

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы

А.Ю. Аксенова¹, А.С. Жук², Е.И. Степченкова^{1,3}, С.В. Грицаев⁴

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Кронверкский пр-т, д. 49, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

³ ФГБН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН», Санкт-Петербургский филиал, Университетская наб., д. 7/9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034

⁴ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

Stratification of Patients with Multiple Myeloma: State-of-the-Art and Prospects

AYu Aksenova¹, AS Zhuk², EI Stepchenkova^{1,3}, SV Gritsaev⁴

¹ Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

² ITMO National Research University, 49 lit. A Kronverkskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197101

³ NI Vavilov Institute of General Genetics, Saint Petersburg branch, 7/9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

⁴ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

В последние годы наблюдается существенный прогресс в улучшении выживаемости без прогрессирования (ВБП) и качества жизни больных множественной миеломой (ММ). Это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику новых препаратов, разработанных с учетом данных мультиомиксных молекулярно-генетических исследований при ММ. Результаты этих исследований позволили также оценить уровень генетической гетерогенности опухолевых клеток при ММ. Так, были выявлены типы и частота однонуклеотидных вариаций, структурных изменений хромосом и нарушений копийности хромосом, встречающихся в геноме злокачественных плазматических клеток. Показано, что у разных пациентов с ММ существенно отличается спектр выявляемых генетических нарушений в опухоли. Высокая генетическая гетерогенность заболевания служит одной из главных причин различной эффективности лекарственных препаратов и различий в ВБП. В настоящем обзоре подробно рассматривается вопрос о значении ряда хромосомных aberrаций для распределения больных ММ по группам риска. Представлено описание наиболее частых aberrаций, в т. ч. с высоким и низким риском раннего прогрессирования ММ, уже включенных в различные международные прогностические шкалы. Кроме того, определены дополнительные aberrации, которые обладают потенциалом для применения в клинической практике. Особое внимание уделяется проблеме оценки риска при обнаружении нескольких различных хромосомных перестроек у одного пациента. В обзоре описаны трудности и пер-

In recent years, there has been a substantial progress in improving progression-free survival (PFS) and quality of life of multiple myeloma (MM) patients. This has become possible through implementation of novel drugs into clinical practice which were developed on the basis of multiomic molecular genetic studies in MM. The results of these studies also enabled to assess genetic heterogeneity of tumor cells in MM. That allowed to identify types and prevalence of single-nucleotide variations, structural chromosomal aberrations, and abnormal copy numbers of chromosomes in the genome of malignant plasma cells. It was shown that MM patients can have quite different spectra of detected genetic defects in the tumor. High genetic disease heterogeneity is one of the major causes of differences in drug efficacy and PFS. The present review comprehensively discusses the value of some chromosomal aberrations in risk stratification of MM patients. It describes the most prevalent aberrations, also those associated with high and low risk of early MM progression which have already been included in different international prognostic scores. Besides, the additional aberrations were determined which are potentially applicable in clinical practice. Special attention was paid to risk assessment in case a number of different chromosome rearrangements are identified in a patient. The review outlines challenges and prospects of dealing with the information on chromosome rearrangements in choosing the most optimal treatment strategy and assessing of its efficacy. In this context, emphasis is laid on integrating genetic data and such clinical parameters as age, comorbidity, renal

спективы использования информации о хромосомных перестройках для выбора наиболее оптимальных схем лечения и оценки их эффективности. В этом контексте важное значение придается проблемам интеграции генетических данных и таких клинических показателей, как возраст больного, сопутствующие заболевания, почечная дисфункция, степень поражения костей, показания к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и др.

Ключевые слова: множественная миелома, международные системы стадирования, хромосомные перестройки, R-ISS, R2-ISS, mSMART, MASS.

Получено: 28 марта 2022 г.

Принято в печать: 5 июня 2022 г.

Для переписки: Анна Юрьевна Аксенова, канд. биол. наук, ул. Ботаническая, д. 17, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198504; тел.: +7(812)428-40-09; e-mail: a.aksenova@spbu.ru; Сергей Васильевич Грицаев, д-р мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

Для цитирования: Аксенова А.Ю., Жук А.С., Степченкова Е.И., Грицаев С.В. Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):259–70.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-259-270

failure, bone lesions, indications for autologous hematopoietic stem cell transplantation, etc.

Keywords: multiple myeloma, international staging systems, chromosome rearrangements, R-ISS, R2-ISS, mSMART, MASS.

Received: March 28, 2022

Accepted: June 5, 2022

For correspondence: Anna Yurevna Aksenova, PhD in Biology, 17 Botanicheskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198504; Tel.: +7(812)428-40-09; e-mail: a.aksenova@spbu.ru; Sergei Vasilevich Gritsaev, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-54-68; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

For citation: Aksenova AYu, Zhuk AS, Stepchenkova EI, Gritsaev SV. Stratification of Patients with Multiple Myeloma: State-of-the-Art and Prospects. Clinical oncohematology. 2022;15(3):259–70. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-259-270

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ ММ, И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественное новообразование, патоморфологическим субстратом которого служат плазматические клетки, продуцирующие антитела. Частота ММ составляет около 1 % всех опухолевых заболеваний и находится на 2-м месте среди злокачественных новообразований системы крови [1, 2]. Молекулярные механизмы развития и эволюции ММ стали гораздо более понятными за последние годы благодаря широкому использованию в научных исследованиях технологии секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS). Ежегодно регистрируются и внедряются новые препараты и схемы лечения, разработка которых стала возможной благодаря данным, полученным при мультиомиксных молекулярно-генетических исследованиях с применением NGS. С этим связан определенный прогресс, достигнутый в том, что касается улучшения качества жизни больных и показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП). Несмотря на это, ММ остается неизлечимым заболеванием, при котором неизменно развиваются рецидивы даже после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). При этом показатели выживаемости у пациентов из групп высокого риска остаются на крайне низком уровне [3, 4]. В связи с этим чрезвычайно актуальна разработка риск-адаптированных подходов к лечению больных ММ.

Злокачественная трансформация — это сложный многоступенчатый процесс, приводящий к потере контроля над делением клеток и их дифференцировкой. В развитии любых злокачественных опухолевых заболеваний, включая ММ, выделяют ряд общих стадий. Считается, что ключевыми событиями, которые могут запускать процесс онкогенеза, являются геномные перестройки и аномалии, приводящие к изменению экспрессии или инактивации целого ряда генов. Появление дополнительных копий хромосом, а также амплификация участков хромосом вызывают злокачественную трансформацию клеток, если в результате таких изменений активируется экспрессия онкогена(ов). Каналогичным последствием может приводить потеря или инактивация генов, кодирующих супрессоры опухолевого роста, например *TP53* и *RB1*. Геном человека имеет двойной набор хромосом, поэтому при инактивации одной из копий гена-супрессора опухолевого роста этот дефект, как правило, компенсируется за счет присутствия второго аллеля дикого типа. Тем не менее в ходе эволюции опухоли часто приобретают дополнительные мутации, инактивирующие оставшуюся копию гена.

