных с t(11;14), гипердиплоидией, t(14;16) и del17p13/*TP53* ОХЧР была диагностирована в 28,6%, 24,7%, 20% и 23,5% случаев, соответственно. Самая низкая частота ОХЧР была документирована в группе больных с t(8q24)/*cMYC* и составила лишь 13,6%.

В группах больных с amp1q21, множественными трисомиями, del13q14/-13, del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и t(4;14) частота достижения ЧР была практически одинаковой 37,3%, 35,6%, 29,4%, 29,4%, 27,3% и 25%, соответственно. В то же время в группе больных с t(11;14) ЧР была достигнута лишь в 14,3% случаев. Также стоит отметить, что в немногочисленной группе больных с выявленной t(14;16) (n = 5) ЧР была диагностирована в 60% случаев.

В малочисленной группе больных с del1p32 ОО был достигнут в 66,7% случаев (2/3), частота достижения ПР, ОХЧР и резистентности к терапии бортезомибом оказалась одинаковой и составила 33,3%.

Проведенный статистический анализ относительных рисков показал, что наличие t(11;14), del17p13/*TP53* и t(8q24)/*cMYC* ассоциировано с высоким риском

развития резистентности к бортезомиб-содержащей терапии. Полученные результаты представлены в таблице 20 и рисунке 13.

Таблица 20 - Риск развития резистентности к терапии бортезомиб-содержащими курсами в зависимости от выявленных хромосомных аномалий

Наличие хромосомной аномалии	ОР (95% ДИ)	p - значение
t(4;14)	0,20 (0,02-1,67)	0,09
del13q14/-13	0,40 (0,15-1,00)	0,05
amp1q21	0,31 (0,11-0,83)	0,02
t(14;16)	0,83 (0,09-10,00)	0,88
множественные трисомии	0,91 (0,38-2,00)	0,77
del17p13/*TP53*	2,50 (0,96-10,00)	**0,05**
t(11;14)	3,33 (1,25-10,00)	**0,02**
t(8q24)/*cMYC*	10,00 (3,33-10,00)	**<.0001**

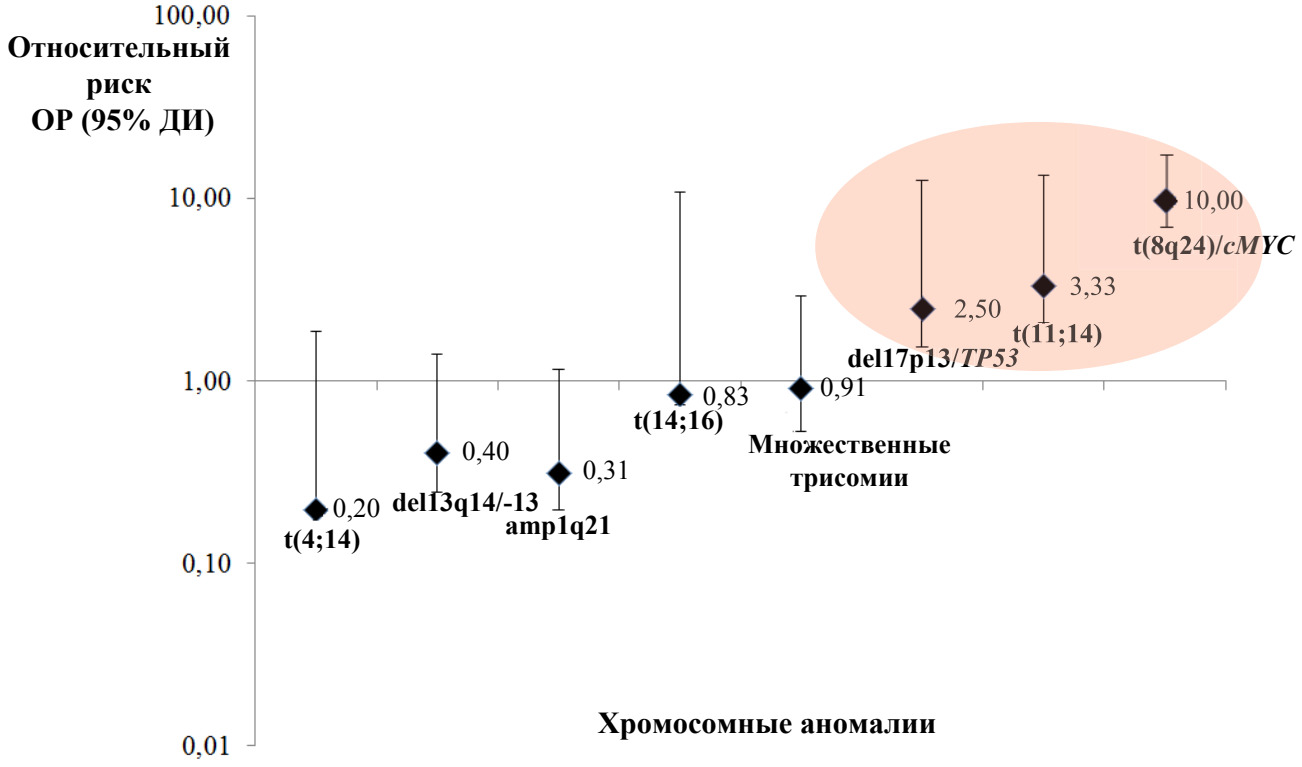


Рисунок 13 - Риск возникновения резистентности к бортезомиб-содержащей терапии в зависимости от выявленных хромосомных аномалий

Итак, суммируя данные, полученные при сравнении результатов индукционной терапии в зависимости от исследуемых хромосомных аномалий, можно заключить следующее: наличие резистентности к терапии бортезомиб-содержащими схемами ассоциировано с наличием t(8q24)/*cMYC*, t(11;14) и del17p13/*TP53*. Так, риск развития резистентности в 10 раз выше при наличии t(8q24)/*cMYC* ($p < .0001$). Несмотря на малочисленную группу с t(14;20), всего трое пациентов, у всех отмечалась резистентность к бортезомиб-содержащим курсам (ОО не достигнут).

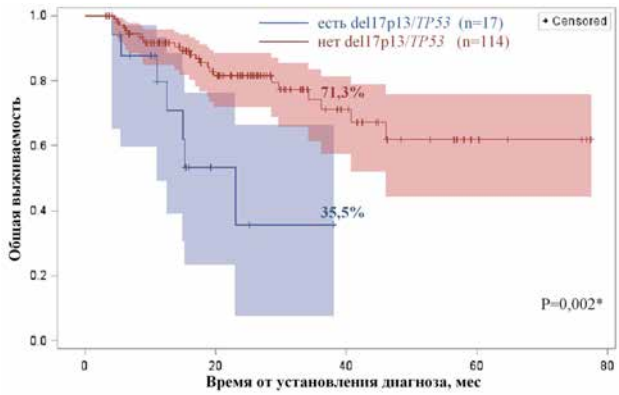
ГЛАВА 5 АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

Нами проведено сопоставление показателей ОВ больных ММ в зависимости от наличия или отсутствия первичных хромосомных аномалий, таких как транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 и множественные трисомии (гипердиплоидия), а также вторичных хромосомных аберраций – t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53*, del13q14/-13 и amp1q21. Из-за малого количества оценка ОВ не выполнялась у больных с t(14;20)(q32;q12) (n = 3), t(6;14)(p21;q32) (n = 1), del1p32 (n = 3) и amp(8q24)/*cMYC* (n = 1).

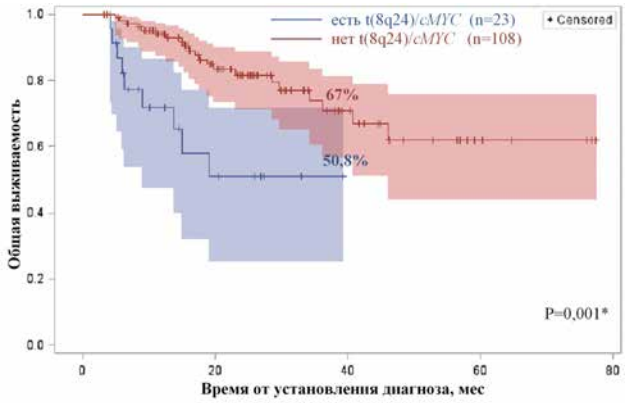
Как представлено на рисунке 14, статистически значимые различия показателей ОВ нами были получены в группах пациентов с del17p13/*TP53* (p = 0,002) и t(8q24)/*cMYC* (p = 0,001).

3-х летняя ОВ больных с del17p13/*TP53* достоверно ниже, чем у больных без неё – 35,5% и 71,3%, соответственно (p = 0,002). Медиана выживаемости для больных с del17p13/*TP53* составила 15 месяцев (рисунок 14а).

3-х летняя ОВ в группе больных с t(8q24)/*cMYC* в сравнении с группой без данного хромосомного нарушения составила 50,8% и 67%, соответственно (p = 0,001) (рисунок 14б).



А)



Б)

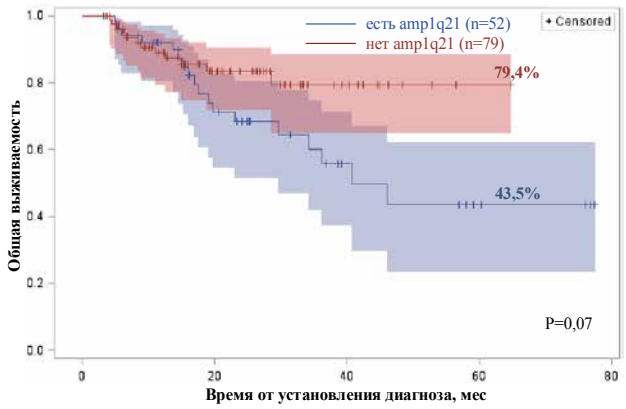
Рисунок 14 - ОВ больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) del17p13/*TP53*

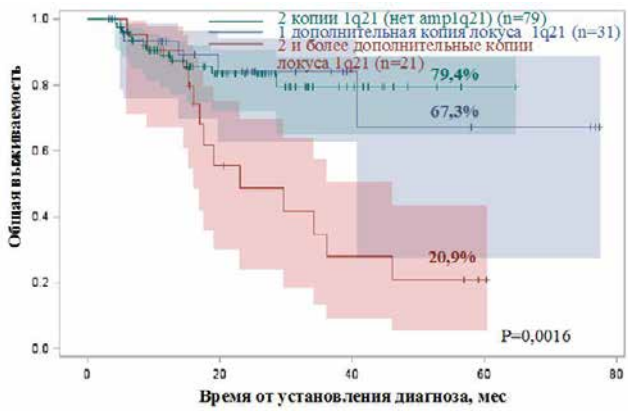
Б) t(8q24)/*cMYC*

5-летняя ОВ больных с выявленной amp1q21 почти в два раза ниже, чем у больных без неё – 43,5% и 79,4%, соответственно (p = 0,07) (рисунок 15а).

Полученные результаты оказались близки к достоверным, в связи с чем мы сравнили показатели ОВ в зависимости не только от наличия amp1q21, но и от количества дополнительных копий локуса 1q21. Сопоставление показателей ОВ больных выявило достоверно неблагоприятное влияние числа дополнительных копий. Так, 5-летняя ОВ в группе больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями составила 79,4%, 67,3%, 20,9%, соответственно (p = 0,0016). Таким образом, одна дополнительная копия 1q21 достоверно не оказывает влияния на выживаемость, в то время как у больных с количеством копий 1q21 двух и более показатели статистически значимо ниже, в сравнении с группами без amp1q21 и с одной дополнительной копией 1q21 (рисунок 15б).



А)



Б)

Рисунок 15 - ОВ больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) amp1q21

Б) количество копий локуса 1q21

Стоит отметить, что на этапе предварительной оценки полученных результатов при медиане наблюдения за больными 17 месяцев, 2-х летняя ОВ больных в группе с t(11;14)(q13;q32) оказалась статистически значимо ниже, чем в группе без неё – 69% и 82% (p = 0,03) [1]. Однако при медиане наблюдения 20 месяцев данные по ОВ не показали достоверных различий: 3-х летняя ОВ составила 73,9% в группе больных с t(11;14)(q13;q32) и 63,7% в группе без неё (p = 0,39) (рисунок 16а).

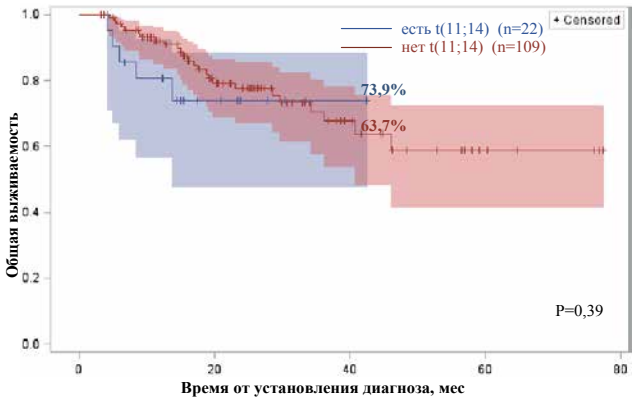
В зависимости от наличия или отсутствия других первичных и вторичных хромосомных аномалий, таких как гипердиплоидия, t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), а также del13q14/-13 статистически значимых различий не выявлено.

Так, 6-летняя ОВ больных с t(4;14)(p16;q32) составила 56,3% против 58,2% в группе без неё (p = 0,99) (рисунок 16б).

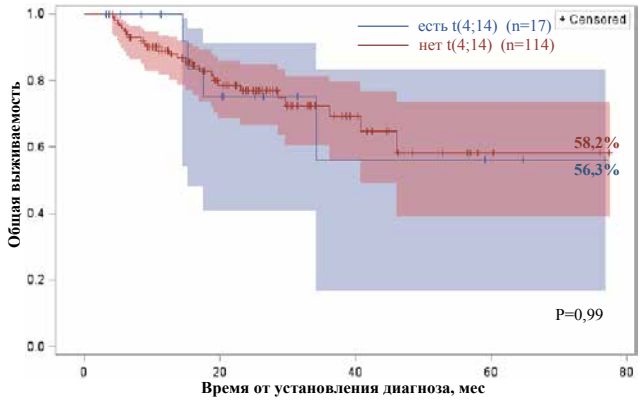
Показатели 3-х летней ОВ больных с t(14;16)(q32;q23) составили 80% против 67% у больных без неё, соответственно (p = 0,29) (рисунок 16в).

У больных с гипердиплоидией 6-летняя ОВ составила 67,2%, без гипердиплоидии – 49,4% (p = 0,11) (рисунок 16г).

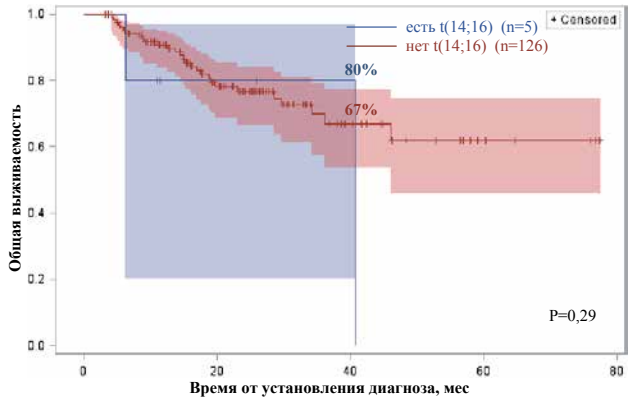
В группе больных с del13q14/-13 6-летняя ОВ составила 55,4% в сравнении с группой больных без данного хромосомного нарушения – 61,3% (p = 0,81) (рисунок 16д).



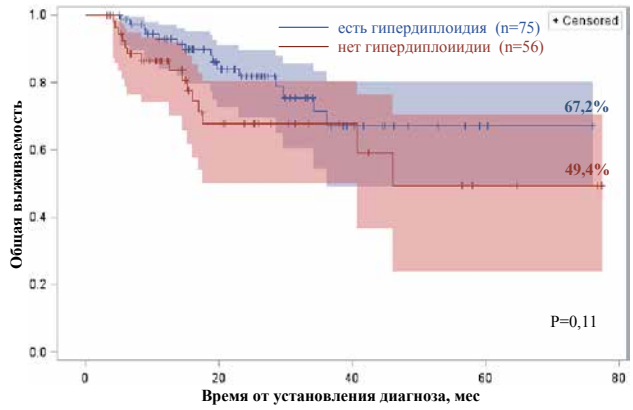
А)



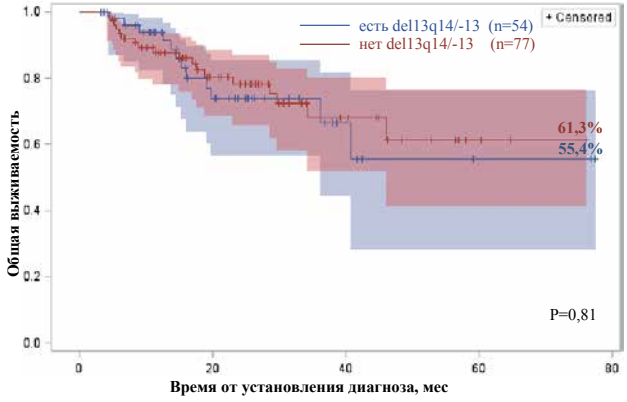
Б)



В)



Г)



Д)

Рисунок 16 - ОВ больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) t(11;14)(q13;q32)

Б) t(4;14)(p16;q32)

В) t(14;16)(q32;q23)

Г) гипердиплоидия

Д) del13q14/-13

Учитывая возможное благоприятное влияние ауто-ТГСК на течение заболевания, мы проанализировали ОВ, исключив влияние ауто-ТГСК, то есть дату выполнения ауто-ТГСК считали цензурированным событием. При анализе ОВ было показано, что неблагоприятное влияние del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC*, двух и более дополнительных копий локуса 1q21 сохраняется. Так, 3-х летняя ОВ больных с del17p13/*TP53* достоверно ниже, чем в группе без del17p13/*TP53*

(0% против 73%, p = 0,0012). 3-х летняя ОВ больных с t(8q24)/*cMYC* достоверно ниже, чем без неё (40% против 50%, p = 0,0008). 3-х летняя ОВ больных без amp1q21, с одной дополнительной копией локуса 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями локуса 1q21 составила 72%, 78,5%, 14%, соответственно (p = 0,03). Полученные данные представлены на рисунке 17.

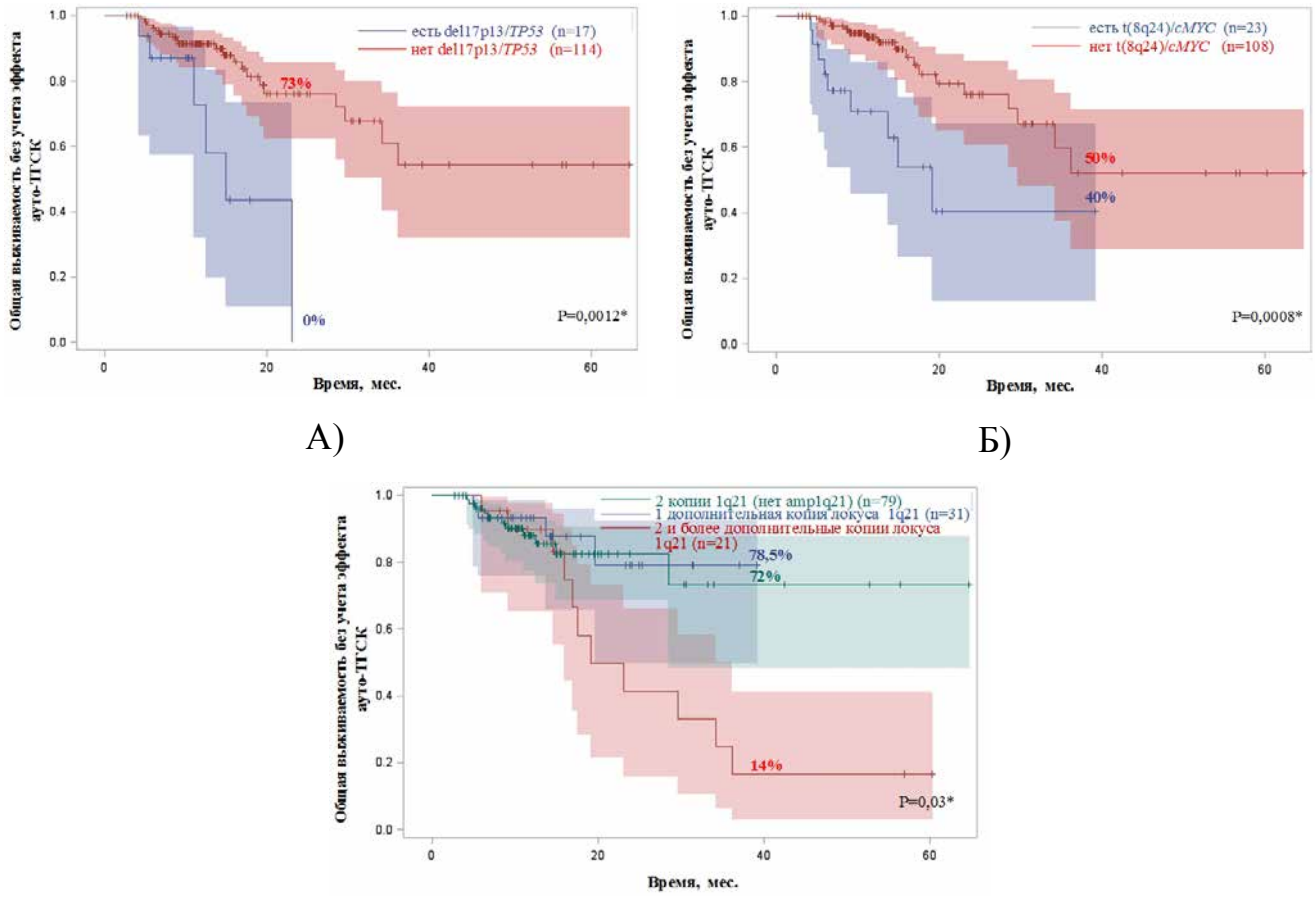


Рисунок 17 - ОВ больных ММ без учета эффекта ауто-ТГСК в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) del17p13/*TP53*

Б) t(8q24)/*cMYC*

В) количество копий локуса 1q21

Далее в исследовании нами был проведен многофакторный анализ с включением следующих параметров: возраст, наличие ауто-ТГСК, наличие первичных хромосомных нарушений (t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32),

t(14;16)(q32;q23), гипердиплоидия), наличие вторичных хромосомных нарушений (del13q14/-13, t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53*, amp1q21 (одна дополнительная копия локуса 1q21, две и более дополнительные копии локуса 1q21)).

