

СТРУКТУРА И ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Абрамова Т. В.^{1,*}, Обухова Т. Н.¹, Грибанова Е. О.¹, Соловьев М. В.¹, Фирсова М. В.¹, Вотякова О. М.², Куликов С. М.¹, Чабаяева Ю. А.¹, Гальцева И. В.¹, Менделеева Л. П.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток считают наиболее важными факторами, определяющими течение множественной миеломы (ММ). Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных.

Цель — определить спектр и частоту встречаемости хромосомных нарушений у больных ММ и их связь с клиническим течением заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 134 больных ММ, у которых до начала лечения исследовали хромосомные нарушения с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) костного мозга с ДНК-зондами для выявления t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), гипердиплоидии, del13q14/-13, del17p13/TP53, amp1q21, t(8q24)/cMYC. В дебюте ММ исследовали гемограмму, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации кальция, β2-микроглобулина, креатинина, выполняли цитологическое исследование пунктата, гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга и/или биоптата мягкотканного образования, рентгеновское исследование костей, оценивали иммунохимический вариант ММ, стадию заболевания. Медиана наблюдения за больными составила 20 месяцев (3,2–77,4).

Результаты. Частота первичных хромосомных нарушений составила 82,9 %, среди них t(14q32)/IGH — 29,1 %, множественные трисомии — 46,3 %, их сочетание — 7,5 %. Частота встречаемости отдельных t(14q32)/IGH составила: 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 %. Анализ сочетания первичных и вторичных хромосомных нарушений показал, что del13q14/-13 чаще выявлялась в сочетании с t(4;14) и реже — с множественными трисомиями ($p < 0,05$). Amp1q21 чаще обнаружена одновременно с t(4;14) и реже — с t(11;14) ($p < 0,05$). У больных с t(4;14) чаще ($p < 0,05$) диагностировали анемию с концентрацией гемоглобина менее 100 г/л, а при наличии amp1q21 и del17p13/TP53 — повышенную активность ЛДГ в сыворотке крови ($p < 0,05$). T(8q24)/cMYC чаще сопровождалась повышенной концентрацией β2-микроглобулина в сыворотке крови ($p < 0,05$). Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) в группах больных с del17p13/TP53 составила 35,5 % против 71,3 % без нее ($p = 0,002$), в группах больных с t(8q24)/cMYC — 50,8 % против 67 % без нее ($p = 0,001$). У больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 или с двумя и более дополнительными копиями 1q21 пятилетняя ОВ составила 79,4, 67,3 и 20,9 % соответственно ($p = 0,0016$), а двухлетняя выживаемость без прогрессии (ВБП) — 83, 50 и 0 % соответственно ($p = 0,005$).

Заключение. Установлено негативное влияние del17p13/TP53 и t(8q24)/cMYC на ОВ больных ММ, а также неблагоприятное влияние amp1q21 при наличии двух и более дополнительных копий локуса 1q21 на ОВ и ВБП.

Ключевые слова: множественная миелома, хромосомные нарушения, выживаемость, флуоресцентная гибридизация *in situ*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Грибанова Е.О., Соловьев М.В., Фирсова М.В., Вотякова О.М., Куликов С.М., Чабаяева Ю.А., Гальцева И.В., Менделеева Л.П. Структура и значение цитогенетических перестроек у больных множественной миеломой. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(1): 54–67. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67>

STRUCTURE AND SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Abramova T. V.¹, Obukhova T. N.¹, Griбанова E. O.¹, Solov'ev M. V.¹, Firsova M. V.¹, Votyakova O. M.², Kulikov S. M.¹, Chabaeva Yu. A.¹, Gal'tseva I. V.¹, Mendeleeva L. P.¹

¹National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cytogenetic and genomic traits of tumour cells are considered the key mediating factors in multiple myeloma (MM). Selected chromosomal abnormalities are prognostic of therapeutic response and patient survival in MM.

Aim — to assess of the diversity and rate of chromosomal abnormalities in MM patients and their association with the disease course.

Materials and methods. The study enrolled 134 MM patients with pre-treatment bone marrow FISH assay screening for chromosomal abnormalities: t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), hyperdiploidy, del13q14/-13, del17p13/TP53, amp1q21, t(8q24)/cMYC. The studied criteria at the MM onset were: hemogram, lactate dehydrogenase (LDH) activity, calcium, β2-microglobulin and creatinine concentrations, punctate cytology, bone marrow trephine biopsy and/or soft tissue biopsy histology, bone X-ray, immunochemical variant of MM, disease staging. A median follow-up was 20 months (3.2–77.4).

Results. The primary chromosomal abnormality rate was 82.9 %, among them t(14q32)/IGH — 29.1 %, multiple trisomies — 46.3 % and their combination — 7.5 %. The rates of particular t(14q32)/IGH: t(11;14) — 16.4 %, t(4;14) — 12.7 %, t(14;16) and t(14;20) — 3.7 and 2.2 %, respectively. The secondary chromosomal abnormality rate was 69.4 %, among them del13q14/-13 — 40.3 %, amp1q21 — 39.6 %, t(8q24)/cMYC — 17.2 %, del17p13/TP53 — 12.7 %, del1p32 — 2.2 %. Analyses of the primary–secondary abnormality combinations showed that del13q14/-13 is more frequently combined with t(4;14) and less frequently with trisomies ($p < 0.05$). Amp1q21 occurs more frequently with t(4;14) and less — with t(11;14) ($p < 0.05$). Patients with t(4;14) more frequently ($p < 0.05$) had anemia at a hemoglobin level < 100 g/L, and the presence of amp1q21 and del17p13/TP53-enhanced serum LDH activity ($p < 0.05$). Abnormality t(8q24)/cMYC more often co-occurred with higher serum β2-microglobulin concentrations ($p < 0.05$). A three-year overall survival (OS) in del17p13/TP53-positive patients was 35.5 vs. 71.3 % in the negative ($p = 0.002$) and 50.8 vs. 67 % — in t(8q24)/cMYC-positive and negative patients, respectively ($p = 0.001$). Patients without amp1q21, with one, with two or more additional 1q21 copies had a five-year OS 79.4, 67.3 and 20.9 %, respectively ($p = 0.0016$), and a two-year progression-free survival (PFS) 83, 50 and 0 %, respectively ($p = 0.005$).

Conclusion. We establish a negative impact of del17p13/TP53 and t(8q24)/cMYC on patients' OS in MM, as well as unfavourable effect of amp1q21 on OS and PFS in the presence of two or more additional copies of 1q21 loci.

Keywords: multiple myeloma, chromosomal abnormalities, survival rate, fluorescence *in situ* hybridization

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Abramova T.V., Obukhova T.N., Griбанова E.O., Solov'ev M.V., Firsova M.V., Votyakova O.M., Kulikov S.M., Chabaeva Y.A., Gal'tseva I.V., Mendeleeva L.P. Structure and significance of cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(1): 54–67 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67>

Введение

На основании первичных хромосомных нарушений множественную миелому (ММ) условно подразделяют на два подтипа: с транслокациями локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов на хромосоме 14 ($t(14q32)/IGH$) с локусами различных генов, участвующих в регуляции циклинов группы D, и с множественными трисомиями с увеличением количества копий потенциальных онкогенов в гипердиплоидном кариотипе [1–3]. Каждое из этих генетических событий определяет особое клиническое течение ММ и прогноз. Показано, что аберрации $t(11;14)(q13;q32)$, $t(6;14)(p21;q32)$ 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 [4–7]. Из вторичных хромосомных нарушений, связанных с трансформацией опухоли, для ММ характерны амплификация локуса $1q21$ ($amplq21$), моносомия/делеция хромосомы 13 ($del13q14/-13$), а также делеция $17p13$ с потерей гена $TP53$ ($del17p13/TP53$) и транслокации с вовлечением локуса гена $cMYC/8q24$ ($t(8q24)/cMYC$) [8–12].