Генетически ММ является гетерогенным заболеванием, характеризующимся накоплением разных мутаций и хромосомных перестроек, которые определяются уже на стадиях, предшествующих ММ [5]. ММ практически всегда предшествует асимптоматическая предопухолевая стадия, называемая моноклональной гаммапатией неясного генеза (МГНГ), при которой могут быть выявлены некоторые ключевые структурные изменения генома, присутствующие и

при ММ [6]. Такие изменения называются первичными и играют важнейшую роль в развитии ММ, а также учитываются при определении риска течения заболевания. По характеру первичных нарушений ММ подразделяется на два основных типа, которые встречаются с приблизительно равной частотой: 1) опухоли, с транслокациями, вовлекающими локус *IGH*, кодирующей тяжелые цепи иммуноглобулинов; 2) трисомные по нескольким хромосомам опухоли, которые часто называются гипердиплоидными. Если в случае гипердиплоидных опухолей прогноз чаще оказывается благоприятным, то транслокации, затрагивающие локус *IGH*, могут иметь неблагоприятный прогноз (табл. 1). Транслокации, вовлекающие *IGH*-локус, часто являются результатом ошибок,

которые происходят в ходе «созревания» генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах. Считается, что в основном такие транслокации возникают в результате неточной рекомбинации в процессе переключения классов антител, а также в некоторых случаях при V(D)-рекомбинации, ведущей к формированию антигенраспознающих участков антител [5].

Выделяют пять основных транслокаций, затрагивающих *IGH*-локус: t(4;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16) и t(14;20). Из них t(4;14), t(14;16) и t(14;20) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, при котором медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 5 лет [2, 7]. Транслокации t(14;16) и t(14;20) относятся к так называемой MAF-группе: в опухолях, несущих эти транслокации, обнаруживается гиперэкспрессия

Таблица 1. Виды генетических нарушений и их прогностическое значение у больных множественной миеломой

Генетическое нарушение	Вовлеченный ген или регион	Частота при постановке диагноза	Прогностическая группа	Чувствительность к лечению	Медиана ОВ
Транслокации с участием локуса <i>IGH</i>					
t(11;14)	<i>CCND1</i>	15–24 %	Стандартный риск ^{1,2} (благоприятный прогноз)	Рекомендуются комбинированные индукционные схемы на основе бортезомиба и леналидомида, аутоТГСК и леналидомид в качестве поддерживающей терапии. Повышенная восприимчивость к ингибитору BCL2 венетоклаксу, т. к. у пациентов с данной транслокацией часто повышена экспрессия <i>BCL2</i> [98]. Возможно сочетание венетоклакса с бортезомибом и дексаметазоном [99]	7–10 лет
t(6;14)	<i>CCND3</i>	~1–2 %	Стандартный риск ^{1,2} (благоприятный прогноз)	Возможен лучший ответ на комбинированное лечение иммуномодулирующими препаратами и ингибиторами протеасомы [74]	7–10 лет
t(14;?)	—	~14 %	Стандартный риск (более благоприятный прогноз по сравнению с транслокациями t(11;14), t(4;14), t(14;16)) [100, 101]	Лучший ответ на лечение бортезомибом [100]	—
t(4;14)	<i>FGFR3</i> , <i>MMSET</i>	~10–15 %	Высокий риск ^{1,2} (неблагоприятный прогноз)	Бортезомиб значительно улучшает выживаемость по сравнению с комбинированным лечением винкристином, доксорубицином и дексаметазоном [78]. Рекомендуются схемы на основе леналидомида [102]. Комбинированное лечение карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном также может обеспечить лучшую выживаемость [103]. Плохой ответ на лечение алкилирующими агентами, включая высокие дозы мелфалана [76, 77]. Рекомендуется выполнение аутоТГСК в ранние сроки с предпочтением тандемной аутоТГСК [87]	5 лет
t(14;16)	<i>MAF</i>	2–5 %	Высокий риск ^{1,2} (неблагоприятный прогноз)	Рекомендуется лечение трехкомпонентными схемами, включающими иммуномодулирующие препараты и ингибиторы протеасомы. Проведение (тандемной) аутоТГСК. Рекомендуется поддерживающая терапия бортезомибом [98], однако возможна устойчивость к нему [104]. Возможно назначение 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [105]	5 лет

Продолжение Таблицы 1 на следующей странице

Таблица 1. Продолжение

Генетическое нарушение	Вовлеченный ген или регион	Частота при постановке диагноза	Прогностическая группа	Чувствительность к лечению	Медиана ОВ
t(14;20)	<i>MAFB</i>	~1 % (< 2 %)	Высокий риск ² (неблагоприятный прогноз, как прогностический фактор нецелесообразен, поскольку является редким нарушением)	Рекомендуются индукционные курсы на основе ингибиторов протеасомы и проведение тандемной аутоТГСК. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется бортезомиб [98] или леналидомид [102]. Вместе с тем возможна устойчивость к бортезомибу [106]. Возможно назначение 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [105]. Возможно назначение циклофосфида с бортезомибом, дексаметазоном (схема CVD) после индукционной терапии для получения лучшего ответа [102]	5 лет
Транслокации с участием локуса <i>MYC</i>					
Транслокации <i>MYC</i>	<i>IGL, IGH, IGK, FAM46C, TXNDC5, FOXO3, BMP6, XBP1, CCND1, CCND3</i>	15–23 %	Высокий риск, неопределенный риск (неблагоприятный прогноз, если вовлечен локус <i>IGL</i>) [58, 98, 99]	В доклинических исследованиях показано, что ВЕТ-ингибиторы (класс экспериментальных противоопухолевых препаратов, которые предотвращают взаимодействия между регуляторами транскрипции — белками ВЕТ и ацетилированными гистонами) снижают экспрессию <i>MYC</i> [99]. Лефлуноמיד — препарат, используемый для лечения ревматоидного артрита, показал способность снижать экспрессию <i>MYC</i> в доклинических исследованиях [99]	~5 лет
Анеуплоидия					
Трисомии, гипердиплоидия	Трисомия одной или нескольких нечетных хромосом	50–60 %	Стандартный риск ² (благоприятный прогноз)	Хороший ответ на лечение иммуномодулирующими препаратами (леналидомид) [74, 98]. Хороший прогноз у пациентов с трисомиями хромосомы 3 или 5 при использовании индукционных схем терапии (винкристин, адриамицин и дексаметазон или велкейд и дексаметазон) с последующей аутоТГСК, а также при лечении другими схемами [99]	7–10 лет
Гиподиплоидия	Наличие ≤ 44 хромосом в клетке	13–20 %	Высокий риск (неблагоприятный прогноз) [98, 99]	—	—
Моносомия хромосомы 13/делеция длинного плеча хромосомы 13	<i>RB1, DIS3</i>	42–50 %	Промежуточный риск (часто сочетается с другими хромосомными aberrациями, прогноз неясен, может быть неблагоприятным) [58, 99]	Рекомендуется лечение с использованием схем на основе бортезомиба [98]. Изучается возможность использования ингибиторов PD-L1 [99]	~5 лет
Увеличение копийности части или целого длинного плеча хромосомы 1	<i>CKS1B, MCL1, ANP32E, BCL9, PSMD4, PDZK1, IL6R, ADAR, ILF2, MUC1</i>	20–50 %	Высокий риск ² (прогноз, как правило, неблагоприятный) [45]	В некоторых исследованиях показан лучший ответ при лечении бортезомибом, а также при использовании схем, сочетающих леналидомид и бортезомиб [98, 99]. При этом может наблюдаться устойчивость к бортезомибу. ≥ 3 копий 1q21 ассоциируются с устойчивостью к бортезомибу. Возможно назначение 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [105]. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется леналидомид [102]. Ведутся исследования ингибиторов MCL1	5 лет

