Національний інститут раку, Київ

ГЕНЕТИЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З МНОЖИННОЮ МІЄЛОМОЮ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ПРОГНОЗ ЗАХВОРЮВАННЯ



А.В. Мартинчик, І.А. Крячок

Адреса:
Мартинчик Аріна Валеріївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (097) 727-06-05
E-mail: hematology@unci.org.ua

Ключові слова: *множинна мієлома, генетичні порушення, прогноз, патогенез, FISH.*

Множинна мієлома (ММ) є гетерогенним захворюванням зі складним каріотипом, що зумовлено молекулярно-генетичними характеристиками пухлинного клону. Хоча встановлення діагнозу ММ не потребує специфічних генетичних маркерів, беруть до уваги велику кількість генетичних порушень для визначення прогнозу та стратифікації хворих за групами ризику. Такий підхід є надзвичайно важливим для визначення групи пацієнтів високого ризику, для яких звичайна терапія є неефективною і необхідне призначення нових терапевтичних агентів. У представленому огляді проаналізовано вплив відомих генетичних аномалій на патогенез ММ, прогноз перебігу захворювання та вибір оптимальної тактики лікування пацієнта.

Множинна мієлома (ММ) характеризується значною гетерогенністю клінічних проявів, біологічних характеристик і відповіддю на лікування. Отримані на сьогодні дані свідчать на користь гіпотези, що дана гетерогенність обумовлена головним чином молекулярними характеристиками пухлинного клону. Каріотип при ММ зазвичай складний, включає як кількісні (кількість хромосом), так і якісні (структуру хромосом) складові [1–5].

Транслокації важких ланцюгів імуноглобулінів (IgH) відіграють важливу роль у патогенезі захворювання приблизно в половини пацієнтів. У свою чергу, визначною рисою каріотипу пацієнтів без вищезгаданих транслокацій є гіперплоїдія.

До змін каріотипу, що повторюються частіше за інші, належать гіперплоїдія [5], втрата 13-ї хромосоми [6–9] та такі специфічні транслокації, як t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q23;q32) [10–18].

За допомогою каріотипування можна більш точно визначати кількісні хромосомні зміни. Обмеження методу звичайного цитогенетичного аналізу при ММ пов'язані з низькою проліферативною здатністю плазматичних клітин, а також різним ступенем інфільтрації цими клітинами кісткового мозку. За допомогою цього методу цитогенетичні аномалії виявляють у 40% випадків, і тільки в 20–35% пацієнтів на момент встановлення діагнозу [6–13]. Частота і кількість змін каріотипу при ММ корелює зі стадією захворювання, відповіддю на лікування. Так, у пацієнтів з I стадією цитогенетичні аномалії визначаються у 20%, при III стадії цей показник сягає 60%, а при екстрамедулярній формі захворювання — більше 80%.

Метод інтерфазної флуоресцентної гібридизації *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — **FISH) з успіхом застосовується** для вивчення ММ, оскільки даний метод можна використовувати у тому числі на клітинах, що не перебувають у фазі ділення [19–28].

Анеуплоїдії — це зміни каріотипу, при яких кількість хромосом у клітинах не є кратною гаплоїдному набору.

Тривалий час вважалося, що трисомії при ММ трапляються частіше порівняно з моносоміями, однак, за результатами останніх досліджень, моносомії переважають. Аналіз анеуплоїдії дозволив розділити пацієнтів на 4 групи: гіподиплоїдні (44–45 хромосом), псевдодиплоїдні (44/45–46/47 хромосом), гіпердиплоїдні (>47 хромосом) та майже тетраплоїдні або гіпотетраплоїдні (75 і більше хромосом) [29–32].

Детальний аналіз кількісних аномалій при ММ виявив низку закономірностей. Наприклад, частота транслокацій IgH значно вища при негіпердиплоїдному наборі хромосом (>85%) порівняно з даним показником при гіпердиплоїдному наборі (<30%) [31, 33, 34]. Моносомія 13-ї хромосоми частіше трапляється у пацієнтів з негіпердиплоїдним каріотипом [34, 35].

Досі залишається відкритим питання, що саме виникає раніше при ММ: анеуплоїдія чи транслокації. Обидва види генетичних аномалій трапляються і при ранніх стадіях захворювання. Висока частота делеції 13-ї хромосоми в пацієнтів з t(4;14)(p16.3;q32) та t(14;16)(q32;q23) дозволяє припустити первинність делеції

13-ї хромосоми, але також можливо, що саме транслокації зумовили появу даної делеції [21, 27].