В результате анализа с использованием метода пропорциональных рисков Кокса независимыми значимыми факторами, влиявшими на ОВ больных ММ, явились del17p13/*TP53* (ОР = 4,5, 95% ДИ, p = 0,0004), t(8q24)/*cMYC* (ОР = 4,5, 95% ДИ, p = 0,0013), количество дополнительных копий локуса 1q21 (две и более дополнительные копии локуса 1q21) (ОР = 1,8, 95% ДИ, p = 0,0014), а также ауто-ТГСК (ОР = 3,2, 95% ДИ, p = 0,04). В таблице 21 представлены результаты многофакторного анализа.

Таблица 21 - Результаты многофакторного анализа

Наличие хромосомной аберрации	**ОР (95% ДИ)**	**p - значение**
del17p13/*TP53*	4,5 (2,46 – 15,69)	0,0004
t(8q24)/*cMYC*	4,5 (2,86 – 19,02)	0,0013
две и более дополнительные копии локуса 1q21	1,8 (1,56 – 8,15)	0,0014
наличие ауто-ТГСК	3,2 (2,5-12,6)	0,04

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует, что del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 являются независимыми значимыми факторами неблагоприятного прогноза у больных ММ.

Ауто-ТГСК улучшает показатели ОВ больных, однако не нивелирует неблагоприятное влияние del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21.

ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИИ БОЛЬНЫХ ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

Следующим этапом нашей работы являлась оценка ВБП в зависимости от наличия или отсутствия первичных (t(14q32)/*IGH* и гипердиплоидия) и вторичных хромосомных аберраций (t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53*, del13q14/-13, amp1q21) в группе больных, получивших индукционную терапию бортезомибом с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК (n = 50). На рисунках 18, 19, 20 представлены кривые ВБП больных в зависимости от наличия различных хромосомных аномалий.

Статистически значимые различия показателей ВБП получены у больных с выявленной t(14;16)(q32;q23). Как представлено на рисунке 18, ВБП пациентов с t(14;16)(q32;q23) в течение первых двух лет после ауто-ТГСК не превысила 33,3%, в то же время в группе больных без t(14;16)(q32;q23) – 2-х летняя ВБП составила 88,5% (p = 0,016), а 4-х летняя ВБП «вышла на плато» на уровне 50%. Число больных с наличием (n = 3) или отсутствием (n = 47) транслокации t(14;16)(q32;q23), включенных в представленный анализ, значительно отличалось.

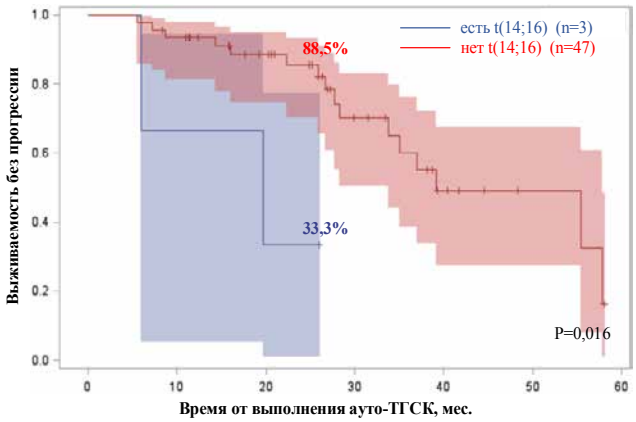
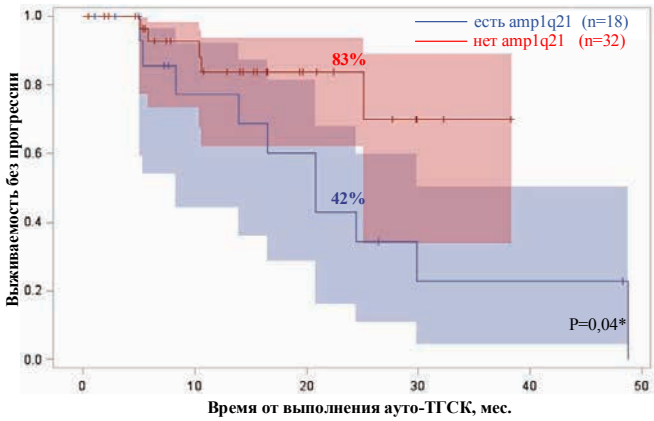


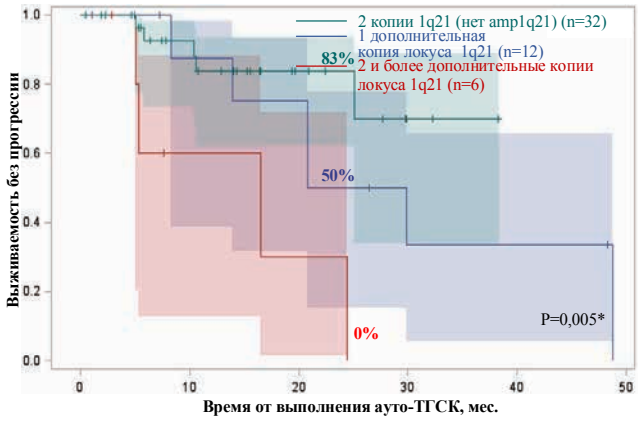
Рисунок 18 - ВБП больных ММ в зависимости от наличия t(14;16)(q32;q23)

Представляется важным продолжить набор больных с указанной хромосомной аберрацией, чтобы окончательно подтвердить выявленную зависимость ВБП.

При сопоставлении показателей ВБП в зависимости от наличия или отсутствия amp1q21 было отмечено, что 2-х летняя ВБП после ауто-ТГСК в группе больных без указанной аберрации почти в два раза превышает таковую у больных с наличием amp1q21. Как представлено на рисунке 19а, 2-х летняя ВБП в группах больных с выявленной amp1q21 и без неё составила 42% и 83%, соответственно (p = 0,04). Далее были проанализированы показатели ВБП в зависимости не только от наличия amp1q21, но и от количества дополнительных копий локуса 1q21. В результате проведенного сопоставления показателей ВБП в зависимости от количества дополнительных копий локуса 1q21 оказалось, что достоверные различия получены лишь при выявлении двух и более дополнительных копий локуса 1q21 (p = 0,005). Как представлено на рисунке 19б, ВБП в течение двух лет после ауто-ТГСК в группах больных без amp1q21, с одной дополнительной копией локуса 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями локуса 1q21 составила 83%, 50% и 0%, соответственно.



А)



Б)

Рисунок 19 - ВБП больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) amp1q21

Б) количество дополнителных копий локуса 1q21

Достоверных отличий показателей ВБП в группах больных с t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), гипердиплоидией, а также del13q14/-13, t(8q24)/*cMYC* и del17p13/*TP53* в сравнении с группами без них получено не было.

Как представлено на рисунке 20а, ВБП больных с выявленной t(11;14)(q13;q32) в течение первого года от выполнения ауто-ТГСК ниже, чем в группе без неё – 50% и 80% (p = 0,78).

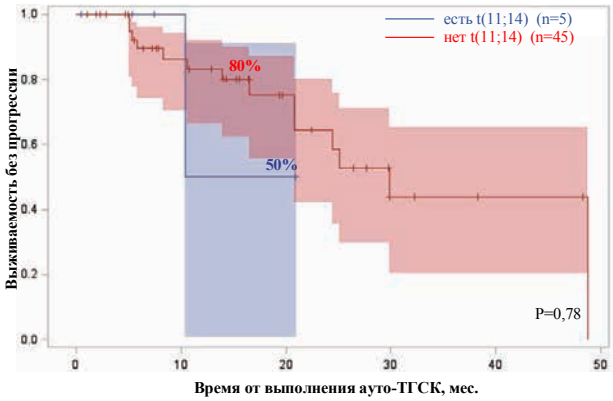
ВБП больных с t(4;14)(p16;q32) в течение 2-х лет после ауто-ТГСК составила 0% и 67,4% в сравнении с группой больных без t(4;14)(p16;q32) (p = 0,19) (Рисунок 20б).

Как представлено на рисунке 20в, 2-х летняя ВБП после ауто-ТГСК больных ММ достоверно не отличалась в группах с выявленной гипердиплоидией и без данной аберрации и составила 62,7% и 36%, соответственно (p = 0,25).

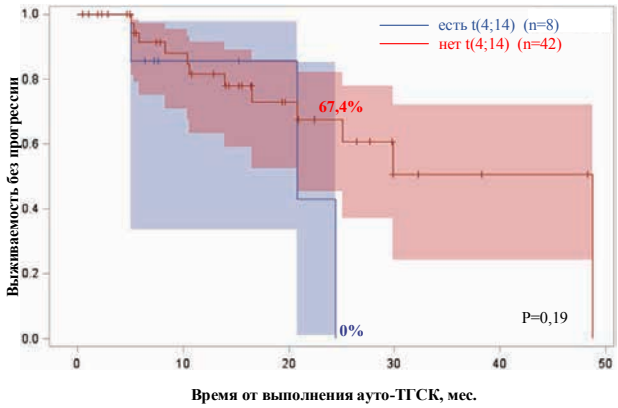
Как представлено на рисунке 20г, 2-х летняя ВБП больных достоверно не отличалась в группах с выявленной del13q14/-13 и без данного хромосомного нарушения и составила 35,4% и 70%, соответственно (p = 0,34).

ВБП больных в течение 1,5 лет после ауто-ТГСК с выявленной t(8q24)/*cMYC* составила 100% против 70,6% в группе без неё (p = 0,23) (Рисунок 20д).

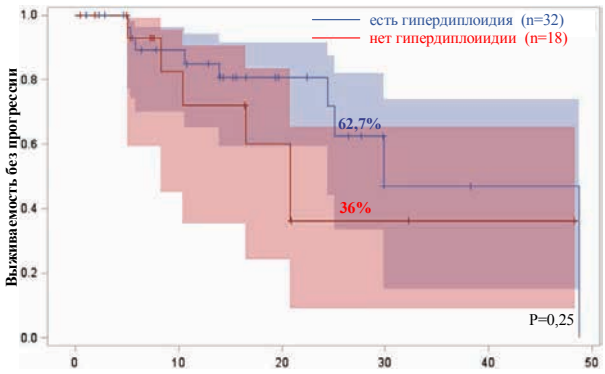
Также было показано, что ВБП в течение 2,5 лет после выполнения ауто-ТГСК в группе больных с del17p13/*TP53* составила 80% в сравнении с группой больных без данного хромосомного нарушения – 50% (p = 0,83) (Рисунок 20е).



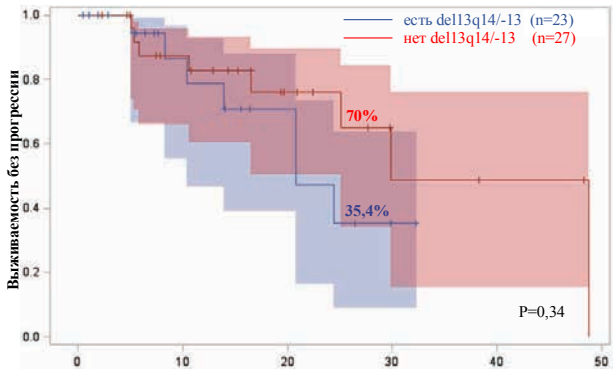
А)



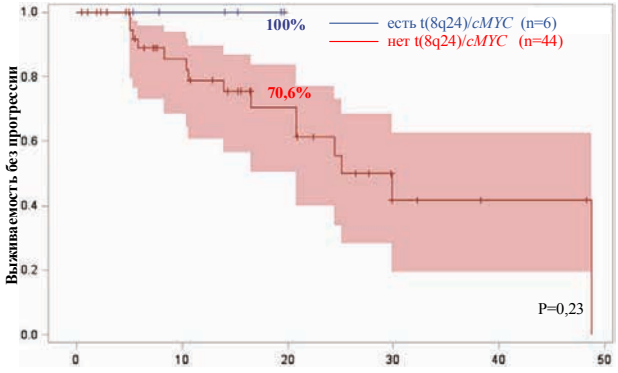
Б)



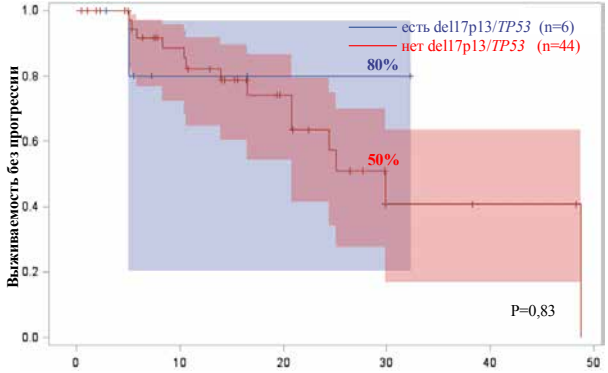
В)



Г)



Д)



Е)

Рисунок 20 - ВБП больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аномалий

А) t(11;14)(q13;q32)

Б) t(4;14)(p16;q32)

В) гипердиплоидия

Г) del13q14/-13

Д) t(8q24)/*cMYC*

Е) del17p13/*TP53*

Далее в исследовании был проведен многофакторный анализ ВБП больных ММ с ауто-ТГСК в анамнезе с включением следующих параметров: возраст, пол, наличие первичных хромосомных нарушений (t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), гипердиплоидия), наличие вторичных хромосомных нарушений

(del13q14/-13, t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53*, amp1q21 (одна дополнительная копия локуса 1q21, две и более дополнительные копии локуса 1q21)).

По данным анализа с использованием метода пропорциональных рисков Кокса независимыми значимыми факторами, влиявшими на показатели ВБП у больных ММ, явились: количество дополнительных копий локуса 1q21 (две и более дополнительные копии локуса 1q21) (ОР = 6,86, 95% ДИ, p = 0,002), а также t(14;16)(q32;q23) (ОР = 5,78, 95% ДИ, p = 0,031). Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Результаты многофакторного анализа

Наличие хромосомной аберрации	**ОР (95% ДИ)**	**p - значение**
t(14;16)(q32;q23)	5,78 (1,17 – 28,56)	0,031
две и более дополнительные копии локуса 1q21	6,86 (2,07 – 22,73)	0,002

Таким образом, в результате проведенного анализа было выявлено, что t(14;16)(q32;q23) и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 достоверно влияют на ВБП больных ММ. Однако наличие t(14;16)(q32;q23) являлось редким хромосомным нарушением во всей исследуемой группе больных. Дальнейшие исследования на большей выборке больных, возможно, помогут подтвердить, является ли t(14;16)(q32;q23) одним из факторов, определяющих прогрессию ММ.

ГЛАВА 7 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПРОГРЕССИИ ММ

Из 69 пациентов с диагностированной прогрессией заболевания 16-ти FISH-исследование было выполнено как при установлении диагноза, так и в прогрессии ММ. В таблице 23 представлены результаты FISH-исследования 16-ти больных ММ в дебюте и в прогрессии заболевания.

Таблица 23 - Результаты FISH-исследования 16-ти больных ММ в дебюте и в прогрессии заболевания

ФИО, возраст больных	**Хромосомные аберрации, выявленные методом FISH, у больных ММ**	
	в дебюте ММ	**в прогрессии ММ**
1. К.Т.П., 56 лет	del13q14/-13 – 70%; amp1q21 – 81%; t(14q32)/*IGH* с неустановленным хромосомным партнером – 81%; t(8q24)/*cMYC* – 53%; гипердиплоидия – 81%	del13q14/-13 – 70%; amp1q21 – 70%; t(14q32)/*IGH* с неустановленным хромосомным партнером – 70%; t(8q24)/*cMYC* – 50%; гипердиплоидия – 70%
2. Г.О.А., 76 лет	del17p13/*TP53* – 76%; amp1q21 – 45%	del17p13/*TP53* – 72%; amp1q21 – 32%;
3. И.Ю.И., 56 лет	**гипердиплоидия – 40%**	**гипердиплоидия – 85%; amp1q21 – 85%**
4. К.Е.В., 46 лет	amp1q21 – 40%; t(11;14) – 80%	amp1q21 – 45%; t(11;14) – 90%
5. Л.Е.Ю., 40 лет	del13q14/-13 – 83%; t(8q24)/*cMYC* – 32%; гипердиплоидия – 83%	del13q14/-13 – 78%; t(8q24)/*cMYC* – 40%; гипердиплоидия – 78%
6. П.М.И., 53 лет	del13q14/-13 – 56%; amp1q21 – 56%; t(14q32)/*IGH* с неустановленным хромосомным партнером – 56%; гипердиплоидия – 56%	del13q14/-13 – 70%; amp1q21 – 70%; t(14q32)/*IGH* с неустановленным хромосомным партнером – 70%; гипердиплоидия – 70%
7. П.М.В., 33 года	del13q14/-13 – 80%; del17p13/*TP53* – 80%; amp1q21 – 80%; t(14;16) – 80%; гипердиплоидия – 80%	del13q14/-13 – 60%; del17p13/*TP53* – 60%; amp1q21 – 60%; t(14;16) – 60%; гипердиплоидия – 60%
8. К.Д.В., 45 лет	**del13q14/-13 – 80%; t(11;14) – 80%**	**del13q14/-13 – 30%; t(11;14) – 30%; amp1q21 – 30%**
9. А.Л.Н., 76 лет	del13q14/-13 – 70%; amp1q21 – 70%; t(4;14) – 70%	del13q14/-13 – 40%; amp1q21 – 40%; t(4;14) – 40%

ФИО, возраст больных	Хромосомные аберрации, выявленные методом FISH, у больных ММ	
	в дебюте ММ	в прогрессии ММ
10. П.М.И., 26 лет	del13q14/-13 – 98%	del13q14/-13 – 87%
11. Т.С.Е., 55 лет	amp1q21 – 50%; гипердиплоидия – 50%	amp1q21 – 70%; гипердиплоидия – 70%
12. Ж.А.Г., 61 год	гипердиплоидия – 40%	гипердиплоидия – 55%
13. А.А.М., 56 лет	делеция в регионе 14q32 – 81%; amp(8q24)/*cMYC* – 40%; гипердиплоидия – 40%	делеция в регионе 14q32 – 85%; amp(8q24)/*cMYC* – 55%; гипердиплоидия – 55%
14. К.Н.Г., 42 лет	del13q14/-13 – 60%; del17p13/*TP53* – 60%; del1p32 – 60%	del13q14/-13 – 37%; del17p13/*TP53* – 37%; del1p32 – 37%
15. Д.Е.И., 62 лет	t(11;14) – 80%	t(11;14) – 84%
16. М.Н.Д., 52 лет	t(11;14) – 40%	t(11;14) – 90%

У двух пациентов при прогрессии ММ мы обнаружили появление новых, ранее не определяемых цитогенетических нарушений. В обоих случаях этим цитогенетическим нарушением оказалась amp1q21.

У 14-ти пациентов не было выявлено ни появления новых, ни исчезновения выявленных в дебюте цитогенетических нарушений.

Мы не обнаружили увеличения числа копий локуса 1q21 в ходе прогрессии у больных ММ с выявленной amp1q21 в дебюте заболевания.

В качестве клинического примера вероятности появления хромосомных аномалий в ходе прогрессии приводим описания двух случаев ММ, когда цитогенетическое исследование было выполнено в дебюте и в прогрессии заболевания.

Клинический случай 1.

Больной И.Ю.И., 1957 года рождения, наблюдался в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с мая 2013 г. В миелограмме до начала лечения 14,4% плазматических клеток. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи выявило моноклональную секрецию Gλ (23,8 г/л),

экскрецию с мочой белка Бенс-Джонса λ (0,03 г/сутки). Содержание β2-микроглобулина в пределах нормы (2,72 мг/л). В гемограмме показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение общего белка до 92 г/л (альбумин 39 г/л), гиперкальциемия до 2,77 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено множество участков деструкции на всем протяжении грудного отдела позвоночного столба, в теле Th12 костный дефект замещен мягкотканным образованием величиной 24х25 мм; на уровне заднего отрезка 2-го ребра справа, в зоне костно-вертебрального сочленения и на протяжении 32 мм по дуге зона деструкции кортикального слоя с признаками распространения мягкотканного компонента в плевральную полость в виде компонента толщиной 6 мм; на уровне задней дуги Th7 визуализировалась зона деструкции кортикального слоя с распространением мягкотканного компонента в правую мышцу выпрямляющую позвоночник и начальным пролабированием в полость позвоночного канала. При магнитно-резонансной томографии были обнаружены множественные очаги разряжения костной ткани во всех отделах позвоночника; компрессионные переломы Th10-12 с компрессией вещества спинного мозга в этой зоне; мягкотканный компонент L1 и L5, распространяющийся паравертебрально кзади с формированием почти полного блока дурального пространства и выраженной компрессией спинного мозга.

Таким образом, был установлен диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Gλ и протеинурией Бенс-Джонс λ, распространенным остеодеструктивным процессом, наличием мягкотканного компонента на уровне Th12 с сужением позвоночного канала на этом уровне; мягкотканного компонента 2-го ребра справа с признаками распространения в плевральную полость; мягкотканного компонента Th7 с распространением в правую мышцу выпрямляющую позвоночник и пролабированием в полость позвоночного канала. Компрессионный перелом тела позвонка L5. III А стадия по D-S, I стадия по ISS.

При молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH) в дебюте заболевания был выявлен лишь гипердиплоидный тип ММ (трисомии 5,9,15) в 50% ядер.