Внедрение в клиническую практику иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом, а также трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволило добиться полной ремиссии не менее чем у половины больных ММ, что существенно повлияло на выживаемость больных. Тем не менее, у всех больных развиваются рецидивы, и нет достоверных критериев прогнозирования ответа на терапию и риска развития рецидивов.

В литературе имеются сведения о том, что препараты нового поколения преодолевают неблагоприятное прогностическое значение $del13q14/-13$, $t(4;14)$ и $del17p13/TP53$ [11, 13]. Однако, по данным других авторов, повышение показателей выживаемости наблюдается только у части больных с $t(4;14)$ [14].

Данные о прогностическом значении $amplq21$ противоречивы. В одних исследованиях выявлены более высокая частота ее встречаемости при рецидивах и независимое неблагоприятное прогностическое значение [4, 8, 15, 16]. В единичных работах показано, что наличие $amplq21$ не влияет на выживаемость больных, получающих терапию талидомид-содержащими курсами, но значительно ухудшает прогноз при терапии бортезомибом [8].

Целью работы было определить спектр и частоту встречаемости хромосомных нарушений у больных ММ и их связь с клиническим течением заболевания.

Материалы и методы

В исследование включены 134 больных ММ (мужчины : женщины — 1 : 1) в возрасте от 27 до 80 лет (медиана — 57 лет), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ он-

кологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с декабря 2009 г. по март 2016 г. Всем больным выполнена флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence in situ hybridization — FISH) костного мозга до начала терапии. Сроки наблюдения за больными варьировали от 3,2 до 77,4 месяца (медиана — 20 месяцев).

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ [17]. В дебюте ММ исследовали гемограмму, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации кальция, β 2-микроглобулина, креатинина, выполняли цитологическое исследование пунктата, гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга и/или биоптата мягкотканного образования, рентгеновское исследование костей, оценивали иммунохимический вариант ММ, стадию заболевания. Стадирование проводилось согласно системам Durie-Salmon и ISS [18, 19]. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выполнялось в лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Мононуклеары костного мозга выделяли путем центрифугирования на градиенте плотности $1,077 \text{ г/см}^3$ Histopaque-1077 (Sigma, США). Позитивную иммуномагнитную селекцию $CD138^+$ клеток из фракции мононуклеаров выполняли с использованием моноклонального антитела к $CD138$ (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя [20]. Контроль чистоты полученной фракции клеток выполняли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител анти- $CD138$ -PE (Miltenyi Biotec, Германия). Чистота полученной фракции составила 80–99 %.

Для выявления хромосомных аномалий использовали различные центромерные и локус-специфические ДНК-зонды: XL IGH plus; P53; $t(11;14)$; $t(4;14)$; $t(14;16)$; IGH/MAFB; $t(6;14)$; $5p15/9q22/15q22$; $1p32/1q21$; MYC BA (MetaSystems, Германия) и D13S25 (Cytocell, Великобритания). Исследование проводили согласно протоколу производителя. 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, 2013) [21]. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

У всех больных индукционную терапию выполняли по бортезомибсодержащим схемам (VCD: бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон или PAD: бортезомиб + доксорубин + дексаметазон) [22]. Количество индукционных курсов составляло от 4 до 10 (медиана — 8). Ауто-ТГСК выполнена 37,3 % больных ($n = 50$). На момент анализа прогрессия ММ констатирована у 69 из 134 больных (51 %). Противорецидивное

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных ММ, включенных в исследование (n = 134)**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of MM patients included in the investigation (n = 134)

Параметры Parameters	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
Пол / Gender:	
• Мужчины / Male	67 (50)
• Женщины / Female	67 (50)
Медиана возраста, лет (диапазон) Median age, years (range)	57 (27–80)
Иммунохимический вариант ММ / Immunochemical variant of MM:	
• IgA	25 (18,7)
• IgG	70 (52,3)
• IgM	1 (0,7)
• Свободные легкие цепи / Light chain disease	34 (25,4)
• Биклональная / Biclinal	3 (2,2)
• Несеكريрующая / Non-secretory	1 (0,7)
Стадия ММ по Durie-Salmon / Stage by Durie-Salmon:	
• I	8 (6)
• II	41 (30,6)
• III	85 (63,4)
Подстадия В / Substage B	41 (30,6)
Стадия ММ по ISS / Stage by ISS:	
• I	27 (20,1)
• II	38 (28,4)
• III	68 (50,8)
• нет данных / no data	1 (0,7)
ЛДГ (ед/л) / Lactate dehydrogenase (U/L):	
• норма / normal 0–378	68 (50,7)
• повышена / increased > 378	58 (43,3)
• нет данных / no data	8 (6)
Кальций (ммоль/л) / Calcium (mmol/L):	
• ≤ 2,75	99 (73,9)
• > 2,75	29 (21,6)
• нет данных / no data	6 (4,5)
β2-микроглобулин (мг/л) / β2-microglobulin (mg/L):	
• < 5,5	65 (48,5)
• ≥ 5,5	68 (50,8)
• нет данных / no data	1 (0,7)
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/L):	
• ≥ 100	78 (58,2)
• < 100	56 (41,8)
Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine (μmol/L):	
• ≤ 177	93 (69,4)
• > 177	41 (30,6)

лечение у 71 % больных проводили по схемам, включающим иммуномодулирующие препараты, реиндукция бортезомибсодержащими схемами выполнялась 8 % больных; остальным больным назначали химиотерапевтические программы (платиносодержащие схемы, схемы с включением мелфалана, доксорубицина, винкристина, ломустина) [22].

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали стандартные методы описательного, частотного и событийного анализа. Расчеты проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4. Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессии (ВБП) проводили с использованием оценок Каплана — Мейера, для оценки статисти-

ческой значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. Для многофакторного анализа применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся критерий χ^2 , в качестве меры связи — отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Из-за малого количества больных с абберациями $t(14;20)$ ($n = 3$), $t(6;14)$ ($n = 1$), $del1p32$ ($n = 3$) и $amp(8q24)/cMYC$ ($n = 1$) сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей на момент диагностики заболевания, анализ ОВ и ВБП в зависимости от наличия/отсутствия данных аномалий не проводился.

Результаты

Цитогенетические нарушения у больных ММ до начала терапии. Хромосомные нарушения обнаружены у 133 больных (99,3 %). Первичные хромосомные аномалии выявлены у 111 больных (82,9 %): $t(14q32)/IGH$ — у 39 (29,1 %), множественные трисомии (гипердиплоидия) — у 62 (46,3 %), у 10 (7,5 %) $t(14q32)/IGH$ и трисомии сочетались между собой. При этом у 23 больных (17,1 %) первичные хромосомные нарушения не были обнаружены. Частота встречаемости отдельных $t(14q32)/IGH$ составила: $t(11;14)$ — 16,4 %, $t(4;14)$ — 12,7 %, $t(14;16)$ — 3,7 %, $t(14;20)$ — 2,2 %, $t(6;14)$ — 0,7 %, хромосомный партнер не установлен у одного больного. В гипердиплоидном кариотипе дополнительные хромосомы 15, 9 и 5 были обнаружены у 53,7, 51,5 и 46,3 % больных соответственно.