Згідно з результатами деяких досліджень, наявність трисомій [23, 36, 37] асоціюється з вищою виживаністю [38], що, можливо, зумовлено гіпердиплоїдним набором хромосом. Декілька дослідницьких груп продемонстрували, що гіподиплоїдний каріотип при ММ асоційований з нижчою виживаністю [29, 35, 39]. Однак це також може бути зумовлено високою частотою транслокацій при такому наборі хромосом та їх негативному впливі на перебіг хвороби [33, 34].

Порушення будови 13-ї хромосоми (делеція 13)

Делеція 13 визначається у 50% пацієнтів з цитогенетичними аномаліями, тобто у 10–20% усіх пацієнтів, методом звичайного цитогенетичного дослідження та у 30–55% методом **FISH. Мінімальний** розмір делеції остаточно не встановлено. У більшості випадків визначається моносомія (80–90%), в інших 15% — внутрішня делеція, головним чином ділянки 13q14 [1, 40–43].

Протягом тривалого часу вважалося, що делеція 13-ї хромосоми, визначена методом цитогенетичного аналізу, асоціюється з нижчою виживаністю [10, 44, 45]. Незалежно від режиму терапії та методу детекції (каріотип чи FISH), делеція 13-ї хромосоми пов'язана з меншою виживаністю і гіршою відповіддю на терапію. Однак вираженість впливу даної делеції більша у випадку визначення делеції методом цитогенетичного аналізу порівняно з інтерфазним FISH-аналізом [13, 46–51]. Це пояснюється тим, що при каріотипуванні аналізуються патологічні метафази, наявність яких свідчить про більший об'єм пухлинної маси та більш проліферуючий клон.

Моноалельна делеція 13-ї хромосоми і гена ретинобластоми, що розташований на цій ділянці, не впливає на експресію протеїну даного гена. Цей факт підтверджує, що такий ген інактивується за допомогою інших механізмів.

Згідно з даними Східної кооперативної онкологічної групи, позитивний ефект від високодозової хіміотерапії (ВДХТ) більш виражений у пацієнтів без делеції 13-ї хромосоми, виявленої методом FISH [46].

Таким чином, залишається багато відкритих питань щодо визначення розмірів значущої ділянки делеції та генів, що там розташовані, впливу даної делеції на біологію ММ тощо.

Транслокації 14**q32 хромосоми (транслокації важких ланцюгів IgH) є важ**ливою і досить ранньою подією в патогенезі ММ. Деякі з транслокацій 14q не виявляються за допомогою звичайної цитогенетики у зв'язку з розташуванням локусу транслокації близько до теломери хромосоми. Частота даних транслокацій становить близько 60–65% при інтрамедулярній мієломі, 70–80% — при екстрамедулярній мієломі [52]. Хромосомні транслокації, що включають транскриптивно активний локус важких ланцюгів IgH в ділянці 14q32 є характерною рисою злоякісних В-клітинних новоутворень. Вони лежать в основі механізму активації декількох протоонкогенів у В-клітинах лімфопроліферативних процесів [53]. Дані транслокації ймовірніше є ранньою подією в розвитку ММ, оскільки виникають під час фізіологічної рекомбінації на етапі переключення класів або рідше — під час соматичної гіпермутації. Обидва процеси проходять у лімфоїдному гермінативному центрі В-клітин. Дані транслокації, як правило, є реципрокними і не характеризуються гетерогенністю всередині клону. P.L. Bergsagel та W.M. Kuehl [52] порівняли транслокації IgH та вторинні транслокації. Вторинні транслокації виникають пізніше, з розвитком захворювання, вони зазвичай складні та рідко асоційовані з IgH.

Частота транслокацій **IgH при моно**клональній гамапатії неясного генезу (МГНГ) становить 50%, що також підтверджує їх ранню появу. Однак висока частота даних транслокацій у пацієнтів з МГНГ доводить також недостатність наявності лише трансформацій для прогресування у ММ. Ще одним доказом цього є наявність транслокацій IgH у В-клітинах здорових людей [54]. Крім того, частота транслокацій **IgH підвищується з про**гресуванням хвороби, що свідчить про появу даних транслокацій і на більш пізніх стадіях патогенезу. Встановлено, що більше 20 різних хромосомних ділянок є партнерами в траслокації з 14q32, однак лише деякі з них визначаються частіше за інші. Зупинимося на даних танслокаціях більш детально.