Таблица 1. Окончание

Генетическое нарушение	Вовлеченный ген или регион	Частота при постановке диагноза	Прогностическая группа	Чувствительность к лечению	Медиана ОВ
Амплификация 1q21 (≥ 4 копий)*	<i>CKS1B, MCL1, ANP32E, BCL9, PSMD4, PDZK1, IL6R, ADAR, ILF2</i>	~40 %	Высокий риск ² (неблагоприятный прогноз) [34, 41, 46]	Гиперэкспрессию гена <i>CKS1B</i> , расположенного в 1q21, связывают с лекарственной устойчивостью к бортезомибу, доксорубину, этопозиду. В ряде исследований показан лучший ответ на лечение бортезомибом, а также при использовании схем, сочетающих леналидомид и бортезомиб [98, 99]. При этом может наблюдаться устойчивость к бортезомибу. ≥ 3 копий 1q21 ассоциируются с устойчивостью к бортезомибу. Возможно назначение 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [105]. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется леналидомид [102]	5 лет
Делеция короткого плеча хромосомы 1	<i>CDKN2C, FAF1, MTF2, TMED5, FAM46C, CDC14A</i>	20–30 %	Высокий риск (неблагоприятный прогноз) [58, 107]	При делеции или нарушении регуляции <i>FAM46C</i> возможна устойчивость к дексаметазону и леналидомиду [99]. Рекомендуется рассматривать схемы, предназначенные для лечения пациентов из группы высокого риска [90, 98]	—
Делеция короткого плеча хромосомы 17	<i>TP53</i>	9,5–11 %	Высокий риск ^{1,2} (неблагоприятный прогноз)	Рекомендуется использовать индукционные схемы на основе иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасомы (бортезомиб или карфилзомиб). Комбинированное лечение карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном также может обеспечить лучшую выживаемость пациентов [103]. Рекомендуется проводить тандемную аутоТГСК и длительную поддерживающую терапию бортезомибом [98]. Лечение иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показало лучшую ВБП по сравнению с леналидомидом и дексаметазоном [99]. Применение помалидомида также было эффективным [98, 99]. Лечение элутузумабом в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном сопровождалось лучшими результатами [99]. Возможно назначение 4-компонентной схемы (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон и даратумумаб) в качестве индукционной терапии [105]	5 лет
Мутации					
В гене <i>TP53</i>	<i>TP53</i>	8–15 %	Высокий риск ² (неблагоприятный прогноз в случае биаллельной инактивации <i>TP53</i>) [107]	—	—

Таблица составлена на основании серии обзоров [2, 7, 58, 98, 99, 101, 102, 105, 110].

Прочерки означают недостаточность данных для анализа прогноза или чувствительности к лечению.

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

¹ Классификация риска в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по ММ (IMWG) [108] предполагает, что t(4;14), t(14;16) и del(17p) являются факторами высокого риска. Наличие по крайней мере 1 цитогенетической аномалии высокого риска приводит к ухудшению ОВ и ВБП по сравнению с их показателями в отсутствие этих вариантов [107, 109]. Эти же хромосомные aberrации учитываются в шкале R-ISS [55].

² Классификация риска ММ по критериям клиники Мейо mSMART 3.0 (https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5b802d8270a6adb6a79a678/1535126914646/Risk+Strat+3.0rev_svr.pdf).

* Амплификация 1q21 выделена в отдельный класс событий из группы +1q в связи с четкой ассоциацией с неблагоприятным прогнозом и тем, что внедрение молекулярно-генетических методов в лабораторную практику позволяет дифференцировать данную aberrацию с другими типами событий этой группы.

генов, кодирующих транскрипционные факторы MAF и MAFB соответственно (см. табл. 1). Поскольку транскрипционные факторы MAF и MAFB контролируют экспрессию генов цитозиндезаминаз APOBEC, в опухолях с транслокациями t(14;16) и t(14;20) выявляются множественные (кластерные) мутации, обусловленные действием ферментов APOBEC [8, 9]. Транслокации t(4;14) затрагивают регион p16 хромосомы 4 и, как правило, приводят к гиперэкспрессии двух генов: *FGFR3* и *MMSET* (см. табл. 1). Гиперэкспрессия *FGFR3*, кодирующего рецептор 3 фактора роста фибробластов, вызывает активацию транскрипционного фактора STAT3 [10], что, в свою очередь, активирует экспрессию генов, препятствующих апоптозу (*BCLXL*, *MCL1* и *BCL2*), некоторых ключевых онкогенов (*MYC* и *CCND1*), а также гена *TERT*, кодирующего обратную транскриптазу теломеразы [11, 12]. *MMSET* кодирует метилтрансферазу гистонов, которая вовлечена в регуляцию репликации и репарации ДНК и контроль активности фактора p53 [13, 14].

Согласно ряду исследований, в т. ч. NGS-данным, полученным за последние годы, к первичным нарушениям при ММ можно отнести del(13q), дубликации целого или части плеча 1q, в редких случаях — del(17p) (см. табл. 1) [15–18]. Аберрации 13q встречаются в 21–45 % случаев при кариотипировании МГНГ, их пропорция существенно возрастает в опухолевых клетках ММ [18–20]. Делеции 13q, как правило, затрагивают регион 13q14, который включает ген-супрессор опухолевого роста *RB1*. При этом в опухолевых клетках пациентов с прогрессирующей ММ часто обнаруживают биаллельную инактивацию *RB1*, которая связана с неблагоприятным прогнозом [20–22]. Делеции 13q могут также захватывать регион 13q21.33 и приводить к инактивации гена *DIS3*, кодирующего каталитическую субъединицу экзосомы — специализированного белкового комплекса, вовлеченного в деградацию и процессинг молекул РНК в клетке. Мутации в гене *DIS3* связаны с семейными случаями ММ. Кроме того, при ММ часто выявляются соматические мутации в этом гене. При этом часто обнаруживается биаллельная инактивация *DIS3* [23]. Прогностическое значение аберраций 13q окончательно не определено, т. к. эти аномалии часто встречаются совместно с другими, например t(4;14) [21, 24].