Учитывая картину ММ, выраженный остеодеструктивный процесс, наличие мягкотканных компонентов, гиперкальциемию, прогрессирующее ухудшение состояния, больному на этапе индукции было проведено 5 курсов по программе PAD и 4 курса – VCD. В результате была достигнута иммунохимическая ремиссия, однако, учитывая тот факт, что размеры мягкотканных компонентов уменьшились на 60%, в данном случае было правомочно говорить лишь о достижении частичной ремиссии заболевания.

*Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток проводилась по схеме циклофосфан 4 г/м^2 и Г-КСФ 5 мкг/кг. За 2 процедуры лейкафереза было заготовлено 13,0*10^6/кг CD34+ клеток.*

В дальнейшем 25.04.2014 г. после кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 пациенту была выполнена ауто-ТГСК. В посттрансплантационном периоде специфической терапии не проводилось.

На сроке + 4 месяца после ауто-ТГСК отмечалось ухудшение состояния в виде повышения температуры до фебрильных значений в вечерние часы, что совпало с периодом обследования перед второй ауто-ТГСК. Тогда же впервые за весь период наблюдения (20.08.14 г.) в крови был выявлен парапротеин Mλ (5,3 г/л). Кроме того, был выявлен исходный следовой клон Gλ, белок Бенс-Джонса в моче не обнаруживался. В миелограмме – плазматические клетки 1,2%.

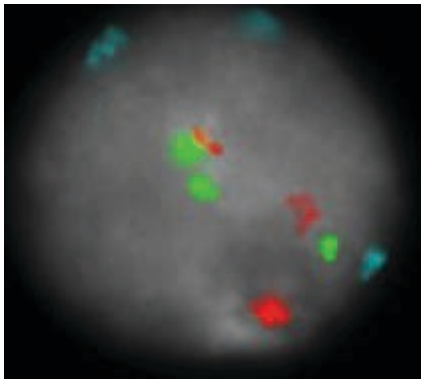
При повторном иммунохимическом исследовании (11.09.14 г.) была вновь выявлена секреция двух видов парапротеина – Gλ (2,1 г/л) и Mλ (3,7 г/л), белок Бенс-Джонса не выявлялся. В это же время было повторно выполнено исследование костного мозга (22.09.14 г.): в миелограмме – плазматические клетки 19,8%. По данным гистологического исследования трепанобиоптата не было выявлено наличия картины характерной для множественной миеломы. При этом в гемограмме отмечались анемия (гемоглобин 65 г/л), тромбоцитопения

(тромбоциты 25 тыс.), число лейкоцитов в пределах нормальных значений. Помимо этого, был выявлен глубокий железодефицит, что, вероятнее всего, связано с наличием хронического источника кровотечения – эрозии слизистой желудка. Учитывая увеличение числа плазматических клеток в пунктате костного мозга (19,4%), а также факт наличия у пациента В-симптомов (слабость, похудание, потливость в ночные часы), была начата специфическая терапия по программе VCD, параллельно проводилась коррекция железодефицита. В связи с отсутствием ожидаемого эффекта (сохранялась вечерняя лихорадка до фебрильных значений, астенический синдром, цитопения), курс был прерван на 8-м дне. При контрольном обследовании в миелограмме плазматические клетки 34,2%; при гистологическом исследовании трепанобиоптата морфологический субстрат множественной миеломы с незрелой морфологией. В иммунохимии сыворотки крови и суточной мочи: повышение секреции парапротеина Gλ (в динамике с 2,3 до 5,4 г/л) и экскреция с мочой белка Бенс-Джонса (0,57 г/сутки).

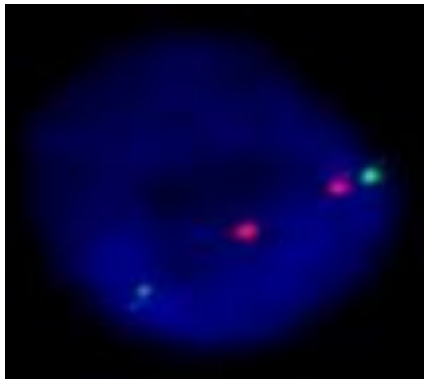
Результаты исследования костномозгового кроветворения свидетельствовали о прогрессии ММ: увеличение содержания плазматических клеток в миелограмме (в динамике от 19% до 34% в течение месяца); сохраняющиеся анемия и тромбоцитопения. При повторном цитогенетическом исследовании на фоне прогрессии заболевания сохранялся гипердиплоидный тип ММ, однако появилась amp1q21 в 170 интерфазных ядрах из 200 исследованных, то есть в 85% ядер. На фоне противорецидивного курса по программе VCD отмечалось кратковременное снижение температуры с постепенным возвратом лихорадки на фоне последних введений бортезомиба, циклофосфамида, дексаметазона. Таким образом, была констатирована резистентность опухоли к бортезомиб-содержащим программам. Ранний рецидив ММ после ауто-ТГСК (5 месяцев), появление двух клонов клеток, секретирующих парапротеины Mλ и Gλ, резистентность к бортезомиб-содержащему курсу указывали на агрессивное течение рецидива. В качестве следующего этапа противорецидивной терапии был проведен курс по программе

*М2 с исключением из схемы винкристина, на этом фоне отмечалась непродолжительная нормализация температуры. Однако на 8-й день перерыва после М2 при контрольной пункции костного мозга (плазматические клетки 13,4%), иммунохимия сыворотки крови и суточной мочи (Gλ 5,2 г/л). Полученный противоопухолевый эффект расценивался как минимальный. Состояние больного оставалось тяжелым, что обусловливалось глубокой трехростковой цитопенией, агранулоцитозом, присоединившимися инфекционными осложнениями (двусторонняя верхнедолевая очаговая пневмония), нарушением функции печени (снижение альбумина, протромбина, рост уровня аминотрансфераз). С целью ускорения «выхода» из цитопении 01.12.2014 г. выполнена трансфузия ауто-СКК без предшествующего химиотерапевтического воздействия, было перелито 7,0*10^6/кг CD34+ клеток. В качестве следующей линии терапии резистентного рецидива ММ было начато применение иммуномодулирующих препаратов (талидомид). Однако 15.12.14 г. наступила смерть больного.*

На рисунке 21 представлены результаты FISH-исследования мононуклеаров костного мозга в дебюте заболевания, а на рисунке 22 результаты FISH CD138+ клеток костного мозга в прогрессии ММ.



А)

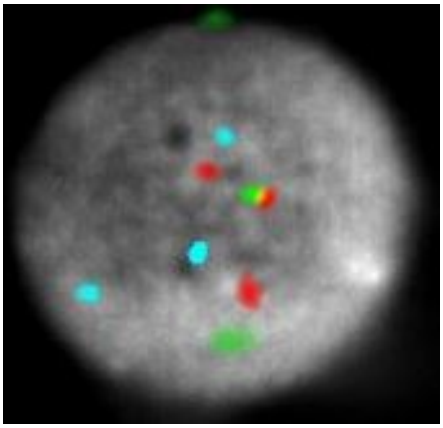


Б)

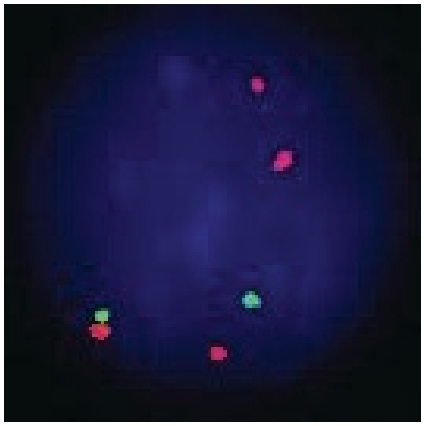
Рисунок 21 - Результаты FISH-исследования мононуклеаров костного мозга в дебюте заболевания больного И.Ю.И., 56 лет

А) Выявлена гипердиплоидия; увеличение х63;

Б) Амплификация локуса 1q21 не выявлена; увеличение х63.



А)



Б)

Рисунок 22 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга в прогрессии заболевания больного И.Ю.И., 56 лет

А) Выявлена гипердиплоидия; увеличение х63;

Б) Выявлена амплификация локуса 1q21; увеличение х63.

Клинический случай 2.

Больная К.Д.В., 1969 года рождения, наблюдалась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с мая 2014 г. При обследовании до начала лечения в миелограмме 18% плазматических клеток с омоложенным хроматином ядра и встречающимися двухъядерными клетками. При гистологическом исследовании костного мозга очаговая гиперклеточность, эти очаги представлены лимфоидными инфильтратами различных размеров; много клеток с признаками плазмоцитарной дифференцировки, в значительном количестве присутствуют зрелые плазматические клетки; мегакариоциты в достаточном количестве, эритроидный и гранулоцитарный ростки в достаточном количестве. При иммуногистохимическом исследовании выявлены многочисленные плазматические клетки Vs 38+, отмечалась рестрикция каппа цепи.

Иммунохимическое исследования крови и мочи выявило моноклональную секрецию свободных легких цепей к (158 мг/л), белок Бенс-Джонса в моче не обнаруживался. Содержание β2-микроглобулина в пределах нормы и составило

1,78 мг/л. В гемограмме показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение общего белка до 87 г/л (альбумин 50 г/л), остальные показатели в пределах нормы.

В результате КТ исследования выявлены множественные очаги остеодеструкции (наиболее крупные из них расположены в грудинных отрезках ключиц (11,5 мм), а также в рукоятке грудины (17,9 мм)). В теле грудины выявляется мягкотканный компонент размерами 25,8х17,4 мм на соответствующих уровнях.

Таким образом, был установлен диагноз: Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией Бенс-Джонс к, распространенным остеодеструктивным процессом и наличием мягкотканного компонента в теле грудины, III А стадия по D-S, I стадия по ISS.

По данным биохимического анализа крови показатели общего белка, альбумина, кальция, креатинина и ЛДГ в пределах нормы.

При молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH) CD138+ клеток костного мозга в дебюте заболевания были выявлены del13q14/-13 и t(11;14)(q13;q32) в 80% ядер (Рисунок 23).

В качестве индукционного этапа были выполнены один курс PAD и четыре курса VCD. В результате индукционной терапии была достигнута иммунохимическая ремиссия, плазматические клетки не выявлялись, при гистологическом исследовании костного мозга субстрата ММ не обнаружено. Однако по данным КТ органов грудной клетки размеры костной плазмоцитомы уменьшились лишь на 50% с признаками жировой дегенерации, что было расценено как ЧР заболевания.

*В дальнейшем пациентке была проведена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток с использованием циклофосфана в дозе 4 г/м^2 и Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг. За 2 процедуры лейкоцитафереза заготовлено 11,7*10^6/кг CD34+ клеток. Затем 13.04.15 г. была выполнена ауто-ТГСК (кондиционирование – мелфалан 200 мг/м^2). В посттрансплантационном периоде была начата*

поддерживающая терапия бортезомибом. При обследовании через 2 месяца после ауто-ТГСК у больной сохранялась ремиссия заболевания.

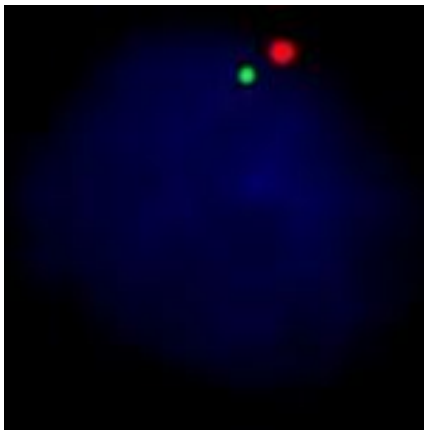
При контрольном обследовании через 10 месяцев (19.02.16 г.) в иммунохимическом исследовании крови и мочи отмечалось появление секреции белка Бенс-Джонса κ (содержание каппа-СЛЦ в сыворотке – 56,1 мг/л, изменение соотношения каппа/лямбда-СЛЦ до 4,2). При повторном обследовании 18.04.16 г. по данным иммунохимического исследования крови и мочи отмечалась дальнейшая отрицательная динамика в виде увеличения секреции белка Бенс-Джонса κ в сыворотке с 56,1 мг/л до 119 мг/л (метод Freelite). В миелограмме: плазматические клетки – 0,8%. По данным КТ органов грудной клетки: размеры наиболее крупного очага деструкции в верхних отделах тела грудины увеличились с 18,4x9,9x33,5 до 21,3x12,5x37,8 мм, по передней и задней замыкательной пластинке имелись мелкие участки истончения и прерывания коркового слоя. В нижней трети тела грудины (над мечевидным отростком) появился новый очаг деструкции костной ткани размерами 13,3x9x13 мм с прерыванием коркового слоя по передней поверхности. Отмечалось вздутие переднего отрезка 5-го ребра слева с деструкцией коркового слоя как по передней, так и по задней поверхности, очаг замещен мягкотканным содержимым, а также незначительное распространение содержимого в мягкие ткани грудной стенки.

Таким образом, у пациентки на сроке + 12 месяцев от ауто-ТГСК констатирована прогрессия в виде увеличения патологической секреции и появления новых мягкотканных компонентов.

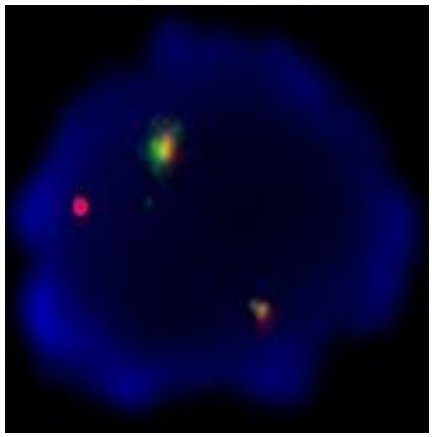
При повторном FISH-исследовании CD138+ клеток костного мозга в прогрессии были выявлены del13q14/-13 и t(11;14)(q13;q32), а также определена amp1q21 в 22% интерфазных ядер (Рисунок 24).

Учитывая прогрессию заболевания на фоне поддерживающей терапии бортезомибом, больная была переведена на вторую линию терапии с применением леналидомида (схема RAD – леналидомид + адриамицин + дексаметазон) с кратковременным эффектом. Несмотря на проводимую

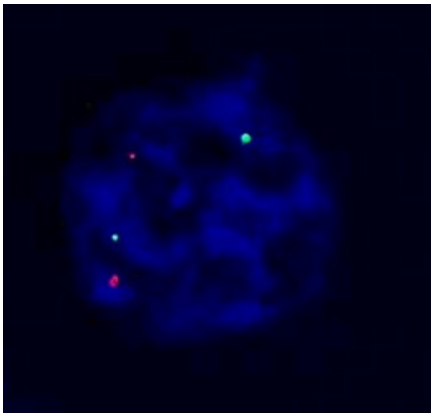
терапию, заболевание прогрессировало, через 12 месяцев после констатации прогрессии больная умерла от резистентного течения заболевания.



А)



Б)



В)

Рисунок 23 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга в дебюте заболевания больной К.Д.В., 44 лет

А) Выявлена del13q14/-13; увеличение х63;

Б) Выявлена транслокация t(11;14)(q13;q32); увеличение х63;

В) Амплификация локуса 1q21 не выявлена; увеличение х63.

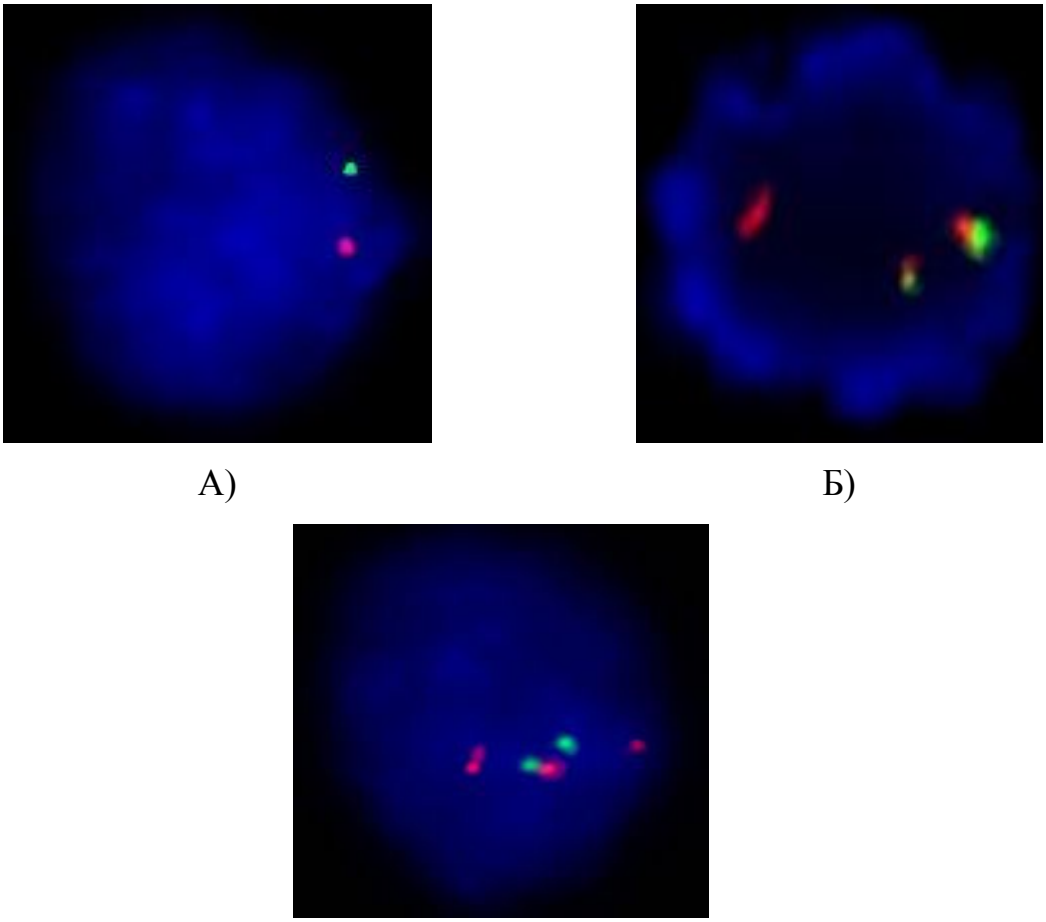


Рисунок 24 - Результаты FISH-исследования CD138+ клеток костного мозга в прогрессии заболевания больной К.Д.В., 44 лет

А) Выявлена del13q14/-13; увеличение x63;

Б) Выявлена транслокация t(11;14)(q13;q32); увеличение x63;

В) Выявлена амплификация локуса 1q21; увеличение x63.

Нами представлено 2 случая появления новой цитогенетической аберрации на фоне прогрессии ММ, в обоих случаях этим нарушением оказалась amp1q21. Оба пациента умерли в результате резистентного течения ММ через 4 месяца и 12 месяцев от момента диагностики прогрессии заболевания.

Следует обратить внимание на то, что течение болезни уже в дебюте было осложнено наличием мягкотканных плазмоцитом. Прогрессия у одного из пациентов обусловливалась не только увеличением числа плазматических клеток в костном мозге, но и увеличением размеров ранее выявленных плазмоцитом, а

также появлением новых очагов остеодеструкции с мягкотканным компонентом. Безусловно, не представляется возможным четко судить о связи amp1q21 с развитием у больных ММ плазмоцитом, но, тем не менее, исключить такую связь тоже невозможно.

Также обращает на себя тот факт, что в ходе прогрессии ММ у другого пациента выявлено появление нового клона клеток, секретирующих парапротеин, отсутствующий в дебюте заболевания, а также развитие прогрессии в короткие сроки после проведения высокодозной консолидации мелфаланом с последующей ауто-ТГСК.

ГЛАВА 8 ОБСУЖДЕНИЕ

ММ имеет сложную генетическую структуру. Многочисленные зарубежные исследования по изучению ММ демонстрируют важность результатов цитогенетического исследования для определения прогноза заболевания. Одним из ключевых вопросов в этой области является влияние хромосомных нарушений на клиническое течение заболевания и результаты лечения.

Выполнение стандартного цитогенетического исследования при ММ связано с целым рядом трудностей. Опухолевые плазматические клетки обладают крайне низкой митотической активностью, применение различных сроков культивирования, а также добавление стимуляторов деления (IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF-α) не увеличивают количество делящихся клеток [71, 102, 228]. К тому же, такие хромосомные аномалии как t(4;14)(p16;q32) и t(14;16)(q32;q23) не выявляются при СЦИ, в связи с крайне теломерной локализацией точек разрыва и обменом небольшими участками хромосом. В связи с этим в нашей работе основным методом идентификации хромосомных аномалий был избран метод FISH с большим набором ДНК-зондов. С целью повышения информативности цитогенетического исследования в проспективной части нашей работы для выделения субстрата опухоли – CD138+ клеток – мы использовали метод позитивной иммуномагнитной селекции. Использование магнитной селекции позволило увеличить процент обнаруженных хромосомных нарушений в случаях низкого процента плазматических клеток по данным миелограммы. Чистота полученной фракции составила 80-98%. Благодаря позитивной иммуномагнитной селекции и FISH в нашем исследовании хромосомные аберрации были выявлены у 99,3% больных.

В нашем исследовании среди первичных патогенетических хромосомных аберраций множественные трисомии (гипердиплоидия) встречались несколько чаще, чем транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32: в 46,3% и 31,3%, соответственно. При этом у 11,2% пациентов t(14q32)/*IGH* и

гипердиплоидия сочетались между собой. Эти данные согласуются с результатами, опубликованными Kumar S. с соавторами в 2012 г.: при FISH-исследовании костного мозга 500 больных ММ гипердиплоидия и t(14q32)/*IGH* были выявлены у 57% и 33% больных, соответственно, а в 15% случаев сочетались между собой [119]. Таким образом, принятое в литературе деление ММ на две генетические группы на основании выявленных первичных хромосомных нарушений мы считаем условным, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В нашей работе самыми частыми t(14q32)/*IGH* являлись t(11;14)(q13;q32) и t(4;14)(p16;q32), частота встречаемости которых составила 16,4% (22/134) и 12,7% (17/134), соответственно. Согласно данным литературы, транслокации t(11;14)(q13;q32) и t(4;14)(p16.3;q32) также являются наиболее распространенными. Так, частота встречаемости t(11;14)(q13;q32) варьирует от 15 до 20%, а t(4;14)(p16.3;q32) выявляется у 13-15% больных ММ [21, 155, 218]. Реже в нашей работе обнаруживалась транслокация t(14;16)(q32;q23) – 3,7% (5/134), что также коррелирует с литературными данными, согласно которым данное хромосомное нарушение встречается в 3-5% случаев ММ [26, 218]. Транслокация t(14;20)(q32;q12) в нашей работе была выявлена лишь в трёх случаях, а t(6;14)(p21;q32) – у одной пациентки. По литературным данным, эти транслокации встречаются примерно у 1-2% больных [119, 218].