Транслокація t(11;14)(q13;q32) зустрічається у 15–20% пацієнтів з ММ [11, 32, 41]. Ця транслокація призводить до дисрегуляції цикліну D1, що в нормі є промоутером прогресії клітини із фази G1 у фазу ділення S. У нормі циклін D1 не експресується плазматичними клітинами. Усе ще залишаються нез'ясованими факти щодо того, чи пов'язана гіперекспресія цикліну D1 з втратою контролю клітинного циклу, чи тільки з підвищенням концентрації цикліну D1. Порушення регуляції цикліну D1 є характерною рисою лімфоми зони мантії, однак існують деякі відмінності даних транслокацій при згаданій лімфомі та ММ.

Раніше декілька груп дійшли висновку про асоціацію даної транслокації з поганим прогнозом при ММ [10, 42]. Однак результати масштабних нещодавніх досліджень продемонстрували відсутність негативного впливу цієї транслокації на прогноз захворювання. H. **Avet-Loiseau та співавтори [55] ви**явили дану транслокацію у 16% хворих (23 із 141 пацієнта), але не встановили жодної кореляції зі стадією, типом IgH та рівнем β2-мікроглобуліну. Нещодавно R. **Foncesca та співавтори ви**явили дану транслокацію у 16% випадків ММ і продемонстрували, що в досліджених пацієнтів частіше реєструють лімфоплазматичну морфологію патологічних клітин, низький рівень моноклонального парапротеїну; плазматичні клітини рідше виявляються гіпердиплоїдними. Це дослідження дало змогу чітко встановити, що дана транслокація не має негативного впливу на прогноз, як вважалося до цього.

Транслокація t(4;14)(p16.3;q32.3) визначається у 15% хворих на ММ методом FISH та RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction). Дану транслокацію неможливо виявити методом звичайної цитогенетики у зв'язку з теломерним розташуванням точки розриву на кожній із хромосом. На хромосомі 4p16 розрив виникає в межах положення 5-го екзона гена *MMSET*. 5-й екзон гена *MMSET* переважно не є кодуючим, однак патологічні форми *MMSET* протеїну можуть розвинутися при виникненні розриву вище 4-го або 5-го екзона [56]. На der(4) хромосомі, що виникла в результаті транслокації, відбувається порушення регуляції *MMSET*-гена. Це пов'язано з наявністю інтронних **IgH енхансерів; у результаті на 4-й хро**мосомі формуються гібридний мікроРНК транскрипт між IgH (JH- та Iμ-екзонами) та геном *MMSET* [56, 57]. Даний гібридний транскрипт легко визначається за допомогою RT-PCR, хоча він і не є кодуючим для синтезованого білка. Точка розриву на 4-й хромосомі виникає ближче до центромери гена *FGFR3*, регуляція якого порушується на der(14) хромосомі [55].

Ген *MMSET* може брати участь у ремоделюванні хроматину, особливо під час ембріогенезу, і є потенційним онкогеном. Його постійна наявність при t(4;14) дає змогу припустити, що це найважливіший онкоген, регуляція якого порушується при даній транслокації.

FGFR3 є одним із родини 5 факторів росту тирозинкіназних рецепторів фібробластів родини лігандів, що експресуються на всіх клітинах мезодермального походження. Ці рецептори регулюють багато клітинних процесів і однозначно задіяні в туморогенезі та ангіогенезі. Дисрегуляція даного онкогена набуває значення пізніше в туморогенезі за умови активації мутацій. Таким чином, обидва онкогени відіграють важливу роль у патогенезі ММ. Приблизно в ⅓ пацієнтів з даною транслокацією відзначають активацію мутації *FGFR3*. Пацієнти без активації мутації *FGFR3* можуть мати мутацію гена *RAS*. Однак у лініях клітин не спостерігалося одночасно мутації *FGFR3* та *RAS*,

отже, кожна мутація окремо може сприяти виникненню пухлинних плазматичних клітин.