Делеции плеча 17p приводят к гемизиготизации гена-супрессора опухолевого роста *TP53*, который локализуется в регионе 17p13 (см. табл. 1) [21, 25]. Аномалии хромосомы 17 могут обнаруживаться при кариотипировании МГНГ с достаточно высокой частотой [6]. Однако в большинстве исследований на стадии МГНГ del(17p) встречаются редко — около 1 % [26–28]. У впервые выявленных пациентов del(17p) составляют в среднем 9,5–11 %, и эта величина возрастает до 75 % при прогрессировании заболевания. При этом в опухолях часто накапливаются мутации, которые инактивируют оставшуюся копию *TP53* [17, 23, 29–33]. Необходимо отметить, что пациенты с del(17p) представляют собой гетерогенную группу и четкое прогностическое значение несет именно биаллельная инактивация *TP53*, которая рассматривается как движущий фактор развития опухоли и связана с ухудшением прогноза ММ [22, 34–38].

События, приводящие к увеличению копийности плеча 1q или отдельных его регионов, объединяют в группу +1q (см. табл. 1). Сюда же относят трисомию хромосомы 1, транслокации с дубликацией плеча 1q или его части на другие хромосомы, включая транслокации 1q на несколько хромосом-реципиентов (прыгающие транслокации), а также амплификацию отдельных регионов 1q [39]. Особое значение отводится амплификации региона 1q21, включающего клинически значимый ген *CKS1B*, гиперэкспрессия которого активирует сигнальные пути MEK/ERK и JAK/STAT3 [40]. Традиционно хромосомные аномалии +1q относятся к группе с неблагоприятным прогнозом, что, однако, дебатировалось некоторыми исследователями из-за гетерогенности группы, а также ассоциации с другими хромосомными аномалиями, такими как транслокации t(4;14), t(14;16) [41–45]. 10-летняя ВБП у пациентов с 2, 3 и более 3 копий 1q21 составила 72,2, 42,5 и 43,4 % соответственно [43]. Наиболее четкое клиническое значение демонстрирует амплификация 1q21 (≥ 4 копий гена *CKS1B*), которая относится к категории ультравысокого риска и связана с крайне неблагоприятным прогнозом (см. табл. 1) [34, 41, 46]. Аномалии +1q могут появляться достаточно рано в ходе развития ММ. На стадии МГНГ такие события обнаруживаются с частотой около 20–30 % в популяции. Ко времени постановки диагноза ММ частота +1q составляет около 20–50 % и может достигать 80 % в ходе прогрессирования заболевания [27, 28, 34, 41, 47, 48]. В то же время амплификация 1q21, согласно отдельным сообщениям, крайне редко встречается на стадии МГНГ, но определяется у больных ММ с частотой около 40 %, а на этапе прогрессирования ММ — с частотой более 70 % [47, 49].

РАЗВИТИЕ СИСТЕМ СТАДИРОВАНИЯ ММ

Комплексное обследование больных с впервые диагностированной ММ (вдММ) — стандарт рутинной клинической практики, что представляется вполне закономерным. Результаты исследования крови, костного мозга и костей скелета необходимы для корректной постановки диагноза, оценки возможного объема патологического клона и степени поражения органов-мишеней. Данные цитогенетического и FISH-исследований в совокупности с биохимическими показателями обеспечивают определение прогностического варианта развития болезни [1, 2]. ММ, как и большинство других заболеваний лимфоидной, кровяной и родственных им тканей, характеризуется вариативностью клинического течения. Для ММ характерна высокая степень клональной изменчивости, а также частая смена доминирующего клона(ов) в ходе лечения. Речь идет прежде всего о невозможности у ряда больных достичь глубокого ответа, связанного с негативным статусом минимальной остаточной болезни (МОБ). Хорошо известен тот факт, что каждое очередное прогрессирование заболевания характеризуется ухудшением выживаемости. Следствием этого является различие в показателях ВБП и/или длительности периода до назначения новой схемы в рамках одного иммунологического варианта и, нередко, при однотипных цитогенетических изменениях.

Таблица 2. Шкалы R-ISS [55], mSMART (https://www.msmart.org) [60], R2-ISS [68], MASS [69]

R-ISS	Критерии	Медиана ОБ, мес.	Медиана ВБП, мес.
Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> ● Стадия I по шкале ISS, и ● Нет хромосомных aberrаций высокого риска, и ● Нормальный уровень ЛДГ в сыворотке 	Не достигнута	66
Стадия II	Другие комбинации	83	42
Стадия III	Стадия III по шкале ISS и 1) либо наличие хромосомных aberrаций высокого риска: t(4;14), и/или t(14;16), и/или del(17p) 2) либо высокий уровень ЛДГ в сыворотке*	43	29
mSMART	Критерии	Медиана ОБ, мес.**	Медиана ВБП, мес.**
Стандартный риск	Все факторы, не относящиеся к высокому риску, включая: <ul style="list-style-type: none"> ● трисомии нескольких хромосом ● транслокацию t(11;14) ● транслокацию t(6;14) 	НД	43
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> ● Транслокация t(4;14) ● Транслокация t(14;16) ● Транслокация t(14;20) ● Делеция del(17p) ● Мутации в гене TP53 ● Дополнительные копии 1q ● Стадия III по R-ISS ● Большое количество плазматических клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла ● Высокий риск по экспрессионному профилю 	48	29
R2-ISS	Критерии	Медиана ОБ, мес.	Медиана ВБП, мес.
Низкий риск (0 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> ● Стадия II по шкале ISS (1 балл) 	НД	68
Промежуточный низкий риск (0,5–1,0 балл)	<ul style="list-style-type: none"> ● Стадия III по шкале ISS (1,5 балла) ● Делеция 17p (1 балл) 	109,2	45,5
Промежуточный высокий риск (1,5–2,5 балла)	<ul style="list-style-type: none"> ● Высокий уровень ЛДГ (1 балл) ● Транслокация t(4;14) (1 балл) 	68,5	30,2
Высокий риск (3–5 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> ● Дополнительные копии 1q (0,5 балла) 	37,9	19,9
MASS	Критерии	Медиана ОБ, мес.***	Медиана ВБП, мес.***
MASS I (0 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> ● Транслокации высокого риска (1 балл) 	124,8/НД	36,7/НД
MASS II (1 балл)	<ul style="list-style-type: none"> ● Дополнительные копии 1q (1 балл) 	79,2/НД	31,3/75,6
MASS III (≥ 2 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> ● Aberrации хромосомы 17 (1 балл) ● Стадия III по шкале ISS (1 балл) ● Высокий уровень ЛДГ (1 балл) 	39,6/68,4	18,8/43,4

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; НД — не достигнута; ОБ — общая выживаемость.

* При отсутствии неблагоприятных цитогенетических нарушений в качестве фактора, значительно отягощающего течение заболевания, предложен уровень ЛДГ в сыворотке.