Частота вторичных хромосомных нарушений составила 69,4 %. Частота встречаемости $del13q14/-13$ составила 40,3 %. При этом в 3,7 % (2/54) случаев выявлена интерстициальная делеция локуса $13q14$, в 96,3 % (52/54) — моносомия или полное отсутствие q-плеча хромосомы 13. $Amplq21$ обнаружена у 53 больных (39,6 %), из них у 32 (60,4 %) выявлена одна дополнительная копия локуса $1q21$, у 21 (39,6 %) — две и более дополнительные копии $1q21$ (от 2 до 5 дополнительных копий $1q21$). У 23 больных (17,2 %) обнаружены $t(8q24)/cMYC$, у 17 (12,7 %) — $del17p13/TP53$, у 3 (2,2 %) — $del1p32/CDKN2C$. У одного больного была выявлена $amp(8q24)/cMYC$ (табл. 2).

Связь клинических и биологических параметров с цитогенетическими нарушениями. После получения собственных результатов FISH-исследования проведен анализ возможных связей между клиническими и лабораторными показателями (пол, возраст, иммунохимический вариант ММ, стадии заболевания согласно системам стадирования Durie-Salmon [18] и ISS [19], активность ЛДГ, концентрации кальция, $\beta 2$ -микроглобулина, гемоглобина, креатинина) с наличием хромосомных аббераций. В таблице 3 представлена значимая взаи-

мосвязь между клинико-лабораторными параметрами и выявленными хромосомными аномалиями.

У больных с $t(4;14)$ достоверно чаще диагностировали анемию с концентрацией гемоглобина ниже 100 г/л ($p = 0,022$), а при наличии $del17p13/TP53$ ($p = 0,016$) и $amp1q21$ ($p = 0,027$) чаще выявляли повышенную сывороточную активность ЛДГ. В группе больных с $t(8q24)/cMYC$ в 3 раза чаще отмечали повышенную концентрацию $\beta 2$ -микроглобулина ($> 5,5$ мг/л) по сравнению с группой больных без $t(8q24)/cMYC$ ($p = 0,016$) и диагностировали стадию III согласно системе стадирования ISS ($p = 0,045$) [19].

Сочетание первичных и вторичных хромосомных аномалий. $Amplq21$ достоверно чаще встречалась в группе с $t(4;14)$, чем при ее отсутствии (70,6 и 35 % соответственно, $p = 0,005$). $Del13q14/-13$ также достоверно чаще встречалась у больных с $t(4;14)$, чем при ее отсутствии (76,5 и 35 % соответственно, $p = 0,001$). В то же время $amp1q21$ достоверно реже обнаруживалась у больных с $t(11;14)$, $amp1q21$ присутствовала только у 4 из 22 (18,2 %) больных с $t(11;14)$ ($p = 0,03$). $Del13q14/-13$ достоверно реже сочеталась с гипердиплоидией. $Del13q14/-13$ выявлена только у 21 из 77 (27,3 %) больных с выявленной гипердиплоидией ($p = 0,0004$) (табл. 4).

Анализ ОВ больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аббераций. Статистически значимые различия показателей ОВ были получены в зависимости от наличия $del17p13/TP53$ ($p = 0,002$) и $t(8q24)/cMYC$ ($p = 0,001$). Трехлетняя ОВ больных с $del17p13/TP53$ достоверно ниже, чем у больных без нее — 35,5 и 71,3 % соответственно ($p = 0,002$) (рис. 1А). Трехлетняя ОВ в группе больных с $t(8q24)/cMYC$ в сравнении с группой без данного хромосомного нарушения составила 50,8 и 67 % соответственно ($p = 0,001$) (рис. 1Б). Пятилетняя ОВ больных с $amp1q21$ составила 43,5 % и 79,4 % — без нее ($p = 0,07$) (рис. 2А). 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 $1q21$. Пятилетняя ОВ в группе больных без $amp1q21$, с одной дополнительной копией $1q21$ и с двумя и более дополнительными копиями $1q21$ составила 79,4, 67,3 и 20,9 % соответственно ($p = 0,0016$). Таким образом, одна дополнительная копия $1q21$ не оказывала влияния на выживаемость, в то время как у больных с количеством дополнительных копий $1q21$ две и более показатели были значимо ниже в сравнении с группами без $amp1q21$ и с одной дополнительной копией $1q21$ (рис. 2Б).

По данным многофакторного анализа, независимыми значимыми факторами, влиявшими на ОВ больных ММ, явились $del17p13/TP53$ (относительный риск (ОР) = 4,5, 95% ДИ 2,46–15,69, $p = 0,0004$), $t(8q24)/cMYC$ (ОР = 4,5, 95% ДИ 2,86–19,02, $p = 0,0013$), две и более дополнительные копии локуса $1q21$ (ОР = 1,8, 95%

Таблица 2. Частота выявления хромосомных аномалий в дебюте заболевания ($n = 134$)

Table 2. Frequency of chromosomal abnormalities at disease onset ($n = 134$)

Исследуемые хромосомные аномалии Chromosomal abnormalities studied	Частота хромосомных аномалий Frequency of chromosomal abnormalities
	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)
t(14q32)/IGH	39 (29,1)
• t(11;14)(q13;q32)	22 (16,4)
• t(4;14)(p16;q32)	17 (12,7)
• t(14;16)(q32;q23)	5 (3,7)
• t(14;20)(q32;q12)	3 (2,2)
• t(6;14)(p21;q32)	1 (0,7)
• t(14q32)/IGH с неустановленным хромосомным партнером • t(14q32)/IGH with unknown partner	1 (0,7)
множественные трисомии multiple trisomies	62 (46,3)
t(14q32)/IGH + множественные трисомии t(14q32)/IGH with multiple trisomies	10 (7,5)
первичные хромосомные аномалии не выявлены primary chromosomal abnormalities were not found	23 (17,1)
del13q14/-13	54 (40,3)
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 secondary chromosomal abnormalities were not found	41 (30,6)

Таблица 3. Взаимосвязь клинико-лабораторных параметров и наличия хромосомных аномалий

Table 3. Relation between clinical and laboratory parameters and chromosomal abnormalities

Исследуемые хромосомные аномалии Chromosomal abnormalities studied	Клинико-лабораторные показатели Clinical and laboratory parameters	
	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p -значение p -value
	активность ЛДГ повышена increased LDH activity	
amp1q21	2,27 (1,09–4,72)	0,027*
del17p13/TP53	4,02 (1,22–13,26)	0,016*
	Нб < 100 г/л Hb < 100 g/L	
t(4;14)	3,44 (1,14–11,11)	0,022*
	Концентрация $\beta 2$-микроглобулина $\geq 5,5$ мг/л $\beta 2$ -microglobulin $\geq 5,5$ mg/L	
t(8q24)/cMYC	3,28 (1,20–8,94)	0,016*

Примечание: * — $p < 0,05$; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; Нб — гемоглобин.

Note: * — $p < 0,05$, OR — odds ratio; CI — confidence interval; LDH — lactate dehydrogenase; Hb — hemoglobin.