Нещодавно 2 дослідницькі групи продемонстрували асоціацію транслокації t(4;14) з патологією будови 13-ї хромосоми [21, 27]. H. Avet-Loiseau та співавтори довели, що транслокація t(4;14) асоційована з гомогенною групою пацієнтів, що характеризуються високою частотою патології будови 13-ї хромосоми, підтипом IgA ММ та поганим прогнозом [21].

Транслокація t(4;14) є несприятливим прогностичним фактором для пацієнтів з ММ, що отримують звичайну хіміотерапію чи ВДХТ [33, 58, 59]. За наявності даної транслокації немає різниці у виживаності хворих з та без гіперекспресії *FGFR3* [58].

За результатами кількох досліджень, доведено переваги використання бортезомібу в пацієнтів з t(4;14) як в терапії індукції, так і довгостроковій терапії. Віддалені результати деяких із цих досліджень продемонстрували повне нівелювання негативного значення даної транслокації [55, 60] у пацієнтів, які отримують бортезоміб. Для інших параметрів високого ризику, наприклад, делеції 17p, наразі не знайдено оптимальної специфічної терапії. Іншим важливим питанням може стати визначення стандартів терапії пацієнтів з позитивним прогнозом. Однак цю групу пацієнтів ще остаточно не виділено, для цього необхідний більш тривалий аналіз, а потім, можливо, і пошуки менш токсичного лікування.

Транслокація t(14;16)(q32;q23)

Дана транслокація визначається у 2–10% пацієнтів з ММ [21, 33, 56]. У результаті цієї транслокації відбувається стимуляція регуляції c-Maf [56].

c-Maf є базовим фактором zipper транскрипції, членом великої родини транскриптивних факторів, що беруть участь у значній кількості клітинних процесів. Яку роль c-Maf відіграє в патогенезі ММ — дотепер залишається невідомим.

t(14;16) надзвичайно рідко виявляється в пацієнтів з уперше діагностованою ММ. Наявність транслокації часто асоційована з делецією 13-ї хромосоми.

Транслокації t(14;16) та t(4;14), делеція цілої чи частини 13-ї хромосоми, делеція 17p13 свідчать про поганий прогноз у пацієнтів, що отримують ВДХТ, тоді як транслокація t(11;14) та гіпердиплоїдний набір асоціюються з кращим прогнозом. Значення делеції 13-ї хромосоми так і залишається невідомим, оскільки дана патологія також спостерігається в пацієнтів з МГНГ, її зв'язок з трансформацією у ММ досі не встановлено.

З клінічної точки зору, транслокація t(4;14) має найбільше прогностичне значення. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що пацієнти з даною транслокацією мають поганий прогноз [21, 33, 61–64]. Цим пацієнтам показані нові специфічні терапевтичні агенти, такі як інгібітори протеасом чи імуномодулятори. Делеція 17p хромосоми реєструється у 8–10% хворих на ММ й асоційована з надзвичайно низькою виживаністю, незалежно від виду терапії [21, 65, 66]. Молекулярною ціллю для терапії при делеції 17p може бути ген *TP53*, але нині недостатньо біологічних доказів на користь даної гіпотези, до того ж мутації даного гена спостерігаються тільки в пацієнтів з делецією 17p [67]. Існує декілька наукових робіт щодо значення додаткової 1q хромосоми, яку реєструють у ⅓ пацієнтів, що також свідчить про поганий прогноз перебігу захворювання [68, 69]. Дана патологія є вторинною подією, неспецифічною для ММ, набутою протягом еволюції захворювання.

У таблиці наведено генетичні порушення, що впливають на прогноз перебігу ММ, та методи їх визначення [70].

Таблиця. Генетичні порушення, що впливають на прогноз перебігу ММ, та методи їх визначення

Порушення	Прогноз	Метод
t(4;14)(p16;q32)	Поганий	FISH
t(14;16)(q32;q23)	Поганий	FISH
t(11;14)(q13;q32)	Хороший/ нейтральний	FISH
Делеція 17p13	Поганий	FISH
Делеція 13	Поганий	Звичайна цитогенетика
Порушення 1 хромосоми	Поганий	FISH
Гіпердиплоїдія	Хороший	FISH

Таким чином, хоча вже отримано велику кількість даних про біологію ММ, багато питань залишаються відкритими.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zandecki M., Lai J.L., Facon T. (1996) Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. Br. J. Haematol., 94: 217–227.

2. Drach J., Angerler J., Schuster J. et al. (1995) Interphase fluorescence *in situ* hybridisation identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood, 86: 3915–3921.