В ходе нашего исследования с использованием набора ДНК-проб, применяемых нами, в 6,8% случаев нам не удалось выявить хромосомного партнера, участвующего в транслокации с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32. Такие больные были отнесены нами в группу под названием «t(14q32)/*IGH* с неустановленным партнером», а в работе Kumar S. данная группа пациентов упоминается как «другая аномалия *IGH*» и составляет 5% случаев [119].

По данным мировой литературы, наиболее часто встречаются трисомии 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и/или 21 [52, 119, 201, 218]. В связи с этим для диагностики множественных трисомий мы использовали локус-специфическую пробу (XL 5p15/9q22/15q22 Hyperdiploidy Amplification Probe, Metasystems, Germany) к

локусам хромосом 5, 9, 15, как наиболее часто встречаемым при ММ. Трисомия 15 была выявлена у 53,7% больных. Также часто были обнаружены дополнительные хромосомы 9 (51,5%) и 5 (46,3%).

Количество других дополнительных хромосом мы могли оценить только в случае использования большого набора центромерных и локус-специфических проб для исследования t(14q32)/*IGH*, amp1q21, t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53* и del13q14/-13. В этих случаях дополнительные хромосомы 8, 14 и 17 были выявлены в 9%, 6,7% и 5,2% случаев, соответственно. Очень редким случаем оказалось выявление дополнительной хромосомы 1 (лишь у одного пациента). Количество хромосом 4, 11, 16, 20 нами были изучено только в группе больных, у которых была выявлена транслокация с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32 (42,5% случаев) и, соответственно, выполнялся поиск конкретных транслокаций: t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12). В этом случае трисомия 11 встретилась лишь в 3,7%, трисомия 4 – в 2,2% и трисомия 16 – в 1,4% случаев. Дополнительная хромосома 20 была выявлена только у одного больного. Число хромосом 3, 7, 19 и 21 в нашей работе мы не исследовали. Полученные нами данные в целом согласуются с литературными источниками.

Также стоит отметить, что у 11,2% больных из нашего исследования первичные хромосомные нарушения не были обнаружены, из чего мы можем предположить, что в данных случаях происходит иной механизм развития ММ.

Среди вторичных хромосомных нарушений в нашей работе наиболее часто встречались del13q14/-13 и amp1q21.

Del13q14/-13 была выявлена в 30,4% случаев, несколько реже по сравнению с данными литературы, где частота составляет 45-50% [27, 119]. Также стоит отметить, что по данным литературы приблизительно у 85% пациентов эта делеция затрагивает всё q-плечо хромосомы 13, тогда как различные интерстициальные делеции встречаются в оставшихся 15% [27, 72]. В нашем исследовании интерстициальная делеция 13q14 была выявлена лишь у двух пациентов (3,7%), во всех остальных случаях была диагностирована делеция

всего плеча 13q/моносомия 13. Мы не могли установить, была ли это делеция всего q-плеча или моносомия 13, так как известно, что хромосомы 4 и 9; 5 и 19; 13 и 21; 14 и 22 содержат практически идентичные и неотличимые при гибридизации *in situ* варианты альфоидной ДНК, и, следовательно, надежно идентифицировать эти хромосомы с помощью FISH на основе альфоидных ДНК-зондов нельзя [1]. Моносомии могут быть идентифицированы в кариотипе, однако СЦИ больным в нашем исследовании не выполнялось.

Согласно данным мировой литературы, структурные аномалии хромосомы 1 являются наиболее распространенными при ММ [194]. Taniwaki M. с соавторами, а затем и Shaughnessy J. в своих работах показали, что короткое плечо хромосомы 1 (1p) преимущественно вовлекается в делеции, тогда как длинное плечо (1q), как правило, амплифицируется [194, 209]. В нашей работе amp1q21 действительно оказалась одной из наиболее часто встречаемых хромосомных аномалий, которая была выявлена у 39,6% больных. Полученный результат сопоставим с данными мировой литературы, отмечавшими, что у больных с впервые выявленной ММ данная хромосомная аномалия встречается в 21-40% [16, 146, 151, 153, 192]. В нашем исследовании делеция локуса гена *CDKN2C*/1p32 выявлена только у трёх пациентов, тогда как по данным литературы встречается в 11-15% случаев. В работе Chang H. с соавторами была выявлена строгая ассоциация del1p с amp1q21 [41]. В нашем исследовании данное положение не было подтверждено, так amp1q21 не сопровождалась потерей локуса гена *CDKN2C*/1p32 ни у одного пациента, а встречалась изолировано.

По данным проведенного нами исследования, t(8q24)/*cMYC* была выявлена в 17,2% случаев (23/134). Похожие данные были представлены в работах Avet-Loiseau H. (15%) и Weinhold N. (23%) [23, 224].

Del17p13/*TP53* выявлена у 12,7% больных ММ (17/134). В исследовании Boyd K.D. с соавторами частота встречаемости del17p13/*TP53* у первичных больных ММ составила 8,4%, а в работе Lodé L. с соавторами – 11% [38, 130].

В нашем исследовании у трёх больных выявлена гиподиплоидия (2,2%). Согласно данным литературы, гиподиплоидия при ММ встречается гораздо чаще,

а именно в 46% [201].

При анализе сочетания первичных и вторичных хромосомных нарушений в нашем исследовании del13q14/-13 и amp1q21 достоверно чаще встречались в группе с t(4;14)(p16;q32). Del13q14/-13 была выявлена у 76,5% больных с t(4;14) (ОР = 6,02 (1,85-19,67); p = 0,001), а amp1q21 – в 70,6% (ОР = 4,45 (1,47-13,51); p = 0,005).

Согласно данным мировой литературы, транслокация t(4;14)(p16.3;q32) сочетается с моносомией/делецией хромосомы 13 (85-90% случаев) [73, 218]. В предыдущем исследовании 10-ти летней давности, выполненном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, у больных ММ t(4;14)(p16;q32) во всех случаях сочеталась с del13q14 [7].

Работы о частоте одновременного выявления t(4;14)(p16;q32) и amp1q21 немногочисленны, возможно, это связано с тем, что определение amp1q21 сегодня не входит в рутинные диагностические тесты при ММ. Наши результаты о корреляции данных хромосомных нарушений схожи с полученными в работах Hanamura I. и An G. [16, 89]. В результате проведенного исследования Hanamura I. и соавторы обнаружили, что amp1q21 значимо чаще встречалась у больных с повышенной экспрессией *FGFR3/MMSET* (75%), которая связана с t(4;14)(p16;q32), в сравнении с группой без повышенной экспрессией *FGFR3/MMSET* (25%) ($p < 0,001$). В работе An G. с соавторами также было показано, что amp1q21 достоверно чаще сочеталась с t(4;14)(p16;q32) (p = 0,001).

В нашей работе была выявлена отрицательная корреляция между наличием t(11;14)(q13;q32) и одним из вторичных хромосомных нарушений – amp1q21. Amp1q21 присутствовала только у 4 (18,2%) больных из всей группы с t(11;14) (n = 22) (ОР = 0,29 (0,09-0,89); p = 0,025). Точного объяснения этому факту мы не нашли, однако в единичных работах встречалась информация о низкой частоте одновременного выявления amp1q21 и t(11;14)(q13;q32) у одного больного. Так, в исследовании Hanamura I. с соавторами, посвященному изучению amp1q21 у 500 больных с парапротеинемическими гемобластозами (МГНГ (n = 14); вялотекущая ММ (n = 31); симптоматическая ММ (n = 479)), было обнаружено, что amp1q21

обратно коррелирует с гиперэкспрессией *CCND1* по результатам профиля экспрессии генов, связанной с t(11;14)(q13;q32) (p = 0,001). В их работе amp1q21 встречалась лишь в 28% случаев с гиперэкспрессией *CCND1*, в то время как в группах с *FGFR3/MMSET* и *MAF*, частота встречаемости составила 100% и 75%, соответственно [89].

Корреляция между гипердиплоидией и amp1q21, как в работе Weinhold N., нами не была выявлена, в то же время нами было показано, что в группе больных с множественными трисомиями редко выявлялась del13q14/-13 (только у 21 (27,3%) больного из 77 с выявленной гипердиплоидией (ОР = 0,27 (0,13- 0,56); p = 0,0004)) [224].

В нашей работе у больных с t(4;14)(p16;q32) статистически значимо чаще отмечалось снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л (ОР = 3,44 (1,14-11,11); p = 0,022), что по некоторым данным литературы может ухудшать течение ММ у больных с t(4;14)(p16;q32) [143].

В исследовании Narita T. с соавторами было показано, что у пациентов с t(14;16)(q32;q23) отмечалась более высокая частота выявления секреции парапротеина М (p = 0,001), лейкоцитоза (p = 0,001), тромбоцитопении (p = 0,001) и гиперпротеинемии (p = 0,001), а также более низкая частота обнаружения гиперкальциемии (p = 0,016) по сравнению с группой без t(14;16)(q32;q23) [150]. В нашей работе корреляции между наличием t(14;16)(q32;q23) и исследуемыми клинико-лабораторными показателями у больных ММ выявлено не было, в то же время оценка уровня лейкоцитов, тромбоцитов нами не проводилась.

В нашем исследовании у больных с t(14;16)(q32;q23) и del17p13/*TP53* достоверно чаще диагностировали стадию III согласно системе стадирования rISS, чем в группах без данного хромосомного нарушения (80% и 28,7% (p = 0,049); 52,9% и 27,4% (p = 0,053), соответственно). Однако нужно отметить, что данные хромосомные аберрации как раз и определяют отнесение больных к III стадии согласно rISS, в связи с чем данная статистически значимая связь является закономерной [164].

В своей работе Hanamura I. с соавторами отметили, что у больных с выявленной amp1q21 достоверно чаще отмечается повышение активности ЛДГ ($p < .001$), концентрации β2-микроглобулина ($p = 0,002$), а также преобладание парапротеина А ($p < .001$) [89]. В исследовании, проведенном нами, продемонстрирована корреляция только между наличием amp1q21 и повышенной активностью ЛДГ (54,7% против 37% в группе без amp1q21 (ОР = 2,27 (1,09-4,72); $p = 0,027$)). В группе больных с del17p13/*TP53* также отмечали повышенную активность ЛДГ (70,6% против 39,3% в группе без del17p13/*TP53* (ОР = 4,02 (1,22-13,26); $p = 0,016$)). Известно, что повышение активности ЛДГ характеризует агрессивное течение заболевания, может служить косвенным признаком активности опухолевого процесса, а также предполагает наличие большой опухолевой массы [30, 210].

В нашем исследовании у больных с t(8q24)/*cMYC* достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечали повышение концентрации β2-микроглобулина (> 5,5 мг/л) и, соответственно, была установлена стадия III согласно системе ISS. Полученные результаты являются закономерными, так как система стадирования ММ ISS основана на сочетании таких показателей, как концентрация в сыворотке β2-микроглобулина и альбумина, а III стадия характеризуется концентрацией β2-микроглобулина > 5,5 мг/л [83].

Avet-Loiseau H. с соавторами при исследовании больных как симптоматической ММ, так и МГНГ (всего 699 пациентов) выявили статистически значимую взаимосвязь ($p = 0,002$) между наличием t(8q24)/*cMYC* и повышенной концентрацией β2-микроглобулина и предположили, что одновременное выявление этих факторов может ухудшать показатели выживаемости больных, однако из-за малого срока наблюдения за больными статистический анализ ОВ ими не проводился [23].

Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток в настоящее время считают наиболее важными факторами, определяющими течение ММ [181]. Установлено, что отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на

терапию и выживаемость больных [74].

В нашей работе при оценке противоопухолевого ответа на индукционную терапию бортезомиб-содержащими схемами статистически значимые результаты получены в группе больных с t(8q24)/*cMYC*. Так, больше половины больных оказались резистентны к терапии бортезомиб-содержащими курсами – 59,1% (ПР не была достигнута ни в одном случае, частота ОХЧР и ЧР составила 13,6% и 27,3%, соответственно). У больных с t(8q24)/*cMYC* в 10 раз выше риск развития резистентности к бортезомиб-содержащим схемам (p <.0001). Несмотря на малочисленную группу больных с t(14;20)(q32;q12), все пациенты оказались резистентны к терапии бортезомибом.

Повышение уровня экспрессии гена *cMYC* сопровождается развитием у пациентов резистентности к проводимой противоопухолевой терапии как при солидных опухолях, так и при большинстве гемобластозов. Вероятно, в случаях выявления у больных ММ t(8q24)/*cMYC* и t(14;20)(q32;q12) в качестве индукционной терапии следует прибегнуть к использованию многокомпонентных схем, включающих препараты с другим механизмом действия. Таким образом, является актуальным поиск лекарственных средств, обладающих таргетным действием в отношении генов *cMYC* и *MAFB*.

Наши результаты подтверждают, что del17p13/*TP53* – одна из самых неблагоприятных хромосомных аберраций в прогностическом плане при ММ. При сравнении показателей ОВ больных нами было показано, что трехлетняя ОВ у пациентов с del17p13/*TP53* достоверно ниже (p = 0,002) и составила 35,5% (медиана 15 месяцев) против 71,3% у больных без неё (медиана не достигнута). Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными Neben K. с соавторами в 2013 г.: показатели ОВ больных с del17p13/*TP53* в течение 3-х лет составили 36% против 83% для больных без делеции локуса *TP53* (p < .0001) [151].

Влияние t(8q24)/*cMYC* на выживаемость больных ММ недостаточно исследовано и до сих пор остается предметом дебатов. Данная хромосомная аберрация в настоящий момент не относится к каким-либо группам риска, однако во многих исследованиях показано её неблагоприятное влияние на течение ММ

[220, 224]. В исследовании Walker B. A. с соавторами, посвященном изучению t(8q24)/*cMYC* у больных ММ, показано отрицательное влияние данной аберрации как на ВБП, так и на ОВ. Так, медиана ВБП больных с t(8q24)/*cMYC*, включенных в исследование MRC Myeloma IX в Великобритании, составила 11,8 месяцев против 20 месяцев у больных без неё (p = 0,016) и медиана ОВ – 19,7 месяцев против 55,8 месяцев, соответственно (p = 0,043) [220]. В работе Weinhold N. с соавторами было выявлено негативное влияние t(8q24)/*cMYC* лишь на ВБП (медиана 28,4 месяца против 37,5 месяцев в группах с t(8q24)/*cMYC* и без неё, соответственно (p = 0,02)) [224]. Напротив, Sekiguchi N. с соавторами показали, что не было выявлено разницы в показателях ВБП у пациентов с t(8q24)/*cMYC* в сравнении с группой без данной аберрации, получавших лечение по схемам с бортезомибом и дексаметазоном [191].

Согласно полученным нами данным, статистически достоверные различия обнаружены при анализе ОВ больных в зависимости от наличия t(8q24)/*cMYC*. Так, ОВ больных с t(8q24)/*cMYC* достоверно ниже, чем без неё: показатели 3-х летней ОВ составили 50,8% и 67%, соответственно (p = 0,001). Наши результаты оказались схожими с работой Walker B. A. с соавторами, в которой у больных с t(8q24)/*cMYC* показатели ОВ также были значимо ниже, чем в группе без данного хромосомного нарушения. В то же время в нашем исследовании, в отличие от этой работы, не было получено достоверных различий показателей ВБП пациентов с t(8q24)/*cMYC* и без неё.

Нами получены различия ОВ в группах с наличием amp1q21 и при её отсутствии. Так, 5-летняя ОВ больных с amp1q21 практически в два раза ниже, чем у больных без amp1q21, и составила 43,5%, в то время как без данной хромосомной аномалии – 79,4% (p = 0,07).

Из данных литературы известно, что на ОВ и ВБП больных ММ влияет не только наличие amp1q21, но и количество дополнительных копий данного локуса [16, 151, 230]. Так, Neben K. с соавторами в своей работе показали, что в сравнении с нормальным числом копий 1q21 (2 копии), когда медиана ВБП составила 39,3 месяцев, медиана ВБП с тремя (одна дополнительная копия локуса

1q21) и более 3-х копий 1q21 составила 28 месяцев (ОР = 1,7; p = 0,0010) и 17,6 месяцев (ОР = 2,5; p = 0,0062), соответственно. 3-х летняя ОВ составила 82% (ОР = 1,9; p = 0,0052), 73% (ОР = 1,7; p = 0,0032), 52% (ОР = 4,0; p = 0,0009) у пациентов без amp1q21, с количеством копий 3 и более 3-х копий, соответственно [151].

В нашем исследовании при анализе показателей ОВ и ВБП оказалось, что наличие одной дополнительной копии локуса 1q21 достоверно не оказывает влияния ни на ОВ, ни на ВБП, в то время как у больных с количеством дополнительных копий 1q21 двух и более эти показатели статистически значимо ниже.

Так, 5-летняя ОВ в группе больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями составила 79,4%, 67,3%, 20,9%, соответственно (p = 0,0016). Показатели ВБП в течение двух лет после ауто-ТГСК в группах больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями составили 83%, 50% и 0%, соответственно (p = 0,005).

Согласно полученным нами данным, наличие t(14;16)(q32;q23) не оказало статистически значимого влияния на ОВ больных. В то же время показатели ВБП пациентов с t(14;16)(q32;q23) в течение первых двух лет после ауто-ТГСК не превысили 33,3% в сравнении с группой больных без t(14;16)(q32;q23), у которых 2-х летняя ВБП составила 88,5% (p = 0,016), а 4-х летняя ВБП «вышла на плато» на уровне 50%. Число больных с наличием (n = 3) или отсутствием (n = 47) транслокации t(14;16)(q32;q23), включенных в представленный анализ, значительно отличалось. Таким образом, из-за низкой частоты встречаемости t(14;16)(q32;q23) в нашей работе, однозначно о полученных результатах в отношении неблагоприятного влияния t(14;16)(q32;q23) на показатели ВБП больных ММ можно будет утверждать только после проведения большего количества исследований.

Прогностическое значение t(11;14)(q13;q32) во многих исследованиях описано как благоприятное или нейтральное [22, 80, 173]. Однако в исследовании

Kaufman G. с соавторами ОВ больных с t(11;14)(q13;q32) была достоверно ниже в сравнении с общей группой наблюдения (n = 409) (медиана 56,9 месяцев в сравнении с 92 месяцами, p = 0,02). В связи с этим авторы исследования предлагают относить t(11;14)(q13;q32) к группе промежуточного риска [108]. При оценке ОВ больных с t(11;14)(q13;q32) статистически значимых данных нами не было получено, так, 3-х летняя ОВ составила 73,9% в группе больных с t(11;14)(q13;q32) и 63,7% в группе без неё (p = 0,39). Эти данные позволили нам предположить, что больные с t(11;14)(q13;q32) могут быть отнесены к группе благоприятного прогноза. Согласно результатам, опубликованным An G. с соавторами в 2013 г., достоверно значимого влияния на выживаемость больных ММ наличие t(11;14)(q13;q32) также не оказало: у пациентов с t(11;14)(q13;q32) показатели 4-х летней ОВ при применении бортезомиб-содержащих курсов составили 50% против 52% для больных без транслокации (p = 0,289) [17].

В настоящее время нет единого мнения о влиянии t(4;14)(p16;q32) на выживаемость больных. Ранее t(4;14)(p16;q32) рассматривалась как фактор крайне неблагоприятного прогноза на фоне стандартной химиотерапии [7, 46]. В предыдущем исследовании 10-ти летней давности, выполненном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, медиана выживаемости больных с t(4;14)(p16;q32) составила на стандартной химиотерапии 8,5 месяцев, ни один больной не пережил 1 года наблюдения [7]. Дальнейшие исследования показали, что это неблагоприятное влияние может быть преодолено с помощью применения бортезомиба [21, 137, 185]. В настоящее время ряд авторов относят t(4;14)(p16;q32) к промежуточному риску, однако другие оставляют её в группе высокого риска [24, 143]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния на выживаемость больных ММ одновременного наличия amp1q21 с t(4;14)(p16;q32). Возможно, именно отсутствие amp1q21 позволит относить больных ММ с t(4;14)(p16;q32) к группе промежуточного риска.

При анализе показателей ОВ больных с t(4;14)(p16;q32) и без неё достоверных отличий нами не было получено, показатели 6-летней ОВ в этих группах практически не отличалась друг от друга 56,3% против 58,2% (p = 0,99).

Цитогенетические нарушения в прогрессии ММ

В ходе любого заболевания могут появляться вторичные хромосомные нарушения. Прогрессирование ММ характеризуется клональной эволюцией миеломных клеток в костном мозге, что также может приводить к появлению дополнительных вторичных хромосомных нарушений [147].

Исследования, посвященные изучению генетической структуры ММ как в дебюте, так и в прогрессии, немногочисленны. An G. с соавторами с целью анализа прогностического значения amp1q21 при ММ исследовали группу пациентов до начала лечения. У 21 больного из этой группы FISH-исследование было выполнено повторно в прогрессии заболевания, в результате сопоставления полученных результатов FISH-анализа в дебюте и прогрессии они не выявили изменения ни количества дополнительных копий 1q21, ни появления amp1q21 в ходе прогрессии [16].

В нашей работе из 69 пациентов с диагностированной прогрессией заболевания 16-ти больным FISH-исследование было выполнено как в момент установления диагноза, так и в прогрессии ММ.

У двух пациентов при прогрессии ММ мы обнаружили появление новых, ранее не определяемых цитогенетических нарушений. В обоих случаях этим нарушением была amp1q21.