ДИ 1,56–8,15, $p = 0,0014$). При анализе ОВ больных ММ в зависимости от наличия гипердиплоидии, t(11;14), t(4;14), t(14;16), del13q14/-13 значимых различий не получено.

Анализ ВБП больных ММ в зависимости от наличия хромосомных аберраций. Оценка ВБП в зависимости от наличия или отсутствия первичных и вторичных хро-

мсомных аберраций проводилась в группе больных, получивших индукционную терапию бортезомибом с последующей высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК ($n = 50$). ВБП в группе больных с t(14;16) ($n = 3$) в течение первых двух лет после ауто-ТГСК составила 33,3 %, в группе больных без t(14;16) ($n = 47$) — 88,5 % ($p = 0,016$) (рис. 3). Двухлетняя ВБП в группах больных

Таблица 4. Отношение шансов выявления вторичных аномалий при условии наличия первичных хромосомных аномалий
Table 4. Odds ratio for detection of secondary abnormalities to the presence of primary chromosomal abnormalities

Исследуемые хромосомные аномалии <i>Chromosomal abnormalities studied</i>		Отношение шансов <i>Odds ratio</i>			
первичные хромосомные аномалии <i>primary chromosomal abnormalities</i>	вторичные хромосомные аномалии <i>secondary chromosomal abnormalities</i>	del13q14/-13	del17p13/ <i>TP53</i>	amp1q21	t(8q24)/ <i>cMYC</i>
	t(11;14)	1,03*	0,29*	0,29 <i>p</i> = 0,03	1,09*
	t(4;14)	6,02 <i>p</i> = 0,001	1,58*	4,45 <i>p</i> = 0,005	0,27*
	t(14;16)	2,29*	1,77*	2,37*	1,22*
	множественные трисомии <i>multiple trisomies</i>	0,27 <i>p</i> = 0,0004	0,62*	0,57*	1,87*

Примечание: * — $p > 0,05$.
 Note: * — $p > 0,05$.

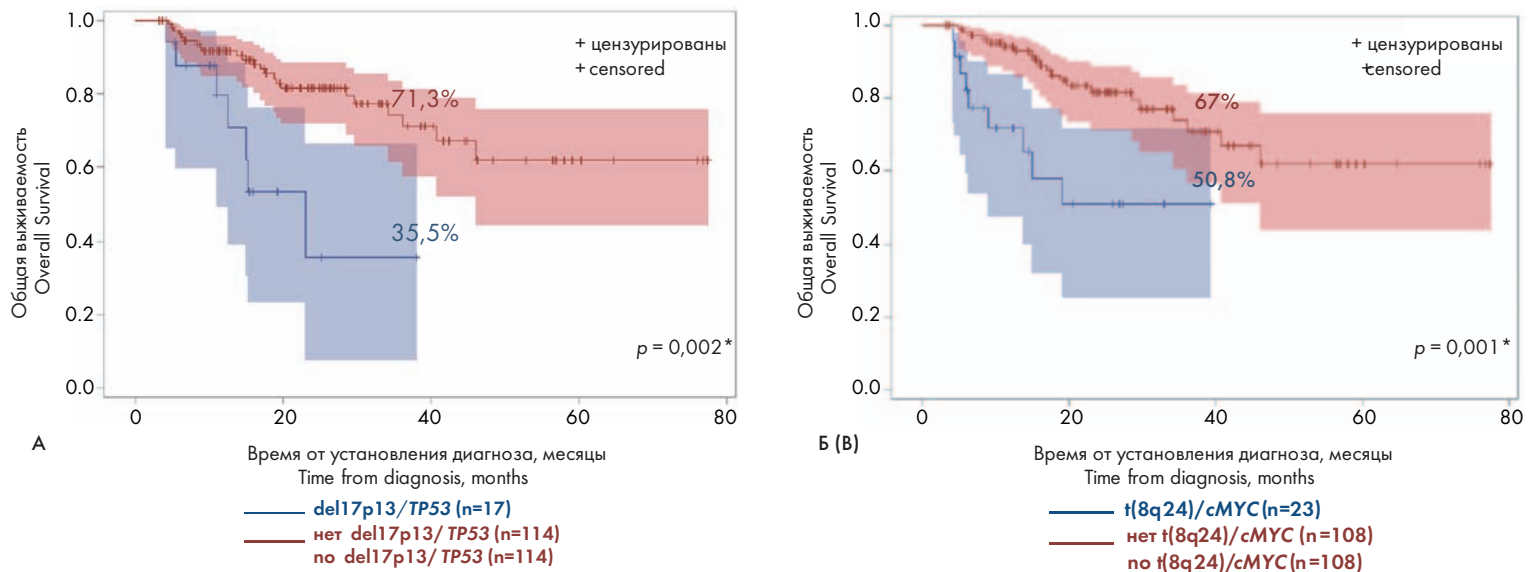


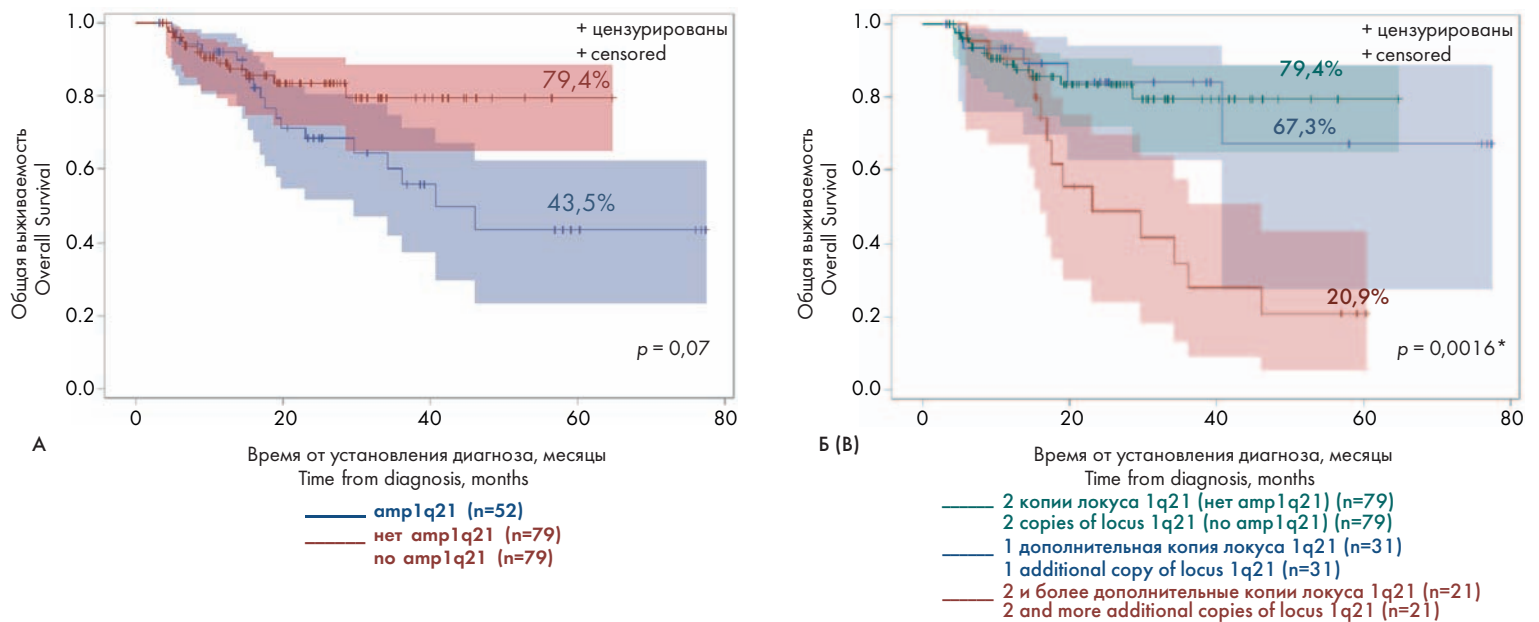
Рисунок 1. ОВ больных ММ в зависимости от наличия del17p13/TP53 (А) и t(8q24)/cMYC (Б)
Figure 1. OS of MM patients according to the del17p13/TP53 (A) and according to the t(8q24)/cMYC (B)