3. Zandecki M., Obein V., Bernardi F. et al. (1995) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: chromosome changes are a common finding within plasma cells. Br. J. Haematol., 90: 693–696.

4. Fonseca R., Aguayo P., Ahmann G.J. et al. (1999) Translocations at 14q32 are common in patients with the monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and involve serial partner chromosomes [abstract]. Blood, 10 (suppl 1): 2943.

5. Hallek M., Bersagel P.L., Anderson K. (1998) Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. Blood, 91: 3–21.

6. DeWald G., Kyle R., Hicks G. et al. (1985) The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukaemia or amyloidosis. Blood, 66: 380–390.

7. Gould J., Alexanian R., Goodacre A. et al. (1988) Plasma cell karyotype in multiple myeloma. Blood, 7: 453–456.

8. Weh H., Gutensohn K., Selbach J. et al. (1993) Karyotype in multiple myeloma and plasma cell leukaemia. Eur. J. Cancer, 29: 1269–1273.

9. Sawyer J.R., Waldron J.A., Jagannath S. et al. (1995) Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. Cancer Genet. Cytogenet., 82: 41–49.

10. Tricot G., Barlogie B., Jagannath S. et al. (1995) Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. Blood, 86: 4250–4256.

11. Lai J.L., Zandecki M., Mary J.Y. et al. (1995) Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 117 patients at diagnosis. Blood, 85: 2490–2497.

12. Calasanz M.J., Cigudosa J.C., Odero M.D. et al. (1997) Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. Genes Chromosomes Cancer, 18: 84–93.

13. Seong C., Delasalle K., Hayes K. et al. (1998) Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. Br. J. Haematol., 101: 189–194.

14. Facon T., Lai J.L., Preudhomme C. et al. (1993) Improved cytogenetic analysis of bone marrow plasma cells after cytokine stimulation in multiple myeloma: a report on 46 patients. Br. J. Haematol., 84: 743–745.

15. Smadja N.V., Louvet C., Isnard F. et al. (1995) Cytogenetic study in multiple myeloma at diagnosis: comparison of two techniques. Br. J. Haematol., 90: 619–624.

16. Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F. et al. (1998) Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. Leukemia, 12: 960–969.

17. Latreille J., Barlogie B., Gohde W. et al. (1980) Cellular DNA content as a marker of human multiple myeloma. Blood, 55: 403–408.

18. Barlogie B., Alexanian R., Dixon D. et al. (1985) Prognostic implications of tumor cell DNA and RNA content in multiple myeloma. Blood, 66: 338–341.

19. Zandecki M., Lai J.L., Facon T. (1996) Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. Br. J. Haematol., 94: 217–227.

20. Tabernero D., San Miguel J. F., Garcia-Sanz M., et. al. (1996) Incidence of chromosome numerical changes in multiple myeloma: fluorescence *in situ* hybridization analysis using 15 chromosome-specific probes. Am. J. Pathol., 149: 153–161.

21. Avet-Loiseau H., Facon T., Grosbois B. et al. (2002) Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. Blood, 99: 2185–2191.

22. Drach J., Schuster J., Nowotny H. et al. (1995) Multiple myeloma: high incidence of chromosomal aneuploidy as detected by interphase fluorescence *in situ* hybridization. Cancer Res., 55: 3854–3859.

23. Fonseca R., Ahmann G.J., Juneau A.L. et al. (1997) Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and related plasma cell disorders: a comparison of conventional cytogenetic analysis to fluorescent *in-situ* hybridization with simultaneous cytoplasmic immunoglobulin staining (Meeting Abstract). Blood, 90: 349.

24. Hayman S.R., Bailey R.J., Jalal S.M. et al. (2001) Translocations involving heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. Blood, 98: 2266–2268.

25. Fonseca R., Harrington D., Oken M. et al. (2002) Myeloma and the t(11;14)(q13;q32) represents a uniquely defined biological subset of patients. Blood, 99: 3735–3741.

26. Fonseca R., Harrington D., Oken M. et al. (2002) Biologic and prognostic significance of interphase FISH detection of chromosome 13 abnormalities (del13) in multiple myeloma: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study. Cancer Res., 62: 715–720.

27. Fonseca R., Oken M., and Greipp P. (2001) The t(4;14)(p16.3;q32) is strongly associated with chromosome 13 abnormalities in both multiple myeloma and monoclonal gammopathies of undetermined significance. Blood, 98: 1271–1272.