У 14-ти пациентов не было выявлено ни появления новых, ни исчезновения выявленных в дебюте цитогенетических нарушений. Мы не обнаружили увеличения числа копий 1q21 в ходе прогрессии у больных ММ с выявленной amp1q21 в дебюте заболевания.

Появление нового цитогенетического нарушения при прогрессии заболевания – в нашей работе это amp1q21 – говорит о качественном изменении болезни. Однако из-за малого количества больных, которым был выполнен FISH-анализ как в дебюте, так и в прогрессии миеломы, мы не можем четко утверждать, что появление именно этой аберрации обусловливает прогрессию опухоли.

Дальнейшие молекулярно-цитогенетические исследования, возможно,

помогут точно определить, является ли amp1q21 одним из факторов, определяющих прогрессию ММ.

Нами было показано, что в ходе ММ могут появляться новые хромосомные нарушения, в связи с этим выполнение FISH-исследования как в дебюте заболевания, так и в прогрессии является важным для клинической практики, поскольку выявление новых хромосомных нарушений может являться обоснованием для своевременного изменения тактики лечения пациентов с ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования подтверждается многочисленными публикациями в литературе, посвященными данной проблеме. Полученные в ходе исследования результаты согласуются и дополняют ранее известные факты.

В работе представлены данные цитогенетического исследования у 134 больных ММ в дебюте заболевания. Изучены спектр и частота встречаемости хромосомных аберраций, выявленных методом FISH мононуклеаров и CD138+ клеток костного мозга, а также показана их связь с клинико-лабораторными параметрами и течением ММ.

Показано, что наличие резистентности опухоли к терапии бортезомиб-содержащими курсами ассоциировано с t(8q24)/*cMYC*.

Del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 осложняют течение ММ, негативно влияя на показатели ОВ и ВБП.

При повторном исследовании в прогрессии ММ зарегистрировано появление amp1q21.

Полученные результаты показывают, что цитогенетические аберрации у больных ММ следует расценивать, как важный фактор прогноза при данном заболевании.

ВЫВОДЫ

1. В дебюте ММ частота первичных хромосомных нарушений составила 88,8%, среди них t(14q32)/*IGH* – 42,5%, множественные трисомии – 57,5%, их сочетание – 11,2%, t(11;14) – 16,4%, t(4;14) – 12,7%, t(14;16) и t(14;20) – 3,7% и 2,2%, соответственно. Частота вторичных хромосомных нарушений составила 69,4%, среди них del13q14/-13 – 40,3%, amp1q21 – 39,6%, t(8q24)/*cMYC* – 17,2%, del17p13/*TP53* – 12,7%, del1p32 – 2,2%.

2. Анализ сочетания первичных и вторичных хромосомных нарушений в дебюте ММ достоверно доказал ($p < 0,05$), что вторичная аберрация del13q14/-13 чаще отмечена в сочетании с первичной t(4;14)(p16;q32) и реже – с множественными трисомиями. Вторичная аберрация amp1q21 чаще обнаружена одновременно с t(4;14)(p16;q32) и реже – с t(11;14)(q13;q32) ($p < 0,05$).

3. Выявлено, что у больных с t(4;14)(p16;q32) достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностировали анемию ниже 100 г/л, а при наличии amp1q21 и del17p13/*TP53* – повышенную активность ЛДГ. Аберрация t(8q24)/*cMYC* чаще сопровождалась повышенной концентрацией β2-микроглобулина ($p < 0,05$).

4. Показано, что наличие резистентности опухоли к бортезомиб-содержащей терапии ассоциировано с t(8q24)/*cMYC* ($p <.0001$).

5. Доказано негативное влияние del17p13/*TP53* и t(8q24)/*cMYC* на показатели ОВ больных ММ. Так, 3-х летняя ОВ при наличии del17p13/*TP53* составила 35,5% против 71,3% без неё ($p = 0,002$), а при наличии t(8q24)/*cMYC* – 50,8% против 67% без неё ($p = 0,001$).

6. Установлено неблагоприятное влияние amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 ($p < 0,05$) на ОВ и ВБП. Так, у больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 или с двумя и более дополнительными копиями 5-летняя ОВ составила 79,4%, 67,3%, 20,9%, соответственно, а 2-х летняя ВБП – 83%, 50% и 0%, соответственно.

7. Выполнение ауто-ТГСК повышает показатели ОВ больных ММ, однако не нивелирует неблагоприятное влияние del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 с двумя и более дополнительными копиями локуса 1q21.

8. При повторном FISH-исследовании на фоне прогрессии ММ у 2 из 16 больных было зарегистрировано появление новой аберрации – amp1q21 (медиана наблюдения за больными 20 месяцев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведенного исследования установлена неблагоприятная прогностическая значимость del17p13/*TP53*, t(8q24)/*cMYC* и amp1q21 у больных ММ. В связи с этим помимо хромосомных аберраций, учитывающихся в международной системе стадирования ММ rISS (del17p13/*TP53,* t(4;14), t(14;16)), рекомендуется в минимальную диагностическую панель FISH-исследования включить t(8q24)/*cMYC* и amp1q21.

Многочисленные данные литературы и многолетний опыт лаборатории кариологии показывают, что t(8q24)/*cMYC* может появляться при любых лимфатических опухолях, а del17p13/*TP53* – при всех гемобластозах и солидных опухолях. В данной работе было доказано появление amp1q21 в ходе прогрессии. Поэтому в прогрессии ММ целесообразно выполнять FISH-исследование для выявления t(8q24)/*cMYC*, del17p13/*TP53* и amp1q21.

Del13q14/-13, t(11;14), t(6;14) не влияют на ОВ и ВБП, в связи с чем включение их в диагностические тесты необоснованно, но целесообразно дальнейшее изучение в рамках научных исследований.

Выполнение FISH-исследования как в дебюте, так и в прогрессии заболевания является важным для клинической практики, поскольку выявление новых хромосомных нарушений может являться обоснованием для своевременного изменения тактики лечения пациентов с ММ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

КТ – компьютерная томография

ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны

МГНГ – моноклональная гаммапатия неясного генеза

ММ – множественная миелома

ОВ – общая выживаемость

ОО – общий ответ

ОР – отношения рисков

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СЛЦ – свободные легкие цепи

сПР – строгая полная ремиссия

СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование

ЧР – частичная ремиссия

Amp1q21 – амплификация локуса 1q21

BSA – бычий сывороточный альбумин

Ca – кальций

CD – cluster of differentiation - кластер дифференцировки

Cdk – циклин-зависимая киназа

CCND – циклины группы D

CKS1B – CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B

c-MAF – c-musculoaponeurotic fibrosarcoma

Del1p32 – делеция локуса 1p32

Del1p12 – делеция локуса 1p12

Del1p22 – делеция локуса 1p22

Del13q14/-13 – делеция локуса 13q14/моносомия 13

Del17p13/*TP53* – делеция локуса 17p13 с потерей гена *TP53*

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

EGF – эпидермальный фактор роста

FAM46C – family with sequence similarity 46 member C

FGF-2 – фактор роста фибробластов 2-го типа

FGFR3 – рецептор фактора роста фибробластов 3 типа

FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

GEP – профиль экспрессии генов

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HGF – фактор роста гепатоцитов

IGF-1 – инсулиноподобного фактора роста 1

IGH – гены тяжелых цепей иммуноглобулинов

IL – интерлейкин

IMWG – International Myeloma Working Group (Международная рабочая группа по изучению множественной миеломы)

ISS – International Staging System (Международная система стадирования ММ)

KCl – раствор хлорида калия

MAFB – V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B

MMSET – multiple myeloma SET domain

mSMART 2.0 – Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (стратификация ММ и риск-адаптивная терапия, разработанная в клинике Mayo)

MYC – myelocytomatosis viral oncogene homolog

$p27^{kip1}$ – тумор-супрессор

PBS – фосфатно-солевой буфер

RB1 – ген ретинобластомы

rISS – Revised International Staging System for Multiple Myeloma (Пересмотренная международная система стадирования ММ)

SCF-1 – фактор стромальных клеток 1 α

SKY – многоцветное спектральное кариотипирование

SSC – стандартный буфер, состоящий из хлорида и цитрата натрия

t(8q24)/*cMYC* – транслокация с вовлечением локуса гена *cMYC*/8q24

t(14q32)/*IGH* – транслокация с вовлечением локуса генов *IGH*/14q32

TNF-α – фактор некроза опухоли α

VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов

JAK/STAT – сигнальный путь, состоящий из Янус-киназы (JAK) и белков-трансдукторов сигнала и транскриптиции (STAT)

PI3K/Akt – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозид-3-киназа (PI3K), киназа Akt

RAS/RAF/MEK/ERK – сигнальный путь

Wnt/*β-catenin* – сигнальный путь, состоящий из белков Wnt и β-катенина

NF-κB – внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является ядерный фактор κB

Курсы терапии:

KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон в низкой дозе

M2 – винкристин + кармустин+ циклофосфан + мелфалан + преднизолон + доксорубицин

MP – мелфалан + преднизолон

MPR – леналидомид + мелфалан + преднизолон

PAD – бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон

RD – леналидомид + дексаметазон

Rd – леналидомид + дексаметазон в низкой дозе

VCD – бортезомиб + циклофосфан + дексаметазон

VD – бортезомиб + дексаметазон

VMP – бортезомиб + мелфалан + преднизолон

VRd – бортезомиб + леналидомид + дексаметазон в низкой дозе

VTD – бортезомиб + талидомид + дексаметазон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Т. В. Анализ общей выживаемости больных множественной миеломой в отдельных цитогенетических группах / Т. В. Абрамова, Т. Н. Обухова, О. С. Покровская, Е. С. Урнова, О. М. Вотякова, Л. П. Менделеева // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 30.

2. Атлас. Опухоли лимфатической системы / Под редакцией А. И. Воробьева и А. М. Кременецкой. – М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. – С. 98-103.

3. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома (лечение первичных больных): обзор литературы и собственные данные. Часть II / С. С. Бессмельцев // Онкогематология. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 379-414.

4. Булгин, Д. В. Терапевтический ангиогенез с использованием факторов роста и клеток костного мозга: биологические основы и перспективы клинического применения / Д. В. Булгин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 89-111.

5. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ 2007 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 3 (Приложение 1). – С. 1-156.

6. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.

7. Зубашева, Е. И. Прогностическое значение хромосомных аберраций при множественной миеломе / Е. И. Зубашева, Т. Н. Обухова, Н. Е. Андреева, Л. А. Водинская, Г. А. Алимова, Е. Ю. Варламова, С. М. Куликов,

Е. В. Домрачева // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53, № 6. – С. 31-35.

8. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под редакцией М. А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.

9. Медицинская цитогенетика: учебное пособие / С. Г. Ворсанова, Ю. Б. Юров, В. Н. Чернышов. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 300 с.

10. Менделеева, Л. П. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л. П. Менделеева, О. М. Вотякова, О. С. Покровская, И. Г. Рехтина, Е. И. Дарская, И. В. Гальцева, К. Д. Капланов, Д. В. Моторин, О. С. Самойлова, С. В. Семочкин, Н. В. Скворцова, М. В. Соловьев, Е. С. Урнова, В. Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1 (Приложение 2). – С. 3-24.

11. Миньженкова, М. Е. Интерстициальные делеции, идентифицированные с помощью метода сравнительной геномной гибридизации / М. Е. Миньженкова, Ж. Г. Маркова, Н. В. Шилова, В. Г. Антоненко, Н. Ю. Кузина, Ю. О. Козлова, Т. В. Золотухина // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2012. – Т. 21, № 2. – С.174-176.

12. Переводчикова, Н. И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова // Онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 367-373.

13. Шилова, Н. В. Интерфазная флуоресцентная гибридизация in situ в диагностике числовых хромосомных аберраций / Н. В. Шилова, Т. В. Золотухина // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 10. – С. 53-58.

14. Affer, M. Promiscuous MYC locus rearrangements hijack enhancers but mostly superenhancers to dysregulate MYC expression in multiple myeloma / M. Affer, M. Chesi, W. D. Chen, J. J. Keats, Y. N. Demchenko, K. Tamizhmani, V. M. Garbitt,

D. L. Riggs, L. A. Brents, A. V. Roschke, S. Van Wier, R. Fonseca, P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl // Leukemia. – 2014. – Vol. 28, N 8. – P. 1725-1735.

15. Alexanian, R. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens / R. Alexanian, A. Haut, A. U. Khan, M. Lane, E. M. McKelvey, P. J. Migliore, W. J. Stuckey, H. E. Wilson // J. Am. Med. Assoc. – 1969. – Vol. 208. – P. 1680-1685.

16. An, G. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no prognostic value / G. An, Y. Xu, L. Shi, S. Zhong, S. Deng, Z. Xie, W. Sui, F. Zhan, L. Qiu // Haematologica. – 2014. – Vol. 99, N 2. – P. 353-359.

17. An, G. T(11;14) multiple myeloma: a subtype associated with distinct immunological features, immunophenotypic characteristics but divergent outcome / G. An, Y. Xu, L. Shi, D. Zou, S. Deng, W. Sui, Z. Xie, M. Hao, H. Chang, L. Qiu // Leukemia Res. – 2013. – Vol. 37, N 10. – P. 1251-1257.

18. An, G. The impact of clone size on the prognostic value of chromosome aberrations by fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma / G. An, Z. Li, Y. T. Tai, C. Acharya, Q. Li, X. Qin, S. Yi, Y. Xu, X. Feng, C. Li, J. Zhao, L. Shi, M. Zang, S. Deng, W. Sui, M. Hao, D. Zou, Y. Zhao, J. Qi, T. Cheng, K. Ru, J. Wang, K. C. Anderson, L. Qiu // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, N 9. – P. 2148-2156.

19. Andersen, N. F. Upregulation of Syndecan-1 in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma is associated with angiogenesis / N. F. Andersen, I. B. Kristensen, B. S. Preiss, J. H. Christensen, N. Abildgaard // Eur. J. Haematol. – 2015. – Vol. 95, N 3. – P. 211-217.

20. Anderson, K. C. Targeted therapy for multiple myeloma / K. C. Anderson // Semin. Hematol. – 2001. – Vol. 38, N 3. – P. 286-294.

21. Avet-Loiseau, H. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p) / H. Avet-Loiseau, X. Leleu, M. Roussel, P. Moreau, C. Guerin-Charbonnel, D. Caillot, G. Marit, L. Benboubker, L. Voillat, C. Mathiot, B. Kolb, M. Macro, L. Campion, M. Wetterwald, A. M. Stoppa, C. Hulin, T. Facon, M. Attal, S. Minvielle, J. L. Harousseau // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 30. – P. 4630-4634.

22. Avet-Loiseau, H. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome / H. Avet-Loiseau, M. Attal, P. Moreau, C. Charbonnel, F. Garban, C. Hulin, S. Leyvraz, M. Michallet, I. Yakoub-Agha, L. Garderet, G. Marit, L. Michaux, L. Voillat, M. Renaud, R. Grosbois, G. Guillerm, L. Benboubker, M. Monconduit, C. Thieblemont, P. Casassus, D. Caillot, A. M. Stoppa, J. J. Sotto, M. Wetterwald, C. Dumontet, J. G. Fuzibet, I. Azais, V. Dorvaux, M. Zandecki, R. Bataille, S. Minvielle, J. L. Harousseau, T. Facon, C. Mathiot // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 8. – P. 3489-3495.

23. Avet-Loiseau, H. Intergroupe Francophone du Myélome. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors / H. Avet-Loiseau, F. Gerson, F. Magrangeas, S. Minvielle, J. L. Harousseau, R. Bataille // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 10. – P. 3082-3086.

24. Avet-Loiseau, H. Longterm analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities (t(4;14), del(17p), 1q gains) play a major role in defining long-term survival / H. Avet-Loiseau, M. Attal, L. Campion, D. Caillot, C. Hulin, G. Marit, A. M. Stoppa, L. Voillat, M. Wetterwald, B. Pegourie, E. Voog, M. Tiab, A. Banos, J. Jaubert, D. Bouscary, M. Macro, B. Kolb, C. Traulle, C. Mathiot, F. Magrangeas, S. Minvielle, T. Facon, P. Moreau // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, N 16. – P. 1949-1952.

25. Avet-Loiseau, H. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma / H. Avet-Loiseau, C. Li, F. Magrangeas, W. Gouraud, C. Charbonnel,

J. L. Harousseau, M. Attal, G. Marit, C. Mathiot, T. Facon, P. Moreau, K. C. Anderson, L. Campion, N. C. Munshi, S. Minvielle // Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 27. – P. 4585-4590.

26. Avet-Loiseau, H. Intergroupe Francophone du Myélome. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? / H. Avet-Loiseau, F. Malard, L. Campion, F. Magrangeas, C. Sebban, B. Lioure, O. Decaux, T. Lamy, L. Legros, J. G. Fuzibet, M. Michallet, B. Corront, P. Lenain, C. Hulin, C. Mathiot, M. Attal, T. Facon, J. L. Harousseau, S. Minvielle, P. Moreau // Blood. – 2011. – Vol. 117, N 6. – P. 2009-2011.

27. Avet-Louseau, H. Intergroupe Francophone du Myélome. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13 / H. Avet-Louseau, A. Daviet, S. Sauner, R. Bataille // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 111, N 4. – P. 1116-1117.

28. Badros, A. In the age of novel therapies, what defines high-risk multiple myeloma? / A. Badros // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2010. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 28-34.

29. Bahmanyar, M. Genomic aberrations in anaplastic multiple myeloma: High frequency of 1q21 (CKS1B) amplifications / M. Bahmanyar, X. Qi, H. Chang // Leukemia Res. – 2013. – Vol. 37, N 12. – P. 1726-1728.

30. Barlogie, B. Prognostic factor analysis of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): Examining whether different variables govern different time segments of survival / B. Barlogie, V. Bolejack, M. Schell, J. Crowley // Ann. Hematol. – 2011. – Vol. 90, N 4. – P. 423-428.

31. Barlogie, B. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma / B. Barlogie, S. Jagannath, K. R. Desikan, S. Mattox, D. Vesole, D. Siegel, G. Tricot, N. Munshi, A. Fassas, S. Singhal, J. Mehta, E. Anaissie, D. Dhodapkar, S. Naucke, J. Cromer, J. Sawyer, J. Epstein, D. Spoon, D. Ayers, B. Cheson, J. Crowley // Blood. – 1999. – Vol. 93, N 1. – P. 55-65.

32. Beldi-Ferchiou, A. Abnormal repression of SHP-1, SHP-2 and SOCS-1 transcription sustains the activation of the JAK/STAT3 pathway and the progression of the disease in multiple myeloma / A. Beldi-Ferchiou, N. Skouri, C. Ben Ali, I. Safra, A. Abdelkefi, S. Ladeb, K. Mrad, T. Ben Othman, M. Ben Ahmed // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 4. – P. 1-16.

33. Bergsagel, P. L. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma / P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl, F. Zhan, J. Sawyer, B. Barlogie, J. Jr. Shaughnessy // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 1. – P. 296-303.

34. Blokhin, N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases / N. Blokhin, L. Larionov, N. Perevodchikova, L. Chebotareva, N. Merkulova // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1958. – Vol. 68. – P. 128-132.

35. Boersma-Vreugdenhil, G. R. The recurrent translocation t(14;20)(q32;q12) in multiple myeloma results in aberrant expression of MAFB: a molecular and genetic analysis of the chromosomal breakpoint / G. R. Boersma-Vreugdenhil, J. Kuipers, E. Van Stralen, T. Peeters, L. Michaux, A. Hagemeijer, P. L. Pearson, H. C. Clevers, B. J. Bast // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126, N 3. – P. 355-363.

36. Boyd, K. D. NCRI Haematology Oncology Studies Group. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial / K. D. Boyd, F. M. Ross, L. Chiecchio, G. P. Dagrada, Z. J. Konn, W. J. Tapper, B. A. Walker, C. P. Wardell, W. M. Gregory, A. J. Szubert, S. E. Bell, J. A. Child, G. H. Jackson, F. E. Davies, G. J. Morgan // Leukemia. – 2012. – Vol. 26, N 2. – P. 349-355.

37. Boyd, K. D. NCRI Haematology Oncology Studies Group. 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 / K. D. Boyd, F. M. Ross, B. A. Walker, C. P. Wardell, W. J. Tapper, L. Chiecchio, G. Dagrada,

Z. J. Konn, W. M. Gregory, G. H. Jackson, J. A. Child, F. E. Davies, G. J. Morgan // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, N 24. – P. 7776-7784.

38. Boyd, K. D. NCRI Haematology Oncology Studies Group. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy / K. D. Boyd, F. M. Ross, W. J. Tapper, L. Chiecchio, G. Dagrada, Z. J. Konn, D. Gonzalez, B. A. Walker, S. L. Hockley, C. P. Wardell, W. M. Gregory, J. A. Child, G. H. Jackson, F. E. Davies, G. J. Morgan // Genes Chromosomes Cancer. – 2011. – Vol. 50, N 10. – P. 765-774.

39. Brito, J. L. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells / J. L. Brito, B. Walker, M. Jenner, N. J. Dickens, N. J. Brown, F. M. Ross, A. Avramidou, J. A. Irving, D. Gonzalez, F. E. Davies, G. J. Morgan // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, N 1. – P. 78-86.

40. Cavo, M. GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study / M. Cavo, P. Tacchetti, F. Patriarca, M. T. Petrucci, L. Pantani, M. Galli, F. Di Raimondo, C. Crippa, E. Zamagni, A. Palumbo, M. Offidani, P. Corradini, F. Narni, A. Spadano, N. Pescosta, G. L. Deliliers, A. Ledda, C. Cellini, T. Caravita, P. Tosi, M. Baccarani // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 2075-2085.

41. Chang, H. 1p21 deletions are strongly associated with 1q21 gains and are an independent adverse prognostic factor for the outcome of high-dose chemotherapy in patients with multiple myeloma / H. Chang, X. Qi, A. Jiang, W. Xu, T. Young, D. Reece // Bone Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 45, N 1. – P. 117-121.

42. Chang, H. Bortezomib therapy response is independent of cytogenetic abnormalities in relapsed/refractory multiple myeloma / H. Chang, Y. Trieu, X. Qi, W. Xu, K. A. Stewart, D. Reece // Leukemia Res. – 2007. – Vol. 31, N 6. – P. 779-782.