с выявленной amp1q21 и без нее составила 42 и 83 % соответственно ($p = 0,04$). Достоверные различия получены лишь при выявлении двух и более дополнительных копий 1q21. ВБП в течение 2 лет после ауто-ТГСК в группах больных без amp1q21, с одной дополнительной копией 1q21 и с двумя и более дополнительными копиями 1q21 составила 83, 50 и 0 % соответственно ($p = 0,005$) (рис. 4А, Б). По данным многофакторного анализа, статистически значимое влияние на ВБП оказали две и более дополнительные копии локуса 1q21 (ОР = 6,86, 95% ДИ 2,07 — 22,73, $p = 0,002$), а так-

же t(14;16) (ОР = 5,78, 95% ДИ 1,17 — 28,56, $p = 0,031$). Анализ ВБП в зависимости от наличия t(11;14), t(4;14), гипердиплоидии, del13q14/-13, t(8q24)/cMYC и del17p13/TP53 или их отсутствия не выявил значимых отличий.

Обсуждение

При FISH-исследовании хромосомные нарушения обнаружены у 133 больных (99,3 %). Среди первичных хромосомных аберраций множественные трисомии (гипердиплоидия) встречались несколько чаще, чем t(14q32)/IGH: в 46,3 и 29,1 % соответственно. При этом



у 7,5 % больных *t(14q32)/IGH* и гипердиплоидия сочетались между собой. Полученные данные согласуются с результатами, опубликованными S. Kumar и соавт. [23]: при FISH-исследовании костного мозга 500 больных ММ гипердиплоидия и *t(14q32)/IGH* были выявлены у 57 и 45 % больных соответственно, и в 15 % случаев сочетались между собой. Таким образом, принятое деление ММ на две генетические группы на основании выявленных первичных хромосомных нарушений можно считать условным, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящей работе самыми частыми *t(14q32)/IGH* являлись *t(11;14)* и *t(4;14)*, реже обнаруживалась *t(14;16)* — 16,4, 12,7 и 3,7 % соответственно. Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым *t(11;14)* выявляется у 15–20 %, *t(4;14)* — у 13–15 %, *t(14;16)* — у 3–5 % больных [11, 23–25]. *T(14;20)* в настоящей работе была выявлена лишь в 3 случаях, а *t(6;14)* — у одной больной. По данным других авторов [6, 23, 24], эти транслокации встречаются примерно у 1–2 % больных.

По данным литературы, наиболее часто встречаются трисомии 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и 21 [2, 23, 26]. Настоящее исследование подтвердило высокую частоту выявления полисомии 5, 9, 15 у больных ММ. Трисомия 15 была выявлена у 53,7 % больных. Также часто были обнаружены дополнительные хромосомы 9 (51,5 %) и 5 (46,3 %).

У 17,1 % больных, включенных в исследование, первичные хромосомные нарушения не были обнаружены, из чего можно предположить, что у них иной механизм развития ММ.

Среди вторичных хромосомных нарушений в настоящей работе наиболее часто встречались *del13q14/-13* и *amp1q21*. *Del13q14/-13* была выявлена в 30,4 %

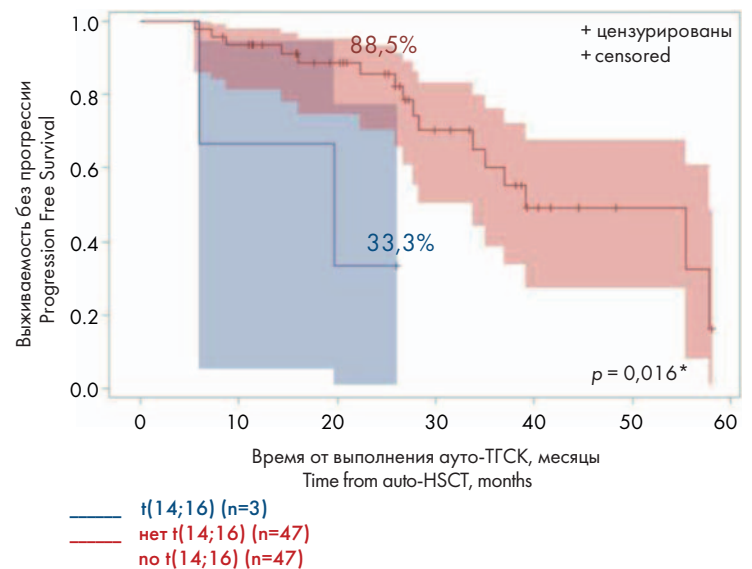


Рисунок 3. ВБП больных ММ в зависимости от наличия *t(14;16)(q32;q23)*

Figure 3. PFS of MM patients according to the *t(14;16)(q32;q23)*

случаев, несколько реже по сравнению с данными литературы, согласно которым частота составляла 42–50 % [9, 23, 24]. Приблизительно у 85 % больных эта делеция затрагивает все q-плечо хромосомы 13, тогда как различные интерстициальные делеции встречаются в оставшихся 15 % [9, 10]. В нашем исследовании интерстициальная делеция *13q14* была выявлена лишь у 2 больных (3,7 %), у остальных была диагностирована делеция всего плеча *13q/моносомия 13*. Согласно данным литературы, структурные аномалии хромосомы 1 являются наиболее распространенными среди вторичных хромосомных нарушений при ММ [11, 16]. В настоящей работе *amp1q21* оказалась одной из наиболее часто встречаемых хромосомных аномалий,