** В соответствии с данными [111].

*** До 2012 г./после 2012 г.

Сталкиваясь с новым случаем вдММ, гематолог вынужден заново решать проблемы, связанные с лечением конкретного больного. Каждый новый случай требует ответа на целый ряд вопросов. Какая индукционная схема является оптимальной и после какого числа курсов лечения целесообразно оценивать его эффективность для решения вопроса о необходимости смены терапии? Является ли больной кандидатом на аутоТГСК и если да, то планировать одиночную или тандемную трансплантацию? Оправдана ли посттрансплантационная консолидирующая терапия и какую схему выбрать? Какова оптимальная длительность и интенсивность поддерживающей терапии? Решение поставленных задач зависит от совокупности факторов, которые включают возраст больного, соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний и биологический фенотип заболевания, а также его цитогенетические и молекулярно-биологические характеристики.

Традиционно прогноз ММ оценивают на основании систем стадирования [1]. В 2005 г. Международной рабочей группой по ММ (IMWG) была предложена Международная система стадирования (International Staging System, ISS), основанная на оценке содержания β2-микроглобулина и альбумина в сыворотке [50]. Высокое содержание β2-микроглобулина отражает массу опухоли и функцию почек, в то время как количество альбумина связано с уровнем воспалительных цитокинов (таких, как интерлейкин-6), которые секретируются микроокружением ММ. В дополнение к этому в качестве фактора, значительно отягощающего течение заболевания, нередко оценивают уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, также отражающий степень пролиферации опухоли [51, 52]. По мере публикации новых исследований стало очевидно, что прогноз ММ в значительной степени зависит от наличия в опухолевых клетках ряда хромосомных аномалий и мутаций [53, 54]. В связи с этим в 2015 г. той же рабочей

группой была предложена новая шкала (Revised-International Staging System, R-ISS), в которой в дополнение к стандартным параметрам ISS учитываются также ЛДГ и хромосомные aberrации высокого риска: del(17p), t(4;14) и t(14;16) (табл. 2) [55].

Несмотря на удобство использования шкалы R-ISS, приходится констатировать, что, как и любая другая подобная система, она не лишена недостатков. В первую очередь необходимо отметить ограниченность состава шкалы R-ISS или, иначе говоря, отсутствие ряда дополнительных клинических и биологических показателей, продемонстрировавших доказанную к настоящему времени прогностическую ценность [54]. В этой связи можно особенно выделить существенную роль дополнительных копий 1q21, не учитываемую в шкале R-ISS [56]. G. Ravi и W.I. Gonsalves в своем обзоре приводят две группы факторов, связанных с выживаемостью больных вдММ [57]. Одна из них — характеристики больного, которые обусловлены преимущественно возрастом: сопутствующие заболевания, низкий общий статус и почечная дисфункция. И другая — факторы, характеризующие непосредственно заболевание. В эту группу наряду с упоминаемыми в шкале R-ISS цитогенетическими аномалиями высокого риска включены t(14;20), амплификация 1q, del(1p) и хромосомные перестройки с вовлечением локуса *MYC*. Помимо этого учитываются маркеры высокой пролиферативной активности (повышенный уровень ЛДГ и плазматические клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла, в количестве > 2 %), профиль экспрессии генов высокого риска, избыточное количество циркулирующих в периферической крови плазматических клеток и наличие экстрамедуллярных очагов. С.T. Wallington-Beddoe и R.L. Mynott также делают акцент на необходимости учета различных биомаркеров, в т. ч. полученных методом NGS [58].

Исследователями неоднократно предпринимались попытки инкорпорировать в систему стадирования информацию о мутациях высокого риска и других генетических аномалиях, в отношении которых уже накопилось достаточно данных о связи с течением ММ и ее лечением. В частности, В.А. Walker и соавт. в 2015 г. был предложен способ стратификации на группы риска ISS-MUT, учитывающий в дополнение к параметрам R-ISS мутации в генах *TP53*, *ZFH4*, *CCND1* и *ATM/ATR*, а также некоторые хромосомные аномалии, такие как дополнительные копии 1q21 и транслокации, вовлекающие *MYC* [30]. В другом исследовании дополнение шкалы ISS двумя группами высокого риска, характеризующимися 1) биаллельной инактивацией *TP53* и 2) амплификацией 1q21 ≥ 4 копий гена *CKS1B*, позволило более четко выделить группы пациентов с наихудшим прогнозом [34]. Врачами-исследователями клиники Мейо (США) была предложена прогностическая система mSMART (Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy, <https://www.msmart.org>), в значительной степени основанная на учете цитогенетических аномалий высокого риска и использующая концепцию двойного и тройного ударов («double-hit» и «triple-hit») — одновременного обнаружения соответственно двух и трех хромосомных аномалий высокого риска (см. табл. 2) [59, 60].

Не остаются без внимания и результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с исполь-

зованием ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы, совмещенной с компьютерной томографией (КТ). Обнаружение очагов скопления плазматических клеток в костях или костном мозге в количестве менее или более 3 по данным ПЭТ/КТ в совокупности с вариантом прогноза по шкале R-ISS позволяет стратифицировать больных вдММ на 4 группы, в которых ВБП и ОВ значительно различаются [61]. В дополнение к этому могут быть учтены и другие факторы, включая упомянутые выше циркулирующие плазматические клетки, появление которых коррелирует с более низкими показателями ВБП и ОВ [62], пролиферативный индекс плазматических клеток [63], а также повышенный уровень цистатина С, который коррелирует с развитием почечной недостаточности и является также довольно специфичным маркером для ММ [64, 65]. Интересные результаты дает комбинирование шкалы R-ISS с анализом экспрессионных профилей ряда существенных для ММ генов [66], а также с учетом 3D-профилирования теломер [67].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ О ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЯХ ДЛЯ ВЫБОРА СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ММ

Бесспорно, в ближайшее время следует ожидать пересмотра существующей прогностической системы. Акцент при этом, вероятно, будет сделан на цитогенетические нарушения, не вошедшие в состав шкалы R-ISS, и в первую очередь на aberrации хромосомы 1, в частности амплификацию 1q21. В качестве одного из примеров можно привести результаты многофакторного анализа данных обследования и наблюдения за 7077 больными вдММ, из которых в первой линии терапии 40 % получали только иммуномодуляторы, 15 % — только ингибиторы протеасомы и 46 % — препараты обоих классов [68]. Основанием для проведения исследования послужила вариабельность течения ММ у больных с промежуточным вариантом R-ISS, число которых достигает 60 %. Изменения числа копий 1q21, наряду с вариантом ISS, del(17p), t(4;14) и уровнем ЛДГ в сыворотке, оказывали непосредственное влияние на ВБП и ОВ. Транслокация t(14;16) не была включена в окончательную модель по причине отсутствия ее влияния на ВБП. По результатам присвоения количественных значений каждому из указанных выше показателей, включая II и III стадии по шкале ISS, авторы наряду с группой низкого и высокого риска сочли возможным выделить две группы промежуточного риска: промежуточного низкого и промежуточного высокого. По мнению авторов, данная прогностическая система (R2-ISS) позволяет корректно распределять больных вдММ в прогностические группы независимо от характера лечебного пособия (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы или 2 препарата одновременно) и от того, является ли пациент кандидатом на аутоТГСК или нет (см. табл. 2) [68].