43. Chang, H. CKS1B nuclear expression is inversely correlated with $p27^{Kip1}$ expression and is predictive of an adverse survival in patients with multiple myeloma / H. Chang, N. Jiang, H. Jiang, M. N. Saha, C. Qi, W. Xu, D. Reece // Hematologica. – 2010. – Vol. 95, N 9. – P. 1542-1547.

44. Chang, H. Impact of genomic aberrations including chromosome 1 abnormalities on the outcome of patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone / H. Chang, A. Jiang, C. Qi, Y. Trieu, C. Chen, D. Reece // Leukemia Lymphoma. – 2010. – Vol. 51, N 11. – P. 2084-2091.

45. Chang, H. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation / H. Chang, C. Qi, Q. L. Yi, D. Reece, A. K. Stewart // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 358-360.

46. Chang, H. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant / H. Chang, S. Sloan, D. Li, L. Zhuang, Q. L. Yi, C. I. Chen, D. Reece, K. Chun, A. K. Stewart // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 125, N 1. – P. 64-68.

47. Chapman, M. A. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma / M. A. Chapman, M. S. Lawrence, J. J. Keats, K. Cibulskis, C. Sougnez, A. C. Schinzel, C. L. Harview, J. P. Brunet, G. J. Ahmann, M. Adli, K. C. Anderson, K. G. Ardlie, D. Auclair, A. Baker, P. L. Bergsagel, B. E. Bernstein, Y. Drier, R. Fonseca, S. B. Gabriel, C. C. Hofmeister, S. Jagannath, A. J. Jakubowiak, A. Krishnan, J. Levy, T. Liefeld, S. Lonial, S. Mahan, B. Mfuko, S. Monti, L. M. Perkins, R. Onofrio, T. J. Pugh, S. V. Rajkumar, A. H. Ramos, D. S. Siegel, A. Sivachenko, A. K. Stewart, S. Trudel, R. Vij, D. Voet, W. Winckler, T. Zimmerman, J. Carpten, J. Trent, W. C. Hahn, L. A. Garraway, M. Meyerson, E. S. Lander, G. Getz, T. R. Golub // Nature. – 2011. – Vol. 24, N 471. – P. 467-472.

48. Chavan, S. S. Bi-allelic inactivation is more prevalent at relapse in multiple myeloma, identifying RB1 as an independent prognostic marker / S. S. Chavan, J. He, R. Tytarenko, S. Deshpande, P. Patel, M. Bailey, C. K. Stein, O. Stephens, N. Weinhold, N. Petty, D. Steward, L. Rasche, M. Bauer, C. Ashby, E. Peterson, S. Ali, J. Ross, V. A. Miller, P. Stephens, S. Thanendrarajan, C. Schinke, M. Zangari, F. van Rhee, B. Barlogie, T. I. Mughal, F. E. Davies, G. J. Morgan, B. A. Walker // Blood Cancer J. – 2017. – Vol. 7, N 2. – P. 1-7.

49. Chen, M. H. Cyclin kinase subunit 1B nuclear expression predicts an adverse outcome for patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with bortezomib / M. H. Chen, C. Qi, D. Reece, H. Chang // Hum. Pathol. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 858-864.

50. Chesi, M. Drug response in a genetically engineered mouse model of multiple myeloma is predictive of clinical efficacy / M. Chesi, G. M. Matthews, V. M. Garbitt, S. E. Palmer, J. Shortt, M. Lefebure, A. K. Stewart, R. W. Johnstone, P. L. Bergsagel // Blood. – 2012. – Vol. 120, N 2. – P. 376-385.

51. Chesi, M. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts / M. Chesi, E. Nardini, R. S. Lim, K. D. Smith, W. M. Kuehl, P. L. Bergsagel // Blood. – 1998. – Vol. 92, N 9. – P. 3025-3034.

52. Chng, W. J. A validated FISH trisomy index demonstrates the hyperdiploid and nonhyperdiploid dichotomy in MGUS / W. J. Chng, S. A. Van Wier, G. J. Ahmann, J. M. Winkler, S. M. Jalal, P. L. Bergsagel, M. Chesi, M. C. Trendle, M. M. Oken, E. Blood, K. Henderson, R. Santana-Dávila, R. A. Kyle, M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, P. R. Greipp, R. Fonseca // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 6. – P. 2156-2161.

53. Chng, W. J. Clinical significance of TP53 mutation in myeloma / W. J. Chng, T. Price-Troska, N. Gonzalez-Paz, S. van Wier, S. Jacobus, E. Blood, K. Henderson, M. Oken, B. van Ness, P. Greipp, S. V. Rajkumar, R. Fonseca // Leukemia. – 2007. – Vol. 21. – P. 582-584.

54. Chng, W. J. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma / W. J. Chng, O. Glebov, P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2007. – Vol. 20. – P. 571-596.

55. Chng, W. J. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling / W. J. Chng, S. Kumar, S. Vanwier, G. Ahmann, T. Price-Troska, K. Henderson, T. H. Chung, S. Kim, G. Mulligan, B. Bryant, J. Carpten, M. Gertz, S. V. Rajkumar, M. Lacy, A. Dispenzieri, R. Kyle, P. Greipp, P. L. Bergsagel, R. Fonseca // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, N 7. – P. 2982-2989.

56. Chretien, M. L. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? / M. L. Chretien, J. Corre, V. Lauwers-Cances, F. Magrangeas, A. Cleynen, E. Yon, C. Hulin, X. Leleu, F. Orsini-Piocelle, J. S. Blade, C. Sohn, L. Karlin, X. Delbrel, B. Hebraud, M. Roussel, G. Marit, L. Garderet, M. Mohty, P. Rodon, L. Voillat, B. Royer, A. Jaccard, K. Belhadj, J. Fontan, D. Caillot, A. M. Stoppa, M. Attal, T. Facon, P. Moreau, S. Minvielle, H. Avet-Loiseau // Blood. – 2015. – Vol. 126, N 25. – P. 2713-2719.

57. Cremer, F. W. Delineation of distinct subgroups of multiple myeloma and a model for clonal evolution based on interphase cytogenetics / F. W. Cremer, J. Bila, I. Buck, M. Kartal, D. Hose, C. Ittrich, A. Benner, S. M. Raab, C. A. Theil, M. Moos, H. Goldschmidt, R. C. Bartram, A. Jauch // Genes Chromosomes Cancer. – 2005. – Vol. 44. – P. 194-203.

58. Dang, C. V. Myc on the path to cancer / C. V. Dang // Cell. – 2012. – Vol. 149, N 1. – P. 22-35.

59. Dastugue, N. Hyperdiploidy with 58–66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results / N. Dastugue, S. Suciu, G. Plat, F. Speleman, H. Cavé, S. Girard // Blood. – 2013. – Vol. 121, N 13. – P. 2415-2423.

60. Deng, S. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: High frequency of p53 deletion and poor survival: A retrospective single-center study of 834 cases / S. Deng, Y. Xu, G. An, W. Sui, D. Zou, Y. Zhao, J. Qi, F. Li, M. Hao, L. Qiu // Clin. Lymphoma Myeloma Leukemia. – 2015. – Vol. 15, N 5. – P. 286-291.

61. Denicourt, C. Relocalized $p27^{Kip1}$ Tumor Suppressor Functions as a Cytoplasmic Metastatic Oncogene in Melanoma / C. Denicourt, C. C. Saenz, B. Datnow, Xian-Shu Cui, S. F. Dowdy // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67, N 19. – P. 9238-9243.

62. DePinho, R. A. Myc family oncogenes in the development of normal and neoplastic cells / R. A. DePinho, N. Schreiber-Agus, F. W. Alt // Adv. Cancer Res. – 1991. – Vol. 57. – P. 1-46.

63. Dewald, G. W. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma / G. W. Dewald, T. Therneau, D. Larson, Y. K. Lee, S. Fink, S. Smoley, S. Paternoste, A. Adeyinka, R. Ketterling, D. L. Van Dyke, R. Fonseca, R. Kyle // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 10. – P. 3553-3558.

64. DeWald, G. W. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis / G. W. DeWald, R. A. Kyle, G. A. Hicks, P. R. Greipp // Blood. – 1985. – Vol. 66, N 2. – P. 380-390.

65. Dimopoulos, M. A. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistence and short survival in multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, B. Barlogie, T. L. Smith, R. Alexanian // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 115. – P. 931-935.

66. Dimopoulos, M. A. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, C. Chen, A. Spencer, R. Niesvizky, M. Attal, E. A. Stadtmauer, M. T. Petrucci, Z. Yu, M. Olesnyckyj, J. B. Zeldis, R. D. Knight, D. M. Weber // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, N 11. – P. 2147-2152.

67. Durie, B. G. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival / B. G. Durie, S. E. Salmon // Cancer. – 1975. – Vol. 36, N 3. – P. 842-854.

68. Engelman, J. A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations / J. A. Engelman // Nature Reviews Cancer. – 2009. – Vol. 9, N 8. – P. 550-562.

69. Enns, R. K. Fluorescence in situ hybridization (FISH) methods for medical genetics: approved guideline / R. K. Enns, G. Dewald, P. E. Barker, D. J. Rasmussen, M. Watson, G. Wood, P. R. Waytt // Wayne: NCCLS. – 2004. – Vol. 24, N 5. – P. 1-47.

70. Fefer, A. Identical-twin (syngeneic) marrow transplantation for hematologic cancers / A. Fefer, M. A. Cheever, P. D. Greenberg // J. Natl. Cancer Inst. – 1986. – Vol. 76. – P. 1269-1273.

71. Fonseca, R. Clinical and biological implications of recurrent genomic aberrations in myeloma / R. Fonseca, E. Blood, M. Rue, D. Harrington, M. M. Oken, R. A. Kyle, G. W. Dewald, B. Van Ness, S. A. Van Wier, K. J. Henderson, R. J. Bailey, P. R. Greipp // Blood. – 2003. – Vol. 101, N 11. – P. 4569-4575.

72. Fonseca, R. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy / R. Fonseca, M. M. Oken, D. Harrington, R. J. Bailey, S. A. Van Wier, K. J. Henderson, N. E. Kay, B. Van Ness, P. R. Greipp, G. W. Dewald // Leukemia. – 2001. – Vol. 15, N 6. – P. 981-986.

73. Fonseca, R. Eastern Cooperative Oncology Group Myeloma Group. The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. Fonseca, M. M. Oken, P. R. Greipp // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 4. – P. 1271-1272.

74. Fonseca, R. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spot light review / R. Fonseca, P. L. Bergsagel, J. Drach, J. Shaughnessy, N. Gutierrez, A. K. Stewart, G. Morgan, B. Van Ness, M. Chesi, S. Minvielle, A. Neri, B. Barlogie, W. M. Kuehl, P. Liebisch, F. Davies, S. Chen-Kiang, B. G. Durie, R. Carrasco, O. Sezer, T. Reiman, L. Pilarski, H. Avet-Loiseau // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, N 12. – P. 2210-2222.

75. Fonseca, R. Multiple myeloma and the translocation t(11;14)(q13;q32): a report on 13 cases / R. Fonseca, T. E. Witzig, M. A. Gertz, R. A. Kyle, J. D. Hoyer, S. M. Jalal, P. R. Greipp // Br. J. Haematol. – 1998. – Vol. 101, N 2. – P. 296-301.

76. Fonseca, R. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma / R. Fonseca, S. A. Van Wier, W. J. Chng, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, P. L. Bergsagel, S. V. Rajkumar, P. R. Greipp, M. R. Litzow, T. Price-Troska, K. J. Henderson, G. J. Ahmann, M. A. Gertz // Leukemia. – 2006. – Vol. 20, N 11. – P. 2034-2040.

77. Fonseca, R. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma / R. Fonseca, C. S. Debes-Marun, E. B. Picken, G. W. Dewald, S. C. Bryant, J. M. Winkler, E. Blood, M. M. Oken, R. Santana-Dávila, N. González-Paz, R. A. Kyle, M. A. Gertz, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, P. R. Greipp // Blood. – 2003. – Vol. 102, N 7. – P. 2562-2567.

78. Gabrea, A. Insertion of excised IgH switch sequences causes overexpression of cyclin D1 in a myeloma tumor cell / A. Gabrea, P. L. Bergsagel, M. Chesi, Y. Shou, W. M. Kuehl // Mol. Cell. – 1999. – Vol. 3. – P. 119-123.

79. Garcia-Sanz, R. Prognostic implications of DNA aneuploidy in 156 untreated multiple myeloma patients / R. Garcia-Sanz, A. Orfao, M. Gonzales, M. J. Moro, J. M. Hernandez, F. Ortega, D. Borrego, M. Carnero, F. Casanova, R. Jiménez // Br. J. Haematol. – 1995. – Vol. 90. – P. 106-112.

80. Gertz, M. A. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy / M. A. Gertz, M. Q. Lacy // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 8. – P. 2837-2840.

81. Gilmore, T. D. Multiple myeloma: lusting for NF-kappaB / T. D. Gilmore // Cancer Cell. – 2007. – Vol. 12, N 2. – P. 95-97.

82. Grabar, P. Method permitting the combined study of the electrophoretic and the immunochemical properties of protein mixtures; application to blood serum / P. Grabar, C. A. Williams // Biochim. Biophys. Acta. – 1953. – Vol. 10. – P. 193-194.

83. Greipp, P. R. International staging system for multiple myeloma / P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, R. A. Kyle, J. J. Lahuerta, H. Ludwig, G. Morgan, R. Powles, K. Shimizu, C. Shustik, P. Sonneveld, P. Tosi, I. Turesson, J. Westin // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 15. – P. 3412-3420.

84. Gu, Y. High serum lactate dehydrogenase predicts an unfavorable outcome in Chinese elderly patients with multiple myeloma / Y. Gu, Y. H. Yuan, J. Xu, Q. L. Shi, X. Y. Qu, R. Guo, H. Bai, J. D. Xu, J. Y. Li, L. J. Chen // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, N 29. – P. 48350-48361.

85. Guglielmelli, T. Frequency and distribution of trisomy 11 in multiple myeloma patients: relation with overexpression of CCND1 and t(11;14) / T. Guglielmelli, E. Giugliano, S. Cappia, M. Papotti, G. Saglio // Cancer Genet Cytogenet. – 2007. – Vol. 173, N 1. – P. 51-56.

86. Hager, K. M. Understanding the non-canonical pathways involved in p53-mediated tumor suppression / K. M. Hager, W. Gu // Carcinogenesis. – 2014. – Vol. 35, N 4. – P. 740-746.

87. Hallek, M. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process / M. Hallek, P. L. Bergsagel, K. C. Anderson // Blood. – 1998. – Vol. 91, N 1. – P. 3-21.

88. Hanamura, I. Ectopic expression of MAFB gene in human myeloma cells carrying (14;20)(q32;q11) chromosomal translocations / I. Hanamura, S. Iida, Y. Akano, Y. Hayami, M. Kato, K. Miura, S. Harada, S. Banno, A. Wakita, H. Kiyoi, T. Naoe, S. Shimizu, S. I. Sonta, M. Nitta, M. Taniwaki, R. Ueda // Jpn. J. Cancer Res. – 2001. – Vol. 92. – P. 638-644.

89. Hanamura, I. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantations / I. Hanamura, J. P. Stewart, Y. Huang, F. Zhan, M. Santra, J. R. Sawyer, K. Hollmig, M. Zangarri, M. Pineda-Roman, F. van Rhee, F. Cavall, B. Burington, J. Crowley, G. Tricot, B. Barlogie, J. D. Shaughnessy // Blood. – 2006. – Vol. 108, N 5. – P. 1724-1732.

90. Harrousseau, J. High complete and very good partial response rates with bortezomib-dexamethasone as induction prior to ASCT in newly diagnosed patients with high-risk myeloma: results of the IFM2005-01 phase 3 trial / J. Harrousseau, H. Avet-Loiseau, M. Attal, G. Marit, D. Caillot, C. Hulin, T. Facon, I. J. Webb, C. Mathiot, P. Moreau // ASH Annual Meeting Abstracts. – 2009. – Vol. 114. – P. 353.

91. Harrousseau, J. L. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary result of an IFM phase II study / J. L. Harrousseau, M. Attal, X. Leleu, J. Troncy, B. Pegourie, A. M. Stoppa, C. Hulin, L. Benboubker, J. G. Fuzibet,

M. Renaud, P. Moreau, H. Avet-Loiseau // Haematologica. – 2005. – Vol. 90 (Suppl. 1). – P. 724.

92. Hebraud, B. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients / B. Hebraud, X. Leleu, V. Lauwers-Cances, M. Roussel, D. Caillot, G. Marit, L. Karlin, C. Hulin, C. Gentil, F. Guilhot, L. Garderet, T. Lamy, S. Brechignac, B. Pegourie, J. Jaubert, M. Dib, A. M. Stoppa, C. Sebban, C. Fohrer, J. Fontan, C. Fruchart, M. Macro, F. Orsini-Piocelle, G. Lepeu, C. Sohn, J. Corre, T. Facon, P. Moreau, M. Attal, H. Avet-Loiseau // Leukemia. – 2014. – Vol. 28, N 3. – P. 675-679.

93. Hervé, A. L. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications / A. L. Hervé, M. Florence, M. Philippe, A. Michel, F. Thierry, A. Kenneth, H. Jean-Luc, M. Nikhil, M. Stéphane // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 14. – P. 1893-1897.

94. Hideshima, T. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets / T. Hideshima, C. Mitsiades, G. Tonon, P. G. Richardson, K. C. Anderson // Nature Reviews Cancer. – 2007. – Vol. 7, N 8. – P. 585-598.

95. Holmfeldt, L. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia / L. Holmfeldt, L. Wei, E. Diaz-Flores, M. Walsh, J. Zhang, L. Ding, D. Payne-Turner, M. Churchman, A. Andersson, S. C. Chen, K. McCastlain, J. Becksfort, J. Ma, G. Wu, S. N. Patel, S. L. Heatley, L. A. Phillips, G. Song, J. Easton, M. Parker, X. Chen, M. Rusch, K. Boggs, B. Vadodaria, E. Hedlund, C. Drenberg, S. Baker, D. Pei, C. Cheng, R. Huether, C. Lu, R. S. Fulton, L. L. Fulton, Y. Tabib, D. J. Dooling, K. Ochoa, M. Minden, I. D. Lewis, L. B. To, P. Marlton, A. W. Roberts, G. Raca, W. Stock, G. Neale, H. G. Drexler, R. A. Dickins, D. W. Ellison, S. A. Shurtleff, C. H. Pui, R. C. Ribeiro, M. Devidas, A. J. Carroll, N. A. Heerema, B. Wood, M. J. Borowitz, J. M. Gastier-Foster,

S. C. Raimondi, E. R. Mardis, R. K. Wilson, J. R. Downing, S. P. Hunger, M. L. Loh, C. G. Mullighan // Nature Genet. – 2013. – Vol. 45, N 3. – P. 242-252.

96. Hurt, E. M. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma / E. M. Hurt, A. Wiestner, A. Rosenwald, A. L. Shaffer, E. Campo, T. Grogan, P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl, L. M. Staudt // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 5, N 2. – P. 191-199.

97. Jagannath, S. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis con- ferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials / S. Jagannath, P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J. L. Harousseau, J. M. Cowan, K. C. Anderson // Leukemia. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 151-157.

98. Jakob, C. Angiogenesis in multiple myeloma / C. Jakob, J. Sterz, I. Zavrski, U. Heider, L. Kleeberg, C. Fleissner, M. Kaiser, O. Sezer // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42, N 11. – P. 1581-1590.

99. Jaksic, W. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance / W. Jaksic, S. Trudel, H. Chang, Y. Trieu, X. Qi, J. Mikhael, D. Reece, C. Chen, A. K. Stewart // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 28. – P. 7069-7073.

100. Janssen, J. W. Concurrent activation of a novel putative transforming gene, myeov, and cyclin D1 in a subset of multiple myeloma cell lines with t(11;14)(q13;q32) / J. W. Janssen, J. W. Vaandrager, T. Heuser, A. Jauch, P. M. Kluin, E. Geelen, P. L. Bergsagel, W. M. Kuehl, H. G. Drexler, T. Otsuki, C. R. Bartram, E. Schuuring // Blood. – 2000. – Vol. 95, N 8. – P. 2691-2698.

101. Jares, P. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma / P. Jares, D. Colomer, E. Campo // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122, N 10. – P. 3416-3423.

102. Jelinek, D. Mechanisms of myeloma cell growth control / D. Jelinek // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 12. – P. 13-14.

103. Jian, Y. Prognostic Impact of Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of 229 Patients / Y. Jian, X. Chen, H. Zhou, W. Zhu, N. Liu, C. Geng, W. Chen // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, N 19. – P. 1-7.

104. Jimenez-Zepeda, V. H. Chromosome abnormalities defined by conventional cytogenetics in plasma cell leukemia: What have we learned about its biology? / V. H. Jimenez-Zepeda, Y. Neme-Yunes, E. Braggio // Eur. J. Haematol. – 2011. – Vol. 87, N 1. – P. 20-27.

105. Juge-Morineau, N. The retinoblastoma susceptibility gene RB-1 in multiple myeloma / N. Juge-Morineau, J. L. Harousseau, M. Amiot, R. Bataille // Leukemia Lymphoma. – 1997. – Vol. 24. – P. 229-237.

106. Kapoor, P. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapie / P. Kapoor, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, S. Sinha, M. A. Gertz, A. K. Stewart, P. L. Bergsagel, M. Q. Lacy, D. D. Dingli, R. P. Ketterling, F. Buadi, R. A. Kyle, T. E. Witzig, P. R. Greipp, A. Dispenzieri, S. Kumar // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85, N 6. – P. 532-537.

107. Karlin, L. Clinical and biological features of t(4;14) multiple myeloma: a prospective study / L. Karlin, J. Soulier, O. Chandesris, S. Choquet, K. Belhadj, M. Macro, D. Bouscary, R. Porcher, D. Ghez, M. Malphettes, B. Asli, J. C. Brouet, J. C. Bories, O. Hermine, J. P. Fermand, B. Arnulf // Leukemia Lymphoma. – 2011. – Vol. 52, N 2. – P. 238-246.