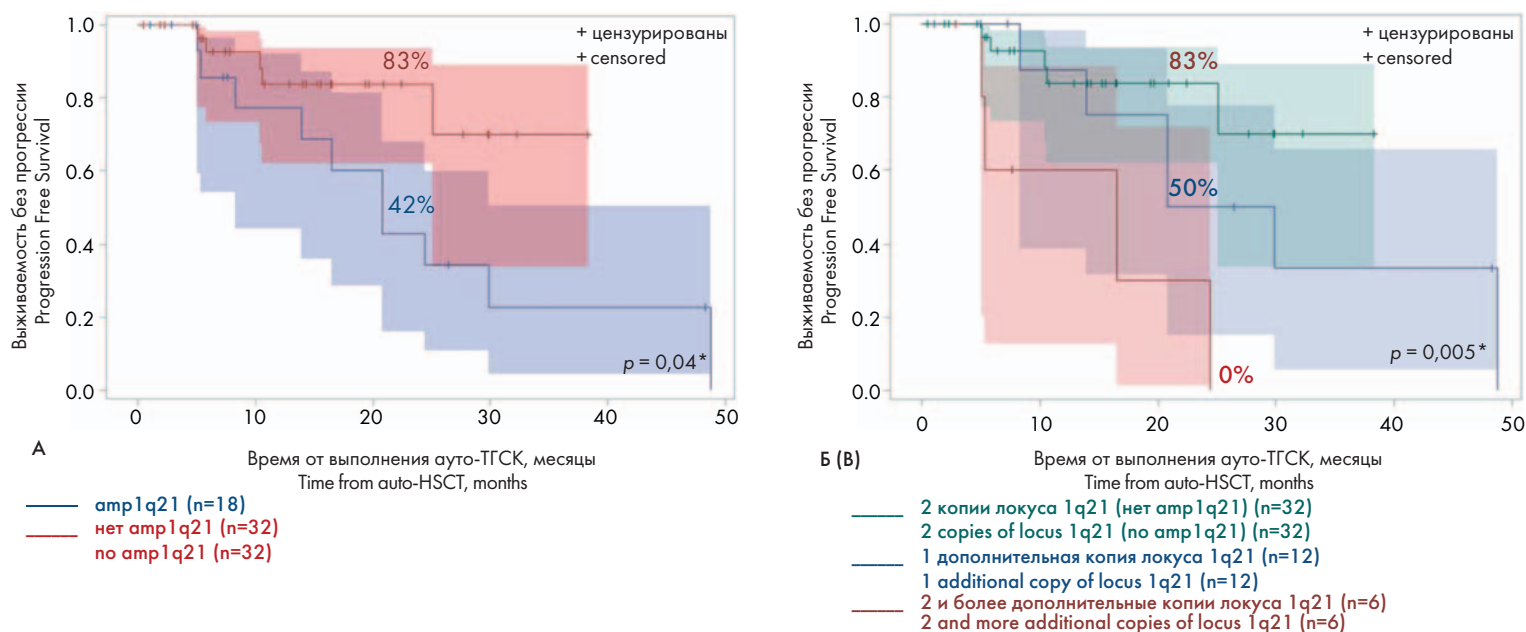


Рисунок 4. ВБП больных ММ в зависимости от наличия *amp1q21* (А) и количества дополнительных копий локуса *1q21* (Б)

Figure 4. PFS of MM patients according to the *amp1q21* (A) and according to the additional copy numbers of *1q21* (B)

выявленной у 39,6 % больных. Высокая частота выявления *amp1q21* при ММ согласуется с исследованиями других авторов, согласно которым у больных с впервые выявленной ММ данная хромосомная аномалия встречается в 32–49 % [4, 8, 11, 16]. В настоящем исследовании делеция *CDKN2C/1p32* выявлена только у 3 больных, тогда как, по данным литературы, встречается у 7–15 % больных ММ [27–30]. В работе Н. Chang и соавт. [31] была выявлена ассоциация *del1p* с *amp1q21*. В нашем исследовании данное положение не было подтверждено, *amp1q21* не сопровождалась потерей локуса гена *CDKN2C/1p32* ни у одного больного, а встречалась изолированно.

По данным проведенного исследования, *t(8q24)/cMYC* были выявлены в 17,2 % случаев. Похожие результаты были получены в работах Н. Avet-Loiseau и соавт. (15 %) [12] и N. Weinhold и соавт. (23 %) [32].

Del17p13/TP53 выявлена у 12,7 % больных ММ. В исследовании К. D. Boyd и соавт. [27] частота встречаемости *del17p13/TP53* в момент диагностики заболевания составила 8,4 %, а в работе К. Neben и соавт. — 10,6 % [11].

При анализе сочетания первичных и вторичных хромосомных нарушений в настоящем исследовании *del13q14/-13* и *amp1q21* достоверно чаще встречались в группе с *t(4;14)*. Согласно данным литературы, *t(4;14)* сочетается с моносомией/делецией хромосомы 13 в 85–100 % случаев [4, 33, 34]. Наши результаты о вероятности обнаружения сочетанных аномалий (*t(4;14)* и *amp1q21*) схожи с полученными в работах G. An и соавт. [8] и I. Hanamura и соавт. [15].

По полученным данным, *t(11;14)* и вторичное хромосомное нарушение — *amp1q21* — одновременно встречаются редко. В отдельных работах также встречалась информация о низкой частоте одновременного выяв-

ления *amp1q21* и *t(11;14)* у одного больного. В исследовании I. Hanamura и соавт. [15], посвященном изучению *amp1q21* у 500 больных с парапротеинемическими гемобластомами, обнаружено, что *amp1q21* обратно коррелирует с гиперэкспрессией *CCND1* по результатам профиля экспрессии генов, связанной с *t(11;14)* ($p = 0,001$). 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 [15].

В настоящем исследовании было показано, что в группе больных с множественными трисомиями редко выявлялась *del13q14/-13* ($p = 0,0004$), что также было отмечено в работе L. Chiecchio и соавт. [35].

У больных с *t(4;14)* значимо чаще отмечалась концентрация гемоглобина менее 100 г/л ($p = 0,022$), что, по некоторым данным [5], может ухудшать течение ММ у больных с *t(4;14)*. У больных с *t(8q24)/cMYC* значимо чаще отмечено повышение концентрации β_2 -микроглобулина ($> 5,5$ мг/л) и, соответственно, была установлена стадия III согласно системе ISS [19].

В работе I. Hanamura и соавт. [15] было показано, что у больных с выявленной аберрацией *amp1q21* достоверно чаще отмечается повышение сывороточной активности ЛДГ ($p < 0,001$), концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови ($p = 0,002$), а также чаще отмечается парапротеинемия А ($p < 0,001$).

В настоящем исследовании продемонстрирована ассоциация только между наличием *amp1q21* и повышенной сывороточной активностью ЛДГ ($p = 0,027$). В группе больных с *del17p13/TP53* также отмечена повышенная сывороточная активность ЛДГ ($p = 0,016$). Повышение активности ЛДГ в сыворотке характерно для агрессивного течения заболевания, служит косвенным призна-

ком активности опухолевого процесса и предполагает наличие большой опухолевой массы [36].

Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток считают наиболее важными факторами, определяющими течение ММ. Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных [37].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают, что *del17p13/TP53* — одно из самых неблагоприятных хромосомных нарушений, имеющих прогностическое значение при ММ. При сравнении показателей ОВ больных трехлетней ОВ у больных с абберацией *del17p13/TP53* достоверно ниже ($p = 0,002$) и составила 35,5 % (медиана — 15 месяцев) по сравнению с больными без нее, у которых ОВ составила 71,3 %, а медиана так и не была достигнута. Аналогичные данные были получены в исследовании S. Gaballa и соавт. [38]: двухлетняя ОВ больных с *del17p13/TP53*, получивших индукционную терапию иммуномодулирующими препаратами и/или ингибиторами протеасом с последующей ауто-ТГСК, составила 43 % против 87 % у больных без делеции локуса *17p13/TP53* ($p < 0,0001$).

Приводимые данные свидетельствуют, что наличие *del17p13/TP53*, несмотря на применение препаратов нового поколения и ауто-ТГСК, у больных ММ является независимым фактором неблагоприятного прогноза.