28. Fonseca R., Oken M., Harrington D. et al. (2001) Deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q-arm or monosomy. Leukemia (Baltimore), 15: 981–986.

29. Smadja N. V., Bastard C., Brigaudeau C. et al. (2001) Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood, 98: 2229–2238.

30. Smadja N.V., Fruchart C., Isnard F. et al. (1998) Chromosomal analysis in multiple myeloma: cytogenetic evidence of two different diseases. Leukemia (Baltimore), 12: 960–969.

31. Debes-Marun C., Dewald G., Bryant S. et al. (2003) Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia (Baltimore), 17: 427–436.

32. Smadja N.V., Bastard C., and Brgaudeau C. (1999) Primary plasma cell leukemia and multiple myeloma: one or two diseases according to the methodology [Letter; comment]. Blood, 94: 3607–3609.

33. Fonseca R., Debes-Marun C., Picken E. et al. (2003) The recurrent IgH translocations are highly as-

sociated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood, 102: 2562–2567.

34. Smadja N.V., Leroux D., Soulier J. et al. (2003) Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid patients. Genes Chromosomes Cancer, 38: 234–239.

35. Debes-Marun C., Dewald G., Bryant S. et al. (2003) Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia (Baltimore), 17: 427–436.

36. Bergsagel P.L., and Kuehl W.M. (2001) Chromosome translocations in multiple myeloma. Oncogene, 20: 5611–5622.

37. Cesana C., Klersy C., Barbarano L. et al. (2002) Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. J. Clin. Oncol., 20: 1625–1634.

38. Perez-Simon J.A., Garcia-Sanz R., Tabernero M.D. et al. (1998) Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: a FISH analysis of 15 different chromosomes. Blood, 91: 3366–3371.

39. Greipp P.R., Trendle M.C., Leong T. et al. (1999) Is flow cytometric DNA content hypodiploidy prognostic in multiple myeloma? Leuk. Lymphoma., 35: 83–89.

40. Gabrea A., Bergsagel P.L., Chesi M. et al. (1999) Insertion of excised IgH switch sequences causes overexpression of cyclin D1 in a myeloma tumour cell. Molecular Cell, 3: 119–123.

41. Fonseca R., Witzig T.E., Gertz M.A. et al. (1998) Multiple myeloma and the translocation t(11;14)(q13;q32): a report on 13 cases. Br. J. Haematol., 101: 296–301.

42. Lai J.L., Michaux L., Dastugue N. et al. (1998) Cytogenetics in multiple myeloma: a multicenter study of 24 patients with t(11;14)(q13;q32) or its variant. Cancer Genet. Cytogenet., 104: 133–138.

43. Liu P., Leong T., Quam L. et al. (1996) Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations: analysis of the eastern cooperative oncology group phase III trial. Blood, 88: 2699–2706.

44. Billadeau D., Jelinek D.F., Shah N. et al. (1995) Introduction of an activated N-ras oncogene alters the growth characteristics of the interleukin 6-dependent myeloma cell line ANBL6. Cancer Res., 55: 3640–3646.

45. Mazars G.R., Portier M., Zhang X.G. et al. (1993) Mutations of the p53 gene in human myeloma cell lines. Oncogene, 8: 1107.

46. Komatsu H., Iida S., Yamamoto K. et al. (1994) A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/cyclin D1 as the BCL-1 gene. Blood, 84: 1226–1231.

47. Facon T., Avet-Loiseau H., Guillerm G. et al. (2001) Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum beta2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. Blood, 97: 1566–1571.

48. Urashima M., Teoh G., Chauhan D. et al. (1997) Interleukin 6 overcomes P21WAF1 upregulation and G1 growth arrest induced by dexamethasone and interferon-γ in multiple myeloma cells. Blood, 90: 279–289.

49. Portier M., Moles J.P., Mazars G.R. et al. (1992) P53 and RAS gene mutations in multiple myeloma. Oncogene, 7: 2539–2543.

50. Billadeau D., Jelinek D.F., Shah N. et al. (1995) Introduction of an activated N-ras oncogene alters the growth characteristics of the interleukin 6-dependent myeloma cell line ANBL6. Cancer Res., 55: 3640–3646.

51. Kalakonda N., Rothwell D.G., Scarffe J.H. et al. (2001) Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. Blood, 98: 1555–1560.