108. Kaufman, G. P. Impact of cytogenetic classification on outcomes following early high-dose therapy in multiple myeloma / G. P. Kaufman, M. A. Gertz, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, F. K. Buadi, D. Dingli, S. R. Hayman, P. Kapoor, J. A. Lust, S. Russell,

R. S. Go, Y. L. Hwa, R. A. Kyle, S. V. Rajkumar, S. K. Kumar // Leukemia. – 2016. – Vol. 30, N 3. – P. 633-639.

109. Kaufmann, H. Both chromosome 13 abnormalities by metaphase cytogenetics and deletion of 13q by interphase FISH only are prognostically relevant in multiple myeloma / H. Kaufmann, E. Krömer, T. Nösslinger, A. Weltermann, J. Ackermann, R. Reisner, M. Bernhart, J. Drach // Eur. J. Haematol. – 2003. – Vol. 71, N 3. – P. 179-183.

110. Kaufmann, H. Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma / H. Kaufmann, J. Ackermann, C. Baldia, T. Nösslinger, R. Wieser, S. Seidl, V. Sagaster, H. Gisslinger, U. Jäger, M. Pfeilstöcker, C. Zielinski, J. Drach // Leukemia. – 2004. – Vol. 18, N 11. – P. 1879-1882.

111. Kazandjian, D. Smoldering multiple myeloma: pathophysiologic insights, novel diagnostics, clinical risk models, and treatment strategies / D. Kazandjian, S. Mailankody, N. Korde, O. Landgren // Clinical advances in hematology and oncology. – 2014. – Vol. 12, N 9. – P. 578-587.

112. Keats, J. J. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression / J. J. Keats, T. Reiman, C. A. Maxwell, B. J. Taylor, L. M. Larratt, M. J. Mant, A. R. Belch, L. M. Pilarski // Blood. – 2003. – Vol. 101, N 4. – P. 1520-1529.

113. Kim, D. CD19-CD45 low/- CD38 high/CD138+ plasma cells enrich for human tumorigenic myeloma cells / D. Kim, C. Y. Park, B. C Medeiros, I. L. Weissman // Leukemia. – 2012. – Vol. 26, N 12. – P. 2530-2537.

114. Kristensen, I. B. Hepatocyte growth factor pathway upregulation in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma is associated with lytic bone disease / I. B. Kristensen, J. H. Christensen, M. B. Lyng, M. B. Moller, L. Pedersen,

L. M. Rasmussen, H. J. Ditzel, N. Abildgaard // Br. J. Haematol. – 2013. – Vol. 161, N 3. – P. 373-382.

115. Kuehl, W. M. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions / W. M. Kuehl, P. L. Bergsagel // Nature Reviews Cancer. – 2002. – Vol. 2, N 3. – P. 175-187.

116. Kumar, S. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K. C. Anderson // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 328-346.

117. Kumar, S. K. Impact of gene expression profiling-based risk stratification in patients with myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone / S. K. Kumar, H. Uno, S. J. Jacobus, S. A. Van Wier, G. J. Ahmann, K. J. Henderson, N. S. Callander, J. L. Haug, D. S. Siegel, P. R. Greipp, R. Fonseca, S. V. Rajkumar // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 16. – P. 4359-4362.

118. Kumar, S. K. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies / S. K. Kumar, S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, S. J. Russell, J. A. Lust, P. R. Greipp, R. A. Kyle, M. A. Gertz // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 5. – P. 2516-2520.

119. Kumar, S. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics / S. Kumar, R. Fonseca, R. P. Ketterling, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, M. A. Gertz, S. R. Hayman, F. K. Buadi, D. Dingli, R. A. Knudson, A. Greenberg, S. J. Russell, S. R. Zeldenrust, J. A. Lust, R. A. Kyle, P. L. Bergsagel, S. V. Rajkumar // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 9. – P. 2100-2105.

120. Kyle, R. A. Multiple myeloma / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1860-1873.

121. Kyle, R. A. Multiple myeloma: an odyssey of discovery / R. A. Kyle // Br. J. Haematol. – 2000. – Vol. 111, N 4. – P. 1035-1044.

122. Kyle, R. A. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, R. Fonseca, S. V. Rajkumar, J. R. Offord, D. R. Larson, M. E. Plevak, T. M. Therneau, P. R. Greipp // Mayo Clin. Proc. – 2003. – Vol. 78, N 1. – P. 21-33.

123. Lamorte, S. Syndecan-1 promotes the angiogenic phenotype of multiple myeloma endothelial cells / S. Lamorte, S. Ferrero, S. Aschero, L. Monitillo, B. Bussolati, P. Omedè, M. Ladetto, G. Camussi // Leukemia. – 2012. – Vol. 26, N 5. – P. 1081-1090.

124. Landgren, O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study / O. Landgren, R. A. Kyle, R. M. Pfeiffer, J. A. Katzmann, N. E. Caporaso, R. B. Hayes, A. Dispenzieri, S. Kumar, R. J. Clark, D. Baris, R. Hoover, S. V. Rajkumar // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 22. – P. 5412-5417.

125. Landgren, O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies / O. Landgren // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2013. – Vol. 2013, N 1. – P. 478-487.

126. Lauring, J. The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity / J. Lauring, A. M. Abukhdeir, H. Konishi, J. P. Garay, J. P. Gustin, Q. Wang, R. J. Arceci, W. Matsui, B. H. Park // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 2. – P. 856-864.

127. Leone, P. E. Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: biological and clinical implications / P. E. Leone, B. A. Walker, M. W. Jenner, L. Chiecchio, G. Dagrada, R. K. Protheroe, D. C. Johnson, N. J. Dickens, J. L. Brito, M. Else, D. Gonzalez, F. M. Ross, S. Chen-Kiang, F. E. Davies, G. J. Morgan // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, N 19. – P. 6033-6041.

128. Li, J. Y. Detection of translocation t(11;14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization / J. Y. Li, F. Gaillard, A. Moreau, J. L. Harousseau, C. Laboisse, N. Milpied, R. Bataille, H. Avet-Loiseau // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 154, N 5. – P. 1449-1452.

129. Lionetti, M. Molecular spectrum of TP53 mutations in plasma cell dyscrasias by next generation sequencing: An Italian cohort study and overview of the literature // M. Lionetti, M. Barbieri, M. Manzoni, S. Fabris, C. Bandini, K. Todoerti, F. Nozza, D. Rossi, P. Musto, L. Baldini, K. Todoerti, F. Nozza, D. Rossi, P. Musto, L. Baldini, A. Neri // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, N 16. – P. 21353-21361.

130. Lodé, L. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma / L. Lodé, M. Eveillard, V. Trichet, T. Soussi, S. Wuillème, S. Richebourg, F. Magrangeas, N. Ifrah, L. Campion, C. Traullé, F. Guilhot, D. Caillot, G. Marit, C. Mathiot, T. Facon, M. Attal, J. L. Harousseau, P. Moreau, S. Minvielle, H. Avet-Loiseau // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, N 11. – P. 1973-1976.

131. Lohr, J. G. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: Implications for targeted therapy / J. G. Lohr, P. Stojanov, S. I. Carter, P. Cruz-Gordillo, M. S. Lawrence, D. Auclair, C. Sougnez, B. Knoechel, J. Gould, G. Saksena, K. Cibulskis, A. McKenna, M. A. Chapman, R. Straussman, J. Levy, L. M. Perkins, J. J. Keats, S. E. Schumacher, M. Rosenberg, G. Getz, T. R. Golub // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 25. – P. 91-101.

132. Longsworth, A. B. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma / A. B. Longsworth, T. Shedlovsky, D. A. MacInnes // J. Exp. Med. – 1939. – Vol. 70. – P. 399-413.

133. López-Corral, L. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells / L. López-Corral, N. C. Gutiérrez, M. B. Vidriales, M. V. Mateos,

A. Rasillo, R. García-Sanz, B. Paiva, J. F. San Miguel // Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, N 7. – P. 1692-1700.

134. MacLennan, I. C. Germinal centers / I. C. MacLennan // Ann. Rev. Immunol. – 1994. – Vol. 12. – P. 117-139.

135. Mangiacavalli, S. Correlation between burden of 17P13.1 alteration and rapid escape to plasma cell leukaemia in multiple myeloma / S. Mangiacavalli, L. Pochintesta, F. Cocito, A. Pompa, P. Bernasconi, M. Cazzola, A. Corso // Br. J. Haematol. – 2013. – Vol. 162. – P. 555-558.

136. Martinez-Garcia, E. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells / E. Martinez-Garcia, R. Popovic, D. J. Min, S. M. Sweet, P. M. Thomas, L. Zamdborg, A. Heffner, C. Will, L. Lamy, L. M. Staudt, D. L. Levens, N. L. Kelleher, J. D. Licht // Blood. – 2011. – Vol. 117, N 1. – P. 211-220.

137. Mateos, M. V. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial / M. V. Mateos, A. Oriol, J. Martínez-López, N. Gutiérrez, A. I. Teruel, R. de Paz, J. García-Laraña, E. Bengoechea, A. Martín, J. D. Mediavilla, L. Palomera, F. de Arriba, Y. González, J. M. Hernández, A. Sureda, J. L. Bello, J. Bargay, F. J. Peñalver, J. M. Ribera, M. L. Martín-Mateos, R. García-Sanz, M. T. Cibeira, M. L. Ramos, M. B. Vidriales, B. Paiva, M. A. Montalbán, J. J. Lahuerta, J. Bladé, J. F. Miguel // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11, N 10. – P. 934-941.

138. Mateos, M. V. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance / M. V. Mateos, N. C. Gutiérrez, M. L. Martín-Ramos, B. Paiva, M. A. Montalbán, A. Oriol, J. Martínez-López, A. I. Teruel, E. Bengoechea, A. Martín,

J. Díaz-Mediavilla, F. de Arriba, L. Palomera, J. M. Hernández, A. Sureda, J. Bargay, F. J. Peñalver, J. M. Ribera, M. L. Martín-Mateos, M. Fernández, R. García-Sanz, M. B. Vidriales, J. Bladé, J. J. Lahuerta, J. F. San Miguel // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 17. – P. 4547-4553.

139. Mateos, M.V. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial / M. V. Mateos, P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, J. F. San Miguel // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 13. – P. 2259-2266.

140. Matsue, K. Quantification of bone marrow plasma cell infiltration in multiple myeloma: usefulness of bone marrow aspirate clot with CD138 immunohistochemistry / K. Matsue, Y. Matsue, K. Kumata, Y. Usui, Y. Suehara, K. Fukumoto, M. Fujisawa, K. Narita, M. Takeuchi // Hematol. Oncol. – 2016. – Vol. 35, N 3. – P. 1-6.

141. McElwain, T. J. High-dose intravenous melphalan for plasmacell leukaemia and myeloma / T. J. McElwain, R. L. Powles // Lancet. – 1983. – Vol. 2. – P. 822-824.

142. Merz, M. Baseline characteristics, chromosomal alterations, and treatment affecting prognosis of deletion 17p in newly diagnosed myeloma / M. Merz, T. Hielscher, A. Seckinger, D. Hose, E. K. Mai, M. S. Raab, H. Goldschmidt, A. Jauch, J. Hillengass // Am. J. Hematol. – 2016. – Vol. 91, N 11. – P. 473-477.

143. Mikhael, J. R. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 / J. R. Mikhael, D. Dingli, V. Roy, C. B. Reeder, F. K. Buadi, S. R. Hayman, A. Dispenzieri, R. Fonseca, T. Sher, R. A. Kyle, Y. Lin, S. J. Russell, S. Kumar, P. L. Bergsagel, S. R. Zeldenrust, N. Leung, M. T. Drake,

P. Kapoor, S. M. Ansell, T. E. Witzig, J. A. Lust, R. J. Dalton, M. A. Gertz, A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, A. Chanan-Khan, M. Q. Lacy // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, N 4. – P. 360-376.

144. Moreau, P. ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig, H. Schouten, M. Mohty, M. Dimopoulos, M. Dreyling // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24 (Suppl. 6). – P. 133-137.

145. Moreaux, J. MYEOV is a prognostic factor in multiple myeloma / J. Moreaux, D. Hose, A. Bonnefond, T. Reme, N. Robert, H. Goldschmidt, B. Klein // Exp. Hematol. – 2010. – Vol. 38, N 12. – P. 1189-1198.

146. Morgan, G. J. National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis / G. J. Morgan, W. M. Gregory, F. E. Davies, S. E. Bell, A. J. Szubert, J. M. Brown, N. N. Coy, G. Cook, N. H. Russell, C. Rudin, H. Roddie, M. T. Drayson, R. G. Owen, F. M. Ross, G. H. Jackson, J. A. Child // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 1. – P. 7-15.

147. Morgan, G. J. The genetic architecture of multiple myeloma / G. J. Morgan, B. A. Walker and F. E. Davies // Nature Reviews Cancer. – 2012. – Vol. 12, N 5. – P. 335-348.

148. Mosca, L. Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles / L. Mosca, P. Musto, K. Todoerti, M. Barbieri, L. Agnelli, S. Fabris, G. Tuana, M. Lionetti, E. Bonaparte, S. M. Sirchia, V. Grieco, G. Bianchino, F. D'Auria, T. Statuto, C. Mazzoccoli, L. De Luca, M. T. Petrucci, F. Morabito, M. Offidani, F. Di Raimondo, A. Falcone, T. Caravita, P. Omede, M. Boccadoro, A. Palumbo, A. Neri // Am. J. Hematol. – 2013. – Vol. 88, N 1. – P. 16-23.

149. Nahi, H. Clinical impact of chromosomal aberrations in multiple myeloma / H. Nahi, T. Sutlu, M. Jansson, E. Alici, G. Gahrton // J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 269, N 2. – P. 137-147.

150. Narita, T. T(14;16) - positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs / T. Narita, A. Inagaki, T. Kobayashi, Y. Kuroda, T. Fukushima, M. Nezu, S. Fuchida, H. Sakai, N. Sekiguchi, I. Sugiura, Y. Maeda, H. Takamatsu, N. Tsukamoto, D. Maruyama, Y. Kubota, M. Kojima, K. Sunami, T. Ono, M. Ri, K. Tobinai, S. Iida // Blood Cancer J. – 2015. – Vol. 5, N 2. – P. 285.

151. Neben, K. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p / K. Neben, H. M. Lokhorst, A. Jauch, U. Bertsch, T. Hielscher, B. Van der Holt, H. Salwender, I. W. Blau, K. Weisel, M. Pfreundschuh, C. Scheid, U. Dührsen, W. Lindemann, I. G. Schmidt-Wolf, N. Peter, C. Teschendorf, H. Martin, M. Haenel, H. G. Derigs, M. S. Raab, A. D. Ho, H. van de Velde, D. Hose, P. Sonneveld, H. Goldschmidt // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 4. – P. 940-948.

152. Neben, K. Combining information regarding chromosomal aberrations t(4;14) and del(17p13) with the International Staging System classification allows stratification of myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation / K. Neben, A. Jauch, U. Bertsch, C. Heiss, T. Hielscher, A. Seckinger, T. Mors, N. Z. Müller, J. Hillengass, M. S. Raab, A. D. Ho, D. Hose, H. Goldschmidt // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, N 7. – P. 1150-1507.

153. Nemec, P. Gain of 1q21 Is an Unfavorable Genetic Prognostic Factor for Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Chemotherapy / P. Nemec, Z. Zemanova, H. Greslikova, K. Michalova, H. Filkova, J. Tajtlova, D. Kralova, R. Kupska, J. Smetana, M. Krejci, L. Pour, L. Zahradova, V. Sandecka, Z. Adam, T. Buchler, I. Spicka, E. Gregora, P. Kuglik, R. Hajek // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 548-554.

154. Neri, P. Genomic instability in multiple myeloma: mechanisms and therapeutic implications / P. Neri, N. J. Bahlis // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2013. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 69-82.

155. Ni, I. B. Translocation t(11;14) (q13;q32) and genomic imbalances in multi-ethnic multiple myeloma patients: a Malaysian study / I. B. Ni, N. C. Ching, C. K. Meng, Z. Zakaria // Hematol. Rep. – 2012. – Vol. 4, N 3. – P. 19.

156. Oakervee, H. E. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma / H. E. Oakervee, R. Popat, N. Curry, P. Smith, C. Morris, M. Drake, S. Agrawal, J. Stec, D. Schenkein, D. L. Esseltine, J. D. Cavenagh // Br. J. Haematol. – 2005. – Vol. 129, N 6. – P. 755-762.

157. Oh, S. Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). Chromosome 13 deletion and hypodiploidy on conventional cytogenetics are robust prognostic factors in Korean multiple myeloma patients: web-based multicenter registry study / S. Oh, D. H. Koo, M. J. Kwon, K. Kim, C. Suh, C. K. Min, S. S. Yoon, H. J. Shin, D. Y. Jo, J. Y. Kwak, J. S. Kim, S. K. Sohn, Y. D. Joo, H. S. Eom, S. H. Kim, Y. S. Kim, C. Kim, Y. C. Mun, H. Kim, D. S. Lee, J. H. Lee // Ann. Hematol. – 2014 – Vol. 93, N 8. – P. 1353-1361.

158. Onodera, N. Formation of a hyperdiploid karyotype in childhood acute lymphoblastic leukemia / N. Onodera, N. R. McCabe, C. M. Rubin // Blood. – 1992. – Vol. 80. – P. 203-208.

159. Orlowski, R. Z. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies / R. Z. Orlowski, P. M. Voorhees, R. A. Garcia, M. D. Hall, F. J. Kudrik, T. Allred, A. R. Johri, P. E. Jones, A. Ivanova, H. W. Van Deventer, D. A. Gabriel, T. C. Shea, B. S. Mitchell, J. Adams, D. L. Esseltine, E. G. Trehu, M. Green, M. J. Lehman,

S. Natoli, J. M. Collins, C. M. Lindley, E. C. Dees // Blood. – 2005. – Vol. 105, N 8. – P. 3058-3065.

160. Orlowski, R. Z. Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies / R. Z. Orlowski, T. E. Stinchcombe, B. S. Mitchell, T. C. Shea, A. S. Baldwin, S. Stahl, J. Adams, D. L. Esseltine, P. J. Elliott, C. S. Pien, R. Guerciolini, J. K. Anderson, N. D. Depcik-Smith, R. Bhagat, M. J. Lehman, S. C. Novick, O. A. O'Connor, S. L. Soignet // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20, N 22. – P. 4420-4427.

161. Osserman, E. F. Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma / E. F. Osserman, L. B. DiRe, J. DiRe, W. H. Sherman, J. A. Hersman, R. Storb // Acta Haematol. – 1982. – Vol. 68. – P. 215-223.

162. Palumbo, A. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma / A. Palumbo, R. Hajek, M. Delforge, M. Kropff, M. T. Petrucci, J. Catalano, H. Gisslinger, W. Wiktor-Jędrzejczak, M. Zodelava, K. Weisel, N. Cascavilla, G. Iosava, M. Cavo, J. Kloczko, J. Bladé, M. Beksac, I. Spicka, T. Plesner, J. Radke, C. Langer, D. Ben Yehuda, A. Corso, L. Herbein, Z. Yu, J. Mei, C. Jacques, M. A. Dimopoulos // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, N 19. – P. 1759-1769.

163. Palumbo, A. Multiple Myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1046-1060.

164. Palumbo, A. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva, H. M. Lokhorst, H. Goldschmidt, L. Rosinol, P. Richardson, S. Caltagirone, J. J. Lahuerta, T. Facon, S. Bringhen, F. Gay, M. Attal, R. Passera, A. Spencer, M. Offidani, S. Kumar, P. Musto, S. Lonial, M. T. Petrucci, R. Z. Orlowski, E. Zamagni, G. Morgan, M. A. Dimopoulos, B. G. Durie, K. C. Anderson, P. Sonneveld, J. San Miguel, M. Cavo, S. V. Rajkumar, P. Moreau // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, N 26. – P. 2863-2869.

165. Paulsson, K. High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursor high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols / K. Paulsson, E. Forestier, M. K. Andersen, K. Autio, G. Barbany, G. Borgström, L. Cavelier, I. Golovleva, S. Heim, K. Heinonen, R. Hovland, J. H. Johannsson, E. Kjeldsen, A. Nordgren, L. Palmqvist, B. Johansson; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group (NLCSG) // Haematologica. – 2013. – Vol. 98, N 9. – P. 1424-1432.

166. Pawlyn, C. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations / C. Pawlyn, L. Melchor, A. Murison, C. P. Wardell, A. Brioli, E. M. Boyle, M. F. Kaiser, B. A. Walker, D. B. Begum, N. B. Dahir, P. Proszek, W. M. Gregory, M. T. Drayson, G. H. Jackson, F. M. Ross, F. E. Davies, G. J. Morgan // Blood. – 2015. – Vol. 125, N 5. – P. 831-840.

167. Pineda-Roman, M. Sustained complete remissions in multiple myeloma linked to bortezomib in total therapy 3: comparison with total therapy 2 / M. Pineda-Roman, M. Zangari, J. Haessler, E. Anaissie, G. Tricot, F. van Rhee, J. Crowley, J. D. Shaughnessy, B. Barlogie // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 140, N 6. – P. 625-634.

168. Popat, R. A phase I/II study of bortezomib and low dose intravenous melphalan (BM) for relapsed multiple myeloma / R. Popat, H. E. Oakervee, N. Foot, S. Agrawal, P. Smith, C. Craddock, C. Williams, S. Basu, J. D. Cavenagh // Blood. – 2005. – Vol. 106 (Abstract). – P. 2555.

169. Purushothaman, A. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 by myeloma cellspromotes endothelial invasion and angiogenesis / A. Purushothaman, T. Uyama, F. Kobayashi, S. Yamada, K. Sugahara, A. C. Rapraeger, R. D. Sanderson // Blood. – 2010. – Vol. 115, N 12. – P. 2449-2457.