В качестве другого примера стоит обратить внимание на исследование N.H. Abdallah и соавт., опубликованное в 2022 г., в котором представлена система стратификации MASS (The Mayo Additive Staging System), учитывающая аддитивный риск нескольких

факторов, включая ряд значимых хромосомных аномалий [69]. Разделение пациентов по группам проводилось в зависимости от количества факторов высокого риска, которые включали *IGH*-транслокации высокого риска $t(4;14)$, $t(14;16)$ и $t(14;20)$, увеличение копийности $1q$, $del(17p)$ или моносомию хромосомы 17, III стадию по шкале ISS и/или повышенный уровень ЛДГ. В результате было выделено три приблизительно равные по объему группы пациентов с четко различаемыми ВБП и ОВ (см. табл. 2).

Признавая прогностическую ценность новых показателей и отмечая недостатки шкалы R-ISS, следует подчеркнуть, что на данный момент она сохраняет свой приоритет в клинической практике. Причина этого состоит в признании ее мировой гематологической общественностью как удобной формы для сравнительного анализа данных различных работ в условиях доступности выполнения исследований, результаты которых учитываются при определении варианта прогноза. Если же вернуться к недостаткам шкалы R-ISS (и ее модификаций), то можно отметить наиболее принципиальный из них — отсутствие привязанности к конкретной(ым) схеме(ам) терапии. Иными словами, используя критерии шкалы, практически невозможно прогнозировать эффективность лечения. Косвенным подтверждением этого служат, в частности, рекомендации EHA-ESMO по лечению больных ММ, в которых выбор лечебного пособия ориентирован не на результаты цитогенетического исследования, а на характер предшествующей терапии [70]. Данный факт отчасти объясняется тем, что имеющиеся в распоряжении гематологов три основные группы лекарственных препаратов, а именно ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элутузумаб), воздействуют на различные биологические механизмы, присущие ММ в целом, и проявляют низкую специфичность к опухолевым клеткам с разными типами хромосомных aberrаций и мутаций [5]. Исключением в настоящее время может рассматриваться только транслокация $t(11;14)$, присутствие которой сопряжено с эффективностью ингибитора BCL2 венетоклакса [71, 72].

При обсуждении роли хромосомных aberrаций у больных вдММ необходимо принимать во внимание тот факт, что молекулярно-генетические аномалии, включая и цитогенетические, отчасти формируют клинко-иммунологический фенотип заболевания [73, 74]. N. Abdallah и соавт. по результатам ретроспективного анализа обнаружили значительные различия отдельных клинко-лабораторных показателей между группами больных с разными хромосомными аномалиями [74]. Так, например, большинство пациентов с $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(6;14)$ и $t(14;20)$, нежели с другими хромосомными aberrациями, характеризовались анемией, тромбоцитопенией (тромбоциты $< 150 \times 10^9/л$), уровнем $\beta 2$ -микроглобулина более 5,5 мкг/мл, III стадией по шкале ISS и большим количеством плазматических клеток в костном мозге. Изотип IgA чаще обнаруживался у больных с транслокацией $t(4;14)$, тогда как изотип IgG — при трисомиях без транслокаций с вовлечением локуса

IGH [74, 75]. Кроме того, следует отметить заключение авторов о связи отдельных цитогенетических аномалий с эффективностью терапии. В частности, индукционные курсы на основе ингибитора протеасомы сопровождались большей частотой общего ответа у пациентов с транслокациями с вовлечением *IGH*-локуса, нежели с трисомиями, — 83 и 71 % соответственно ($p = 0,002$). И напротив, частота общего ответа у больных ММ с трисомиями была выше, чем у больных с транслокациями, при назначении схем на основе иммуномодулятора — 87 vs 75 % ($p < 0,001$). В случае же комбинированной терапии с использованием лечебного потенциала как ингибитора протеасомы, так и иммуномодулятора время до назначения следующей терапии было статистически значимо больше у больных с трисомией, чем при обнаружении транслокаций с *IGH*, — 44 и 27,4 мес. соответственно ($p = 0,003$).

Следует отметить, что полученные авторами данные как в этом, так и других исследованиях достаточно сложно трансформировать в клинические рекомендации. Отчасти это может объясняться тем, что пациенты с различными цитогенетическими аномалиями высокого риска в клинических исследованиях часто оцениваются как единая группа, по сути объединяющая разные по клиническому течению и молекулярным механизмам варианты ММ. При этом ответ на лечение при этих разных вариантах может быть далеко не одинаковым. Необходимо также учитывать развитие естественной резистентности опухолей к лекарственным агентам, которая может отличаться при опухолях с разными цитогенетическими характеристиками. В частности, гиперэкспрессия *MMSET* коррелирует с устойчивостью к мелфалану в исследованиях на культурах клеток и животных моделях, что может объяснять неэффективность терапии алкилирующими агентами у пациентов с транслокацией $t(4;14)$ [76, 77]. Кроме того, несмотря на относительно неплохой ответ у больных с $t(4;14)$, в протоколах лечения, где в качестве препаратов первой линии применяются ингибиторы протеасомы и иммуномодулирующие агенты, почти у 53 % из них наблюдается двойная резистентность к этим препаратам [3, 75, 78]. Быстрое развитие резистентности к бортезомибу отмечалось и в случае амплификации $1q21$ [79]. В то же время длительное применение схем с бортезомибом улучшает ОВ и ВБП у пациентов с $del(17p)$ [42, 57].

С учетом представленных данных напрашивается предположение о том, что проблема начального этапа лечения больных вдММ может быть решена посредством комбинации препаратов. Из лекарственных средств, зарегистрированных для лечения больных ММ и входящих в одну из трех групп (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, моноклональные антитела), можно составить большое число схем, включающих два или три препарата одновременно. Возможно также назначение четырехкомпонентной схемы с кортикостероидами. Не все возможные схемы одобрены для использования в первой линии терапии. Однако при отсутствии ответа или недостаточной его глубине, а также в случае сохранения МОБ-положительного статуса возникает потребность в переходе

на следующую (другую) схему. Какая комбинация препаратов окажется наиболее эффективной при конкретных хромосомных aberrациях, пока достоверно неизвестно. Вопрос о том, решает ли такой подход проблему значительного улучшения ВБП и/или ОВ при отсутствии дополнительной токсичности на фоне хромосомных aberrаций высокого риска, остается открытым и требует подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях [7, 70, 80–82].