52. Bergsagel P.L., Kuehl W.M. (2001) Chromosome translocations in multiple myeloma. Oncogene, 20: 5611–5622.

53. Korsmeyer S.J. (1992) Chromosomal translocations in lymphoid malignancies reveal novel protooncogenes. Ann. Rev. Immunol., 10: 785–807.

54. Kuppers R., Dalla-Favera R. (2001) Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. Oncogene, 20: 5580–5594.

55. Avet-Loiseau H., Li J.Y., Facon T. et al. (1998) High incidence of translocations t(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in patients with plasma cell malignancies. Cancer Res., 58: 5640–5645.

56. Chesi M., Nardini E., Lim R.S.C. et al. (1998) The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. Blood, 92: 3025–3034.

57. Malgeri U., Baldini L., Perfetti V. et al. (2000) Detection of t(4;14)(p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by reverse transcription-polymerase chain reaction analysis of IGH–MMSET fusion transcripts. Cancer Res., 60: 4058–4061.

58. Keats J.J., Reiman T., Maxwell C.A. et al. (2003) In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. Blood, 101: 1520–1529.

59. Moreau P., Facon T., Leleu X. et al. (2002) Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemo-therapy. Blood, 100: 1579–1583.

60. Konigsberg R., Ackermann J., Kaufmann H. et al. (2000) Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Leukemia (Baltimore), 14: 1975–1979.

61. Chang H., Sloan S., Li D. et al. (2004) The t(4;14) is associated with poor prognosis in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplant. Br. J. Haematol., 125: 64–68.

62. Guterrez N.C., CastellanosM.V., Martín M.L. et al. GEM/PETHEMA Spanish Group. (2007) Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. Leukemia, 21: 143–150.

63. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. (2005) Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. Blood, 106: 2837–2340.

64. Moreau P., Attal M., Garban F. et al. SAKK; IFM Group (2007) Heterogeneity of t(4;14) in multiple myeloma. Long-term follow-up of 100 cases treated with tandem transplantation in IFM99 trials. Leukemia, 21: 2020–2024.

65. Drach J., Ackermann J., Fritz E. et al. (1998) Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. Blood, 92: 802–809.

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

67. Lod L., Eveillard M., Trichet V. et al. (2010) Mutations in *TP53* are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. Haematologica, 95: 1973–1976.

68. Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y. et al. (2006) 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 transplantation. Blood, 108: 1724–1732.

69. Fonseca R., Van Wier S.A., Chng W.J. et al. (2006) Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent *in situ* hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. Leukemia, 20: 2034–2040.

70. Segges P., Braggio E. (2011) Genetic Markers Used for Risk Stratification in Multiple Myeloma. Gen. Res., 11: 14–18.

Генетические нарушения у пациентов с множественной миеломой и их влияние на патогенез и прогноз заболевания

А.В. Мартынчик, И.А. Крячок

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Множественная миелома является гетерогенным заболеванием со сложным кариотипом, что обусловлено молекулярно-генетическими характеристиками опухолевого клона. Хотя установление диагноза множественной миеломы не требует специфических генетических маркеров, принимают во внимание большое количество генетических нарушений для определения прогноза и стратификации пациентов по группам риска. Такой подход чрезвычайно важен для определения группы пациентов высокого риска, для которых обычная терапия неэффективна, и необходимо назначение новых терапевтических агентов. В представленном обзоре проанализировано влияние известных генетических аномалий на патогенез множественной миеломы, прогноз течения заболевания, выбор оптимальной тактики лечения пациента.

Ключевые слова: множественная миелома, генетические нарушения, прогноз, патогенез, FISH.

Genetic abnormalities in patients with multiple myeloma, their influence to disease pathogenesis and prognosis

A.V. Martynchyk, I.A. Kriachok

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Multiple myeloma (MM) is heterogenic disease with complex karyotype, which is based on molecular and genetic characteristic of tumor clone. While no specific genetic markers are required in the diagnosis of multiple myeloma, multiple genetic abnormalities are used in disease prognostication and risk stratification. This is particularly important for the adequate identification of the high-risk MM group, which does not benefit from any of the current therapies, and novel approaches need to be proposed. In this review, influence of genetic abnormalities on MM pathogenesis and prognosis for choosing correct therapy strategy is presented.

Key words: multiple myeloma, genetic abnormalities, prognosis, pathogenesis, FISH.