170. Rajkumar, S. V. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma / S. V. Rajkumar, S. R. Hayman, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. M. Geyer, B. Kabat, S. R. Zeldenrust, S. Kumar, P. R. Greipp, R. Fonseca, J. A. Lust, S. J. Russell, R. A. Kyle, T. E. Witzig, M. A. Gertz // Blood. – 2005. – Vol. 106, N 13. – P. 4050-4053.

171. Rajkumar, S. V. Cytogenetic abnormalities correlate with the plasma cell labeling index and extent of bone marrow involvement in myeloma / S. V. Rajkumar, R. Fonseca, G. W. Dewald, T. M. Therneau, M. Q. Lacy, R. A. Kyle, P. R. Greipp, M. A. Gertz // Cancer Genet Cytogenet. – 1999. – Vol. 113, N 1. – P. 73-77.

172. Rajkumar, S. V. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos, A. Palumbo, J. Blade, G. Merlini, M. V. Mateos, S. Kumar, J. Hillengass, E. Kastritis, P. Richardson, O. Landgren, B. Paiva, A. Dispenzieri, B. Weiss, X. LeLeu, S. Zweegman, S. Lonial, L. Rosinol, E. Zamagni, S. Jagannath, O. Sezer, S. Y. Kristinsson, J. Caers, S. Z. Usmani, J. J. Lahuerta, H. E. Johnsen, M. Beksac, M. Cavo, H. Goldschmidt, E. Terpos, R. A. Kyle, K. C. Anderson, B. G. Durie, J. F. Miguel // Lancet. Oncol. – 2014. – Vol. 15, N 12. – P. 538-548.

173. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. V. Rajkumar // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89, N 10. – P. 999-1009.

174. Richardson, P. A phase 1 trial of lenalidomide (REV LIMID(R)) with bortezomib (VELCADE(R)) in relapsed and refractory multiple myeloma / P. Richardson, R. Schlossman, N. Munshi // Blood. – 2005. – Vol. 106 (110a, Abstract). – P. 365.

175. Richardson, P. G. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma / P. G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson, S. Singhal, S. Jagannath, D. Irwin, S. V. Rajkumar, G. Srkalovic, M. Alsina, R. Alexanian, D. Siegel, R. Z. Orlowski, D. Kuter, S. A. Limentani, S. Lee, T. Hideshima, D. L. Esseltine, M. Kauffman,

J. Adams, D. P. Schenkein, K. C. Anderson // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N 26. – P. 2609-2617.

176. Richardson, P. G. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma / P. G. Richardson, E. Blood, C. S. Mitsiades, S. Jagannath, S. R. Zeldenrust, M. Alsina, R. L. Schlossman, S. V. Rajkumar, K. R. Desikan, T. Hideshima, N. C. Munshi, K. Kelly-Colson, D. Doss, M. L. McKenney, S. Gorelik, D. Warren, A. Freeman, R. Rich, A. Wu, M. Olesnyckyj, K. Wride, W. S. Dalton, J. Zeldis, R. Knight, E. Weller, K. C. Anderson // Blood. – 2006. – Vol. 108, N 10. – P. 3458-3464.

177. Richardson, P. G. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster, D. Irwin, E. A. Stadtmauer, T. Facon, J. L. Harousseau, D. Ben-Yehuda, S. Lonial, H. Goldschmidt, D. Reece, J. F. San-Miguel, J. Blade, M. Boccadoro, J. Cavenagh, W. S. Dalton, A. L. Boral, D. L. Esseltine, J. B. Porter, D. Schenkein, K. C. Anderson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 24. – P. 2487-2498.

178. Richardson, P. G. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma / P. G. Richardson, R. L. Schlossman, E. Weller, T. Hideshima, C. Mitsiades, F. Davies, R. LeBlanc, L. P. Catley, D. Doss, K. Kelly, M. McKenney, J. Mechlowicz, A. Freeman, R. Deocampo, R. Rich, J. J. Ryoo, D. Chauhan, K. Balinski, J. Zeldis, K. C. Anderson // Blood. – 2002. – Vol. 100, N 9. – P. 3063-3067.

179. Robillard, N. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma / N. Robillard, H. Avet-Loiseau, R. Garand, P. Moreau, D. Pineau, M. J. Rapp, J. L. Harousseau, R. Bataille // Blood. – 2003. – Vol. 102, N 3. – P. 1070-1071.

180. Rosiñol, L. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study / L. Rosiñol, A. Oriol, A. I. Teruel, D. Hernández, J. López-Jiménez, J. de la Rubia, M. Granell, J. Besalduch, L. Palomera, Y. González, M. A. Etxebeste, J. Díaz-Mediavilla, M. T. Hernández, F. de Arriba, N. C. Gutiérrez, M. L. Martín-Ramos, M. T. Cibeira, M. V. Mateos, J. Martínez, A. Alegre, J. J. Lahuerta, J. San Miguel, J. Bladé // Blood. – 2012. – Vol. 120, N 8. – P. 1589-1596.

181. Ross, F. M. European Myeloma Network. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders / F. M. Ross, H. Avet-Loiseau, G. Ameye, N. C. Gutiérrez, P. Liebisch, S. O'Connor, K. Dalva, S. Fabris, A. M. Testi, M. Jarosova, C. Hodkinson, A. Collin, G. Kerndrup, P. Kuglik, D. Ladon, P. Bernasconi, B. Maes, Z. Zemanova, K. Michalova, L. Michau, K. Neben, N. E. Hermansen, K. Rack, A. Rocci, R. Protheroe, L. Chiecchio, H. A. Poirel, P. Sonneveld, M. Nyegaard, H. E. Johnsen // Haematologica. – 1997. – Vol. 8. – P. 1272-1277.

182. Ross, F. M. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long term stable disease in MGUS / F. M. Ross, L. Chiecchio, G. Dagrada, R. K. Protheroe, D. M. Stockley, C. J. Harrison, C. P. Cross Nicholas, A. J. Szubert, M. T. Drayson, G. J. Morgan // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, N 7. – P. 1221-1225.

183. Safavi, S. Near-haploid and low-hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: two distinct subtypes with consistently poor prognosis / S. Safavi, K. Paulsson // Blood. – 2017. – Vol. 129, N 4. – P. 420-423.

184. Salmon, S. E. Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma / S. E. Salmon // Semin. Hematol. – 1973. – Vol. 10. – P. 135-147.

185. San Miguel, J. F. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma / J. F. San Miguel, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, M. Kropff, I. Spicka, M. T. Petrucci, A. Palumbo, O. S. Samoilova, A. Dmoszynska, K. M. Abdulkadyrov, R. Schots, B. Jiang, M. V. Mateos, K. C. Anderson, D. L. Esseltine, K. Liu, A. Cakana, H. van de Velde, P. G. Richardson // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 9. – P. 906-917.

186. Santra, M. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript / M. Santra, F. Zhan, E. Tian, B. Barlogie, J. Jr. Shaughnessy // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 2374-2376.

187. Sawyer, J. R. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma / J. R. Sawyer, J. A. Waldron, S. Jagannath, B. Barlogie // Cancer Genet. Cytogenet. – 1995. – Vol. 82, N 1. – P. 41-49.

188. Sawyer, J. R. Multicolour spectral karyotyping identifies new translocations and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma / J. R. Sawyer, J. L. Lukacs, E. L. Thomas, C. M. Swanson, L. S. Goosen, G. Sammartino, J. C. Gilliland, N. C. Munshi, G. Tricot, J. D. Shaughnessy, B. Barlogie // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol. 112, N 1. – P. 167-174.

189. Sawyer, J. R. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma / J. R. Sawyer // Cancer Genet. – 2011. – Vol. 204, N 1. – P. 3-12.

190. Seabright, M. A rapid banding technique for human chromosomes / M. Seabright // Lancet. – 1971. – Vol. 2, N 7731. – P. 971-972.

191. Sekiguchi, N. Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy / N. Sekiguchi, K. Ootsubo, M. Wagatsuma, K. Midorikawa, A. Nagata, S. Noto, K. Yamada, N. Takezako // Int. J. Hematol. – 2014. – Vol. 99, N 3. – P. 288-295.

192. Shah, G. L. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation / G. L. Shah, H. Landau, D. Londono, S. M. Devlin, S. Kosuri, A. M. Lesokhin, N. Lendvai, H. Hassoun, D. J. Chung, G. Koehne, S. C. Jhanwar, O. Landgren, R. Levine, S. A. Giralt // Leukemia Lymphoma. – 2017. – Vol. 58, N 8. – P. 1823-1831.

193. Shaughnessy, J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of $p27^{Kip1}$ and an aggressive clinical course in multiple myeloma // Hematology. – 2005. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 117–126.

194. Shaughnessy, J. D. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 / J. D. Shaughnessy, F. Zhan, B. E. Burington, Y. Huang, S. Colla, I. Hanamura, J. P. Stewart, B. Kordsmeier, C. Randolph, D. R. Williams, Y. Xiao, H. Xu, J. Epstein, E. Anaissie, S. G. Krishna, M. Cottler-Fox, K. Hollmig, A. Mohiuddin, M. Pineda-Roman, G. Tricot, F. van Rhee, J. Sawyer, Y. Alsayed, R. Walker, M. Zangari, J. Crowley, B. Barlogie // Blood. – 2007. – Vol. 15. – P. 2276-2284.

195. Shaughnessy, J. Jr. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma / J. Jr. Shaughnessy, A. Gabrea, Y. Qi, L. Brents, F. Zhan, E. Tian, J. Sawyer, B. Barlogie, P. L. Bergsagel, M. Kuehl // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 1. – P. 217-223.

196. Shi, L. Over-expression of CKS1B activates both MEK / ERK and JAK / STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance / L. Shi, S. Wang, M. Zangari, H. Xu, T. M. Cao, C. Xu, Y. Wu, F. Xiao, Y. Liu, Y. Yang, M. Salama, G. Li, G. Tricot, F. Zhan // Oncotarget. – 2010. – Vol. 1, N 1. – P. 22-33.

197. Shin, H. J. The t(11;14)(q13;q32) translocation as a poor prognostic parameter for autologous stem cell transplantation in myeloma patients with extramedullary plasmacytoma / H. J. Shin, K. Kim, J. J. Lee, M. K. Song, E. Y. Lee, S. H. Park,

S. H. Kim, M. A. Jang, S. J. Kim, J. S. Chung // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2015. – Vol. 15, N 4. – P. 227-235.

198. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2016 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer. J. Clin. – 2016. – Vol. 66, N 1. – P. 7-30.

199. Simons, A. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition / A. Simons, L. G. Shaffer, R. J. Hastings // Cytogenet. Genome. Res. – 2013. – Vol. 141. – P. 1-6.

200. Singhal, S. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma / S. Singhal, J. Mehta, R. Desikan, D. Ayers, P. Roberson, P. Eddlemon, N. Munshi, E. Anaissie, C. Wilson, M. Dhodapkar, J. Zeddis, B. Barlogie // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, N 21. – P. 1565-1571.

201. Smadja, N. V. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases / N. V. Smadja, C. Fruchart, F. Isnard, C. Louvet, J. L. Dutel, N. Cheron, M. J. Grange, M. Monconduit, C. Bastard // Leukemia. – 1998. – Vol. 12, N 6. – P. 960-969.

202. Song, Y. Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer / Y. Song, L. Li, Y. Ou, Z. Gao, E. Li, X. Li, W. Zhang, J. Wang, L. Xu, Y. Zhou, X. Ma, L. Liu, Z. Zhao, X. Huang, J. Fan, L. Dong, G. Chen, L. Ma, J. Yang, L. Chen, M. He, M. Li, X. Zhuang, K. Huang, K. Qiu, G. Yin, G. Guo, Q. Feng, P. Chen, Z. Wu, J. Wu, L. Ma, J. Zhao, L. Luo, M. Fu, B. Xu, B. Chen, Y. Li, T. Tong, M. Wang, Z. Liu, D. Lin, X. Zhang, H. Yang, J. Wang, Q. Zhan // Nature. – 2014. – Vol. 509. – P. 91-95.

203. Sonoki, T. Cyclin D3 is a target gene of t(6;14)(p21.1;q32.3) of mature B-cell malignancies / T. Sonoki, L. Harder, D. E. Horsman, L. Karran, I. Taniguchi, T. G. Willis, S. Gesk, D. Steinemann, E. Zucca, B. Schlegelberger, F. Solé, A. J. Mungall, R. D. Gascoyne, R. Siebert, M. J. Dyer // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 9. – P. 2837-2844.

204. Stewart, A. K. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling / A. K. Stewart, R. Fonseca // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 26. – P. 6339-6344.

205. Stralen, E. MafB oncoprotein detected by immunohistochemistry as a highly sensitive and specific marker for the prognostic unfavorable t(14;20) (q32;q12) in multiple myeloma patients / E. Stralen, R. J. Leguit, H. Begthel, L. Michaux, A. Buijs, H. Lemmens, J. M. Scheiff, C. Doyen, P. Pierre, F. Forget, H. C. Clevers, B. Bast // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 801-803.

206. Su, N. Role of Wnt/β-catenin pathway in inducing autophagy and apoptosis in multiple myeloma cells / N. Su, P. Wang, Y. Li // Oncol. Lett. – 2016. – Vol. 12, N 6. – P. 4623-4629.

207. Swerdlow, S. H. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow, E. Campo, S. A. Pileri, N. L. Harris, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, M. Ghielmini, G. A. Salles, A. D. Zelenetz, E. S. Jaffe // Blood. – 2016. – Vol. 127, N 20. – P. 2375-2390.

208. Szabo, A. G. Overexpression of c-myc is associated with adverse clinical features and worse overall survival in multiple myeloma / A. G. Szabo, A. O. Gang, M. O. Pedersen, T. S. Poulsen, T. W. Klausen, P. Norgaard // Leukemia Lymphoma. – 2016. – Vol. 57, N 11. – P. 2526-2534.

209. Taniwaki, M. Nonrandom chromosomal rearrangements of 14q32.3 and 19p13.3 and preferential deletion of 1p in 21 patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia / M. Taniwaki, K. Nishida, T. Takashima, H. Nakagawa, H. Fujii, T. Tamaki, C. Shimazaki, S. Horiike, S. Misawa, T. Abe // Blood. – 1994. – Vol. 84. – P. 2283-2290.

210. Terpos, E. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international staging system even in the era of novel agents / E. Terpos, E. Katodritou, M. Roussou, A. Pouli, E. Michalis, S. Delimpasi, A. Parcharidou,

Z. Kartasis, A. Zomas, A. Symeonidis, N. A. Viniou, N. Anagnostopoulos, T. C. Economopoulos, K. Zervas, M. A. Dimopoulos // Eur. J. Haematol. – 2010. – Vol. 85. – P. 114-119.

211. Thomas, E. D. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy / E. D. Thomas, Jr. HL. Lochte, W. C. Lu, J. W. Ferrebee // N. Engl. J. Med. – 1957. – Vol. 257. – P. 491-496.

212. Tiedemann, R. E. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia / R. E. Tiedemann, N. Gonzalez-Paz, R. A. Kyle, R. Santana-Davila, T. Price-Troska, S. A. Van Wier, W. J. Chng, R. P. Ketterling, M. A. Gertz, K. Henderson, P. R. Greipp, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. V. Rajkumar, P. L. Bergsagel, A. K. Stewart, R. Fonseca // Leukemia. – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 1044-1052.

213. Turkmen, S. High prevalence of immunoglobulin light chain gene aberrations as revealed by FISH in multiple myeloma and MGUS / S. Turkmen, A. Binder, A. Gerlach, S. Niehage, M. Theodora Melissari, N. Inandiklioglu, B. Dorken, T. Burmeister // Genes, chromosomes and cancer. – 2014. – Vol. 53, N 8. – P. 650-656.

214. Vogelstein, B. Surfing the p53 network / B. Vogelstein, D. Lane, A. J. Levine // Nature. – 2000. – Vol. 408. – P. 307-310.

215. Von Rustizky, J. Multiple myeloma / J. Von Rustizky // Dtsch. Z. Chir. (Berl.). – 1883. – Vol. 3. – P. 162-172.

216. Vousden, K. H. Live or let die: The cell's response to p53 / K. H. Vousden, X. Lu // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2, N 8. – P. 594-604.

217. Walker, B. A. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value / B. A. Walker, P. E. Leone, L. Chiecchio, N. J. Dickens, M. W. Jenner, K. D. Boyd, D. C. Johnson, D. Gonzalez, G. P. Dagrada, R. K. Protheroe, Z. J. Konn, D. M. Stockley, W. M. Gregory, F. E. Davies, F. M. Ross, G. J. Morgan // Blood. – 2010. – Vol. 116, N 15. – P. 56-65.

218. Walker, B. A. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma / B. A. Walker, C. P. Wardell, A. Murison, E. M. Boyle, D. B. Begum, N. M. Dahir, P. Z. Proszek, L. Melchor, C. Pawlyn, M. F. Kaiser, D. C. Johnson, Y. W. Qiang, J. R. Jones, D. A. Cairns, W. M. Gregory, R. G. Owen, G. Cook, M. T. Drayson, G. H. Jackson, F. E. Davies, G. J. Morgan // Nature Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 1-11.

219. Walker, B. A. Characterization of IGH locus breakpoints in multiple myeloma indicates a subset of translocations appear to occur in pregerminal center B cells / B. A. Walker, C. P. Wardell, D. C. Johnson, M. F. Kaiser, D. B. Begum, N. B. Dahir, F. M. Ross, F. E. Davies, D. Gonzalez, G. J. Morgan // Blood. – 2013. – Vol. 121, N 17. – P. 3413-3419.

220. Walker, B. A. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients / B. A. Walker, C. P. Wardell, A. Brioli, E. Boyle, M. F. Kaiser, D. B. Begum, N. B. Dahir, D. C. Johnson, F. M. Ross, F. E. Davies, G. J. Morgan // Blood Cancer J. – 2014. – Vol. 4, N 3. – P. 1-7.

221. Walker, J. L. Integrin-dependent signal transduction regulating cyclin D1 expression and G1 phase cell cycle progression / J. L. Walker, R. K. Assoian // Cancer Metastasistic Rev. – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 383-393.

222. Wasylishen, A. R. Attenuating the p53 Pathway in Human Cancers: Many Means to the Same End / A. R. Wasylishen, G. Lozano // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6, N 8. – P. 1-20.

223. Weinhold, N. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma / N. Weinhold, C. Ashby, L. Rasche, S. S. Chavan, C. Stein, O. W. Stephens, R. Tytarenko, M. A. Bauer, T. Meissner, S. Deshpande, P. H. Patel, T. Buzder, G. Molnar, E. A. Peterson, F. van Rhee, M. Zangari,

S. Thanendrarajan, C. Schinke, E. Tian, J. Epstein, B. Barlogie, F. E. Davies, C. J. Heuck, B. A. Walker, G. J. Morgan // Blood. – 2016. – Vol. 128. – P. 1735-1744.

224. Weinhold, N. Concomitant gain of 1q21 and MYC translocation define a poor prognosticsubgroup of hyperdiploid multiple myeloma / N. Weinhold, D. Kirn, A. Seckinger, T. Hielscher, M. Granzow, U. Bertsch, G. Egerer, H. Salwender, I. W. Blau, K. Weisel, J. Hillengass, M. S. Raab, D. Hose, H. Goldschmidt, A. Jauch // Haematologica. – 2016. – Vol. 101, N 3. – P. 116-119.

225. Welzel, N. Templated nucleotide addition and immunoglobulin JH-gene utilization in t(11;14) junctions: implications for the mechanism of translocation and the origin of mantle cell lymphoma / N. Welzel, T. Le, R. Marculescu, G. Mitterbauer, A. Chott, C. Pott, M. Kneba, M. Q. Du, R. Kusec, J. Drach, M. Raderer, C. Mannhalter, K. Lechner, B. Nadel, U. Jaeger // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, N 4. – P. 1629-1636.

226. Wuilleme, S. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma / S. Wuilleme, N. Robillard, L. Lode, F. Magrangeas, H. Beris, J. L. Harousseau, J. Proffitt, S. Minvielle, H. Avet-Loiseau; Intergroupe Francophone de Myélome // Leukemia. – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 275-278.

227. Xu-Monette, Z. Y. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies / Z. Y. Xu-Monette, L. J. Medeiros, Y. Li, R. Z. Orlowski, M. Andreeff, C. E. Bueso-Ramos, T. C. Greiner, T. J. McDonnell, K. H. Young // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 16. – P. 3668-3683.

228. Yaccoby, S. The phenotypic plasticity of myeloma plasma cells as expressed by dedifferentiation into an immature, resilient, and apoptosis-resistant phenotype / S. Yaccoby // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, N 21. – P. 7599-7606.

229. Yu, W. Prognostic value and efficacy evaluation of novel drugs for cytogenetic aberrations in multiple myeloma: a meta-analysis / W. Yu, J. Li, L. Chen // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, N 11. – P. 4051-4062.

230. Yu, W. The amplification of 1q21 is an adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma in a Chinese population / W. Yu, R. Guo, X. Qu, H. Qiu, J. Li, R. Zhang, L. Chen // Onco. Targets Ther. – 2016. – Vol. 9. – P. 295-302.

231. Zhan, F. CKS1B, overexpressed in aggressive disease, regulates multiple myeloma growth and survival through SKP2- and $p27^{Kip1}$-dependent and -independent mechanisms / F. Zhan, S. Colla, X. Wu, B. Chen, J. P. Stewart, W. M. Kuehl, B. Barlogie, J. D. Shaughnessy // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 11. – P. 4995-5001.

232. Zhang, Y. CKS1B (CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B) / Y. Zhang // Atlas Genet Cytogenet Oncol. Haematol. – 2011. – Vol. 14, N 7. – P. 676-678.

233. American Society Cancer. Available at: https://cancerstatisticscenter.cancer.org. Accessed February 1, 2018.

234. Cancer Stat. Facts: Myeloma. National Cancer Institute Surveillane, Epidemiology, and End Results Program Web site. Avilable at: http://seer. cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accessed January 24, 2017.

235. Miltenyi Biotec. Available at: http://www.miltenyibiotec.com. Accessed February 1, 2018.