Влияние *t(8q24)/cMYC* на выживаемость больных ММ недостаточно исследовано. Данная хромосомная абберация в настоящее время не относится к какой-либо группе риска, однако во многих исследованиях показано ее неблагоприятное влияние на течение ММ [32, 39]. В исследовании MRC Myeloma IX [39], посвященном изучению *t(8q24)/cMYC* у больных ММ, показано отрицательное влияние данной абберации как на ВБП, так и на ОВ. В работе N. Weinhold и соавт. [32] было выявлено негативное влияние *t(8q24)/cMYC* лишь на ВБП (медиана — 28,4 месяца против 37,5 месяца в группах с *t(8q24)/cMYC* и без нее соответственно, $p = 0,02$). Напротив, N. Sekiguchi и соавт. [40] показали, что не было выявлено разницы в ВБП у больных с *t(8q24)/cMYC* и у больных без данной абберации, получавших лечение по схемам с бортезомибом и дексаметазоном. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, достоверные различия обнаружены в ОВ больных в зависимости от наличия *t(8q24)/cMYC*. ОВ больных с *t(8q24)/cMYC* достоверно ниже, чем без нее ($p = 0,001$), что сопоставимо с данными В. А. Walker и соавт. [39], в то же время, в отличие от этой работы, не было получено достоверных различий показателей ВБП больных с *t(8q24)/cMYC* и без нее.

В настоящей работе получены различия ОВ в группах больных с наличием абберации *amplq21* и с ее отсутствием. Пятилетняя ОВ больных с *amplq21* была почти в два раза меньше, чем у больных без нее (соответственно, 43,5 и 79,4 %, $p = 0,07$). По данным литера-

туры [8, 11], на ОВ и ВБП больных ММ влияет не только наличие *amplq21*, но и количество дополнительных копий данного локуса. K. Neben и соавт. [11] показали, что трехлетняя ОВ больных с нормальным числом копий *1q21* (2 копии), с тремя (одна дополнительная копия локуса *1q21*) и более 3 копий *1q21* составила 82 % ($p = 0,0052$), 73 % ($p = 0,0032$) и 52 % ($p = 0,0009$) соответственно. Медиана ВБП составила 39,3 месяца, 28 месяцев ($p = 0,0010$) и 17,6 месяца ($p = 0,0062$) у больных без *amplq21* (2 копии *1q21*), с количеством копий 3 и более 3 копий соответственно. В настоящем исследовании при анализе ОВ и ВБП в зависимости от количества дополнительных копий локуса *1q21* оказалось, что наличие одной дополнительной копии локуса *1q21* достоверно не влияло ни на ОВ, ни на ВБП, в то время как у больных с количеством двух и более дополнительных копий *1q21* эти показатели значимо ниже ($p = 0,0016$ и $p = 0,005$ соответственно).

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

В настоящее время нет единого мнения о влиянии *t(4;14)* на выживаемость больных. Ранее *t(4;14)* рассматривалась как фактор крайне неблагоприятного прогноза на фоне стандартной химиотерапии [34, 41]. Дальнейшие исследования показали, что это неблагоприятное влияние может быть преодолено с помощью применения бортезомиба [11, 14]. Однако несмотря на это в настоящее время ряд авторов относит *t(4;14)(p16;q32)* к группе высокого риска [4, 7]. При анализе показателей ОВ больных с *t(4;14)* и без нее достоверных отличий в настоящей работе не получено. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния на выживаемость больных ММ одновременного наличия аббераций *amplq21* и *t(4;14)*. Возможно, именно отсутствие *amplq21* позволит относить больных ММ с *t(4;14)* к группе промежуточного риска.

Таким образом, цитогенетические абберации у больных ММ следует расценивать как прогностический фактор. Показано негативное влияние *del17p13/TP53* и *t(8q24)/cMYC* на показатели ОВ больных ММ, а также *amplq21* при наличии двух и более дополнительных копий локуса *1q21* — на показатели ОВ и ВБП.

Литература

1. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102(7): 2562–7. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0493.
2. Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F., et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia*. 1998; 12(6): 960–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2401041.
3. Wullemme S., Robillard N., Lode L., et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005; 19(2): 275–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403586.
4. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L., et al. 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. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1949–52. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
5. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V., et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(4): 360–76. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
6. Ross F.M., Chiecchio L., Dagrada G., et al. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long term stable disease in MGUS. *Haematologica*. 2010; 95(7): 1221–5. DOI: 10.3324/haematol.2009.016329.
7. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
8. An G., Xu Y., Shi L., et al. 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. *Haematologica*. 2014; 99(2): 353–9. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
9. Avet-Loiseau H., Daviet A., Sauner S., Bataille R. Intergroupe Francophone du Myélome. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13. *Br J Haematol*. 2000; 111(4): 1116–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02488.x.
10. Fonseca R., Oken M.M., Harrington D., et al. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q-arm or monosomy. *Leukemia*. 2001; 15(6): 981–6.
11. Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A., et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012; 119(4): 940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164.
12. Avet-Loiseau H., Gerson F., Magrangeas F., et al. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15 % of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*. 2001; 98(10): 3082–6. DOI: 10.1182/blood.v98.10.3082.
13. Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P., et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007; 21(1): 151–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404442.
14. Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M., et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010; 28(30): 4630–4. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3945.
15. Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y., et al. 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. *Blood*. 2006; 108(5): 1724–32. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009910.
16. Nemec P., Zemanova Z., Greslikova H., et al. Gain of 1q21 is an unfavorable genetic prognostic factor for multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(4): 548–54. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.025.

References

1. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B., et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102(7): 2562–7. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0493.
2. Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F., et al. Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. *Leukemia*. 1998; 12(6): 960–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2401041.
3. Wullemme S., Robillard N., Lode L., et al. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005; 19(2): 275–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403586.
4. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L., et al. 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. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1949–52. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
5. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V., et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(4): 360–76. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
6. Ross F.M., Chiecchio L., Dagrada G., et al. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long term stable disease in MGUS. *Haematologica*. 2010; 95(7): 1221–5. DOI: 10.3324/haematol.2009.016329.
7. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
8. An G., Xu Y., Shi L., et al. 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. *Haematologica*. 2014; 99(2): 353–9. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
9. Avet-Loiseau H., Daviet A., Sauner S., Bataille R. Intergroupe Francophone du Myélome. Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13. *Br J Haematol*. 2000; 111(4): 1116–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02488.x.
10. Fonseca R., Oken M.M., Harrington D., et al. Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q-arm or monosomy. *Leukemia*. 2001; 15(6): 981–6.
11. Neben K., Lokhorst H.M., Jauch A., et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012; 119(4): 940–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-379164.
12. Avet-Loiseau H., Gerson F., Magrangeas F., et al. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15 % of primary human multiple myeloma tumors. *Blood*. 2001; 98(10): 3082–6. DOI: 10.1182/blood.v98.10.3082.
13. Jagannath S., Richardson P.G., Sonneveld P., et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007; 21(1): 151–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404442.
14. Avet-Loiseau H., Leleu X., Roussel M., et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients with t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). *J Clin Oncol*. 2010; 28(30): 4630–4. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3945.
15. Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y., et al. 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. *Blood*. 2006; 108(5): 1724–32. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009910.
16. Nemec P., Zemanova Z., Greslikova H., et al. Gain of 1q21 is an unfavorable genetic prognostic factor for multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(4): 548–54. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.025.

17. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): 538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
18. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842–54.
19. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
20. Miltenyi Biotec; 2020. <http://www.miltenyibiotec.com>.
21. Simons A., Shaffer L.G., Hastings R.J. Cytogenetic nomenclature: Changes in the ISCN 2013 compared to the 2009 edition. *Cytogenet Genome Res.* 2013; 141: 1–6. DOI: 10.1159/000353118.
22. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(1-S2): 1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
23. Kumar S., Fonseca R., Ketterling R.P., et al. Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012; 119(9): 2100–5. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390658. Correction in: *Blood.* 2014; 123(10): 1621. DOI: 10.1182/blood-2014-01-552653.
24. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A., et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nature Commun.* 2015; 6: 1–11. DOI: 10.1038/ncomms7997.
25. Avet-Loiseau H., Malard F., Campion L., et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: Is it really an independent prognostic factor? *Blood.* 2011; 117(6): 2009–11. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295105.
26. Chretien M.L., Corre J., Lauwers-Cances V., et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: Which trisomies really matter? *Blood.* 2015; 126(25): 2713–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650242.
27. Boyd K.D., Ross F.M., Tapper W.J., et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(10): 765–74. DOI: 10.1002/gcc.20899.
28. Boyd K.D., Ross F.M., Walker B.A., et al. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7776–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1791.
29. Hebraud B., Leleu X., Lauwers-Cances V., et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: The IFM experience on 1195 patients. *Leukemia.* 2014; 28(3): 675–9. DOI: 10.1038/leu.2013.225.
30. Leone P.E., Walker B.A., Jenner M.W., et al. Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: Biological and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(19): 6033–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0347.
31. Chang H., Qi X., Jiang A., et al. 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. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(1): 117–21. DOI: 10.1038/bmt.2009.107.
32. Weinhold N., Kirn D., Seckinger A., et al. Concomitant gain of 1q21 and MYC translocation define a poor prognostic subgroup of hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica.* 2016; 101(3): 116–9. DOI: 10.3324/haematol.2015.136929.
33. Fonseca R., Oken M.M., Greipp P.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. *Blood.* 2001; 98(4): 1271–72. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1271.
17. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): 538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
18. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842–54.
19. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15): 3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
20. Miltenyi Biotec; 2020. <http://www.miltenyibiotec.com>.
21. Simons A., Shaffer L.G., Hastings R.J. Cytogenetic nomenclature: Changes in the ISCN 2013 compared to the 2009 edition. *Cytogenet Genome Res.* 2013; 141: 1–6. DOI: 10.1159/000353118.
22. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., et al. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2016; 61(1-S2): 1–24. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1 (In Russian).
23. Kumar S., Fonseca R., Ketterling R.P., et al. Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.* 2012; 119(9): 2100–5. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390658. Correction in: *Blood.* 2014; 123(10): 1621. DOI: 10.1182/blood-2014-01-552653.
24. Walker B.A., Wardell C.P., Murison A., et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nature Commun.* 2015; 6: 1–11. DOI: 10.1038/ncomms7997.
25. Avet-Loiseau H., Malard F., Campion L., et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: Is it really an independent prognostic factor? *Blood.* 2011; 117(6): 2009–11. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295105.
26. Chretien M.L., Corre J., Lauwers-Cances V., et al. Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: Which trisomies really matter? *Blood.* 2015; 126(25): 2713–9. DOI: 10.1182/blood-2015-06-650242.
27. Boyd K.D., Ross F.M., Tapper W.J., et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(10): 765–74. DOI: 10.1002/gcc.20899.
28. Boyd K.D., Ross F.M., Walker B.A., et al. Mapping of chromosome 1p deletions in myeloma identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as being genes in regions associated with adverse survival. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(24): 7776–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1791.
29. Hebraud B., Leleu X., Lauwers-Cances V., et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: The IFM experience on 1195 patients. *Leukemia.* 2014; 28(3): 675–9. DOI: 10.1038/leu.2013.225.
30. Leone P.E., Walker B.A., Jenner M.W., et al. Deletions of CDKN2C in multiple myeloma: Biological and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(19): 6033–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0347.
31. Chang H., Qi X., Jiang A., et al. 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. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(1): 117–21. DOI: 10.1038/bmt.2009.107.
32. Weinhold N., Kirn D., Seckinger A., et al. Concomitant gain of 1q21 and MYC translocation define a poor prognostic subgroup of hyperdiploid multiple myeloma. *Haematologica.* 2016; 101(3): 116–9. DOI: 10.3324/haematol.2015.136929.
33. Fonseca R., Oken M.M., Greipp P.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. *Blood.* 2001; 98(4): 1271–72. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1271.

34. Зубашева Е.И., Обухова Т.Н., Андреева Н.Е. и др. Прогностическое значение хромосомных aberrаций при множественной миеломе. Гематология и трансфузиология. 2008; 53(6): 31–5.
35. Chiecchio L., Protheroe R.K.M., Ibrahim A.H., et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1610–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404304.
36. Terpos E., Katodritou E., Roussou M., et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010; 85: 114–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x.
37. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J., et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spot light review. *Leukemia*. 2009; 23(12): 2210–22. DOI: 10.1038/leu.2009.174.
38. Gaballa S., Saliba R.M., Srour S., et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol*. 2016; 91(10): E442–7. DOI: 10.1002/ajh.24487.
39. Walker B.A., Wardell C.P., Brioli A., et al. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2014; 4(3): 1–7. DOI: 10.1038/bcj.2014.13.
40. Sekiguchi N., Ootsubo K., Wagatsuma M., et al. Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy. *Int J Hematol*. 2014; 99(3): 288–95. DOI: 10.1007/s12185-014-1514-1.
41. Chang H., Sloan S., Li D., et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2004; 125(1): 64–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04867.x.

Информация об авторах

Абрамова Татьяна Валерьевна*, кандидат медицинских наук, врач лаборатории кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

34. Zubasheva E.I., Obukhova T.N., Andreeva N.E., et al. Prognostic significance of chromosome aberrations in multiple myeloma. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2008; 53(6): 31–5 (In Russian).
35. Chiecchio L., Protheroe R.K.M., Ibrahim A.H., et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2006; 20(9): 1610–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404304.
36. Terpos E., Katodritou E., Roussou M., et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010; 85: 114–9. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01466.x.
37. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J., et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spot light review. *Leukemia*. 2009; 23(12): 2210–22. DOI: 10.1038/leu.2009.174.
38. Gaballa S., Saliba R.M., Srour S., et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol*. 2016; 91(10): E442–7. DOI: 10.1002/ajh.24487.
39. Walker B.A., Wardell C.P., Brioli A., et al. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2014; 4(3): 1–7. DOI: 10.1038/bcj.2014.13.
40. Sekiguchi N., Ootsubo K., Wagatsuma M., et al. Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy. *Int J Hematol*. 2014; 99(3): 288–95. DOI: 10.1007/s12185-014-1514-1.
41. Chang H., Sloan S., Li D., et al. The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2004; 125(1): 64–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04867.x.

Information about the authors

Tatiana V. Abramova*, Cand. Sci. (Med.), Physician, Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: abramova.blood@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

Tatiana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hematological Diseases with round-the-clock and day hospitals, National Research Center for Hematology,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Соловьев Максим Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Фирсова Майя Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: firs-maia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Вотьякова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: omvtk@yandex.ru

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Менделеева Лариса Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.05.2020

Принята в печать: 12.01.2021

Maxim V. Solovev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Maiia V. Firsova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, e-mail: firs-maia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Olga M. Votyakova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy for Hemoblastosis, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, e-mail: omvtk@yandex.ru

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Irina V. Gal'tseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Blood and Bone Marrow Immunophenotyping, National Research Center for Hematology, e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Science and Education Office, Head of the Department of Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

* Corresponding author

Received 12.05.2020

Accepted 12.01.2021