Другой способ преодоления негативного влияния цитогенетических aberrаций высокого риска — раннее назначение препаратов второго и следующих поколений посредством включения их в состав первой индукционной схемы [83]. Возможно, это позволит успешно преодолеть лекарственную резистентность, обусловленную структурными перестройками и нестабильностью генома. Что касается значения аутоТГСК, в частности тандемной, для улучшения результатов лечения больных вдММ с цитогенетическими аномалиями высокого риска, то единого мнения относительно данного вопроса не существует [4, 84]. S.V. Rajkumar обсуждает оправданность применения тандемной аутоТГСК только в отношении группы пациентов с del(17p) [82]. В многоцентровом исследовании 5-летняя выживаемость пациентов с данной хромосомной aberrацией увеличивалась с 57 до 80 % при выборе тандемной аутоТГСК [85]. Эти же результаты подтверждаются ретроспективным исследованием когорты пациентов в клинике Мейо [86]. Тандемная аутоТГСК также улучшала ВБП и ОВ в группе с t(4;14) [87].

Отдельную проблему представляет нередкое одновременное обнаружение различных цитогенетических аномалий у пациентов, в частности двух и более хромосомных aberrаций высокого риска, а также aberrаций высокого и низкого риска [88–91]. Показано, что выживаемость пациентов с del(17p) или t(4;14) существенно зависит от наличия других хромосомных аномалий [56, 88–94]. То же самое можно сказать и в отношении транслокации t(11;14), которая относится к категории низкого риска, однако при сочетании с дополнительными хромосомными аномалиями попадает в категорию высокого риска [95]. Совместное обнаружение трисомий с цитогенетическими аномалиями высокого риска нередко снижает негативный прогноз последних. В то же время выявление двух или более типов aberrаций высокого риска, например IGH-транслокации высокого риска t(4;14), t(14;16), t(14;20), увеличение копийности 1q и del(17p), резко ухудшает прогноз. Такие события квалифицируются в литературе как двойной или тройной удар. В частности, к категории ультравысокого риска относят сочетание +1q с транслокацией t(4;14) или t(14;16), а также с del(17p). При этом длительные индукционные схемы RVD (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон) не имеют преимуществ у таких пациентов [41].

Прогностическое значение дополнительных копий 1q21 в сочетании с другими хромосомными аномалиями зависит также и от выбранной схемы лечения. Например, сочетание +1q21 с делецией 13q ухудшало прогноз у пациентов — не кандидатов на аутоТГСК [43]. Как отражение этих фактов в исследовании A. Perrot и соавт. была предложена многофак-

торная модель, учитывающая прогностическое значение частоты aberrаций del(17p), t(4;14), del(1p32), дополнительных копий 1q21, а также трисомий хромосом 3, 5 и 21 в большой когорте пациентов с вдММ [90]. Несомненно, что молекулярно-генетическое профилирование и оценка рисков на основе многофакторного анализа позволят в будущем не только проводить более четкую стратификацию пациентов на группы риска, но и решить проблему прогноза эффективности лечения ММ [91]. В дополнение к этому следует отметить развитие таргетных подходов к лечению ММ, ориентированных на уникальные молекулярно-генетические маркеры в разных группах пациентов [96, 97].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФ № 20-15-00081. Работа А.С. Жук выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации в рамках программы ITMO Fellowship and Professorship Program.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны Научному парку СПбГУ (РЦ «Развитие молекулярных и клеточных технологий», РЦ «Биобанк») и Научной лаборатории биологии амилоидов СПбГУ (проект № 93025998).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I. Онкогематология. 2013;3(6):237–57. [Bessmeltsev SS. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I. Onkogematologiya. 2013;3(6):237–57. (In Russ)]
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548–67. doi: 10.1002/ajh.25791.
3. Binder M, Nandakumar B, Rajkumar SV, et al. Mortality trends in multiple myeloma after the introduction of novel therapies in the United States. Leukemia. 2021;36(3):801–8. doi: 10.1038/s41375-021-01453-5.
4. Chalopin T, Vallet N, Theisen O, et al. No survival improvement in patients with high-risk multiple myeloma harbouring del(17p) and/or t(4;14) over the two past decades. Br J Haematol. 2021;194(3):635–8. doi: 10.1111/bjh.17488.
5. Akseanova AY, Zhuk AS, Lada AG, et al. Genome Instability in Multiple Myeloma: Facts and Factors. Cancers. 2021;13(23):5949. doi: 10.3390/cancers13235949.
6. Rasillo A, Tabernero MD, Sanchez ML, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. Cancer. 2003;97(3):601–9. doi: 10.1002/cncr.1100.

7. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 2020;10(9):94. doi: 10.1038/s41408-020-00359-2.
8. Walker BA, Wardell CP, Murison A, et al. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2015;6:6997. doi: 10.1038/ncomms7997.
9. Rustad EH, Yellapantula V, Leongamornlert D, et al. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–14. doi: 10.1038/s41467-020-15740-9.
10. Plowright EE, Li Z, Bergsagel PL, et al. Ectopic expression of fibroblast growth factor receptor 3 promotes myeloma cell proliferation and prevents apoptosis. *Blood.* 2000;95(3):992–8.
11. Alvarez JV, Frank DA. Genome-wide analysis of STAT target genes: Elucidating the mechanism of STAT-mediated oncogenesis. *Cancer Biol Ther.* 2004;3(11):1045–50. doi: 10.4161/cbt.311172.
12. Ramlee MK, Wang J, Toh WX, Li S. Transcription regulation of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. *Genes.* 2016;7(8):50. doi: 10.3390/genes7080050.
13. Marango J, Shimoyama M, Nishio H, et al. The MMSET protein is a histone methyltransferase with characteristics of a transcriptional corepressor. *Blood.* 2008;111(6):3145–54. doi: 10.1182/blood-2007-06-092122.
14. Xie Z, Chng WJ. MMSET: Role and therapeutic opportunities in multiple myeloma. *Biomed Res Int.* 2014;24:636514. doi: 10.1155/2014/636514.
15. Dutta AK, Fink JL, Grady JP, et al. Subclonal evolution in disease progression from MGUS/SMM to multiple myeloma is characterised by clonal stability. *Leukemia.* 2019;33(2):457–68. doi: 10.1038/s41375-018-0206-x.
16. Maura F, Bolli N, Rustad EH, et al. Moving from Cancer Burden to Cancer Genomics for Smoldering Myeloma: A Review. *JAMA Oncol.* 2020;6(3):425–32. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4659.
17. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N, et al. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2019;10(1):1–12. doi: 10.1038/s41467-019-11680-1.
18. Konigsberg R, Ackermann J, Kaufmann H, et al. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2000;14(11):1975–9. doi: 10.1038/sj.leu.2401909.
19. Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, et al. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome.* 1999;94(8):2583–9.
20. Shaughnessy J, Tian E, Sawyer J, et al. High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. *Blood.* 2000;96(4):1505–11. doi: 10.1182/blood.v96.4.1505.
21. Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood.* 2010;116(15). doi: 10.1182/blood-2010-04-279596.
22. Chavan SS, He J, Tytarenko R, et al. Bi-allelic inactivation is more prevalent at relapse in multiple myeloma, identifying RB1 as an independent prognostic marker. *Blood Cancer J.* 2017;7(2):e535. doi: 10.1038/bcj.2017.12.
23. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(6):587–97. doi: 10.1182/blood-2018-03-840132.
24. Manier S, Salem KZ, Park J, et al. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):100–13. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.122.
25. Lode L, Eveillard M, Trichet V, et al. Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma. *Haematologica.* 2010;95(11):1973–6. doi: 10.3324/haematol.2010.023697.
26. Oliva S, De Paoli L, Ruggeri M, et al. A longitudinal analysis of chromosomal abnormalities in disease progression from MGUS/SMM to newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2021;100(2):437–43. doi: 10.1007/s00277-020-04384-w.
27. Lopez-Corral L, Gutierrez NC, Vidriales MB, et al. The progression from MGUS to smoldering myeloma and eventually to multiple myeloma involves a clonal expansion of genetically abnormal plasma cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1692–700. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1066.
28. Mikulasova A, Smetana J, Wayhelova M, et al. Genomewide profiling of copy-number alteration in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2016;97(6):568–75. doi: 10.1111/EJH.12774.
29. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5(1):1–13. doi: 10.1038/ncomms3997.
30. Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3911–20. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1503.
31. Bolli N, Biancon G, Moarii M, et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018;32(12):2604–16. doi: 10.1038/s41375-018-0037-9.
32. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: The experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood.* 2007;109(8):3489–95. doi: 10.1182/blood-2006-08-040410.
33. Jovanovic KK, Escure G, Demochy J, et al. Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple myeloma. *Front Oncol.* 2019;8:665. doi: 10.3389/fonc.2018.00665.
34. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed multiple myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia.* 2019;33(1):159–70. doi: 10.1038/s41375-018-0196-8.
35. Chin M, Sive JI, Allen C, et al. Prevalence and timing of TP53 mutations in del(17p) myeloma and effect on survival. *Blood Cancer J.* 2017;7(9):e610. doi: 10.1038/bcj.2017.76.
36. Corre J, Perrot A, Caillot D, et al. del(17p) without TP53 mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood.* 2021;137(9):1192–5. doi: 10.1182/blood.2020008346.
37. Martello M, Poletti A, Borsi E, et al. Clonal and subclonal TP53 molecular impairment is associated with prognosis and progression in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12(1):15. doi: 10.1038/s41408-022-00610-Y.
38. Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Грибанова Е.О. и др. Структура и значение цитогенетических перестроек у больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология.* 2021;66(1):54–67. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67. [Abramova TV, Obukhova TN, Gribanova EO, et al. Structure and significance of cytogenetic abnormalities in patients with multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2021;66(1):54–67. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-1-54-67. (In Russ)]
39. Schmidt TM, Fonseca R, Usmani SZ. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021;11(4):1–11. doi: 10.1038/s41408-021-00474-8.
40. Shi L, Wang S, Zangari M, et al. Over-expression of CKS1B activates both MEK/ERK and JAK/STAT3 signaling pathways and promotes myeloma cell drug-resistance. *Oncotarget.* 2010;1(1):22–33. doi: 10.18632/oncotarget.105.
41. Schmidt TM, Barwick BG, Joseph N, et al. Gain of Chromosome 1q is associated with early progression in multiple myeloma patients treated with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone. *Blood Cancer J.* 2019;9(12):94. doi: 10.1038/s41408-019-0254-0.
42. Neben K, Lokhorst HM, 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.
43. Minguela A, Vasco-Mogorron MA, Campillo JA, et al. Predictive value of 1q21 gain in multiple myeloma is strongly dependent on concurrent cytogenetic abnormalities and first-line treatment. *Am J Cancer Res.* 2021;11(9):4438.
44. Giri S, Huntington SF, Wang R, et al. Chromosome 1 abnormalities and survival of patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Blood Adv.* 2020;4(10):2245–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001425.
45. Weinhold N, Salwender HJ, Cairns DA, et al. Chromosome 1q21 abnormalities refine outcome prediction in patients with multiple myeloma – a meta-analysis of 2,596 trial patients. *Haematologica.* 2021;106(10):2754–8. doi: 10.3324/HAEMATOL.2021.278888.
46. Shaughnessy J. Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1q21 is associated with reduced levels of p27 Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma. *Hematology.* 2005;10(Suppl 1):117–26. doi: 10.1080/10245330512331390140.
47. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers.* 2021;13(2):1–16. doi: 10.3390/cancers13020256.
48. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica.* 2017;102(9):1617–25. doi: 10.3324/haematol.2017.163766.
49. Hanamura I, Stewart JP, 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 transplantation. *Blood.* 2006;108(5):1724–32. doi: 10.1182/blood-2006-03-009910.
50. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
51. Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, Alexanian R. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med.* 1991;115(12):931–5. doi: 10.7326/0003-4819-115-12-931.
52. Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* 2010;85(2):114–9. doi: 10.1111/J.1600-0609.2010.01466.X.
53. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210–21. doi: 10.1038/LEU.2009.174.
54. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):269–77. doi: 10.1038/LEU.2013.247.
55. 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.
56. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. *Leukemia.* 2012;26(2):349–55. doi: 10.1038/LEU.2011.204.
57. Ravi G, Gonsalves WI. Current diagnosis, risk stratification and treatment paradigms in newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;29:100444. doi: 10.1016/J.CTAR.2021.100444.
58. Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):1–15. doi: 10.1186/S13045-021-01162-7.
59. Mikhael JR, 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.
60. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted

Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):323–41. doi: 10.4065/82.3.323.

61. Cho HJ, Jung SH, Jo JC, et al. Development of a new risk stratification system for patients with newly diagnosed multiple myeloma using R-ISS and 18F-FDG PET/CT. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):190. doi: 10.1038/S41408-021-00577-2.

62. Galieni P, Travaglini F, Vagnoni D, et al. The detection of circulating plasma cells may improve the Revised International Staging System (R-ISS) risk stratification of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2021;193(3):542–50. doi: 10.1111/BJH.17118.

63. Mellors PW, Binder M, Ketterling RP, et al. Metaphase cytogenetics and plasma cell proliferation index for risk stratification in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020;4(10):2236. doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2019001275.

64. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica.* 2009;94(3):372–9. doi: 10.3324/HAEMATOL.2008.000638.

65. Zhang J, Jiang Y, Guo D, et al. The role of cystatin C in multiple myeloma. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(1):135–41. doi: 10.1111/IJLH.13695.

66. Chen X, Liu L, Chen M, et al. A Five-Gene Risk Score Model for Predicting the Prognosis of Multiple Myeloma Patients Based on Gene Expression Profiles. *Front Genet.* 2021;12:785330. doi: 10.3389/FGENE.2021.785330/BIBTEX.

67. Rangel-Pozzo A, Yu PLI, Lal S, et al. Telomere Architecture Correlates with Aggressiveness in Multiple Myeloma. *Cancers.* 2021;13(8):1969. doi: 10.3390/CANCERS13081969.

68. D'Agostino M, Lahuerta J-J, Wester R, et al. A New Risk Stratification Model (R2-ISS) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Analysis of Mature Data from 7077 Patients Collected By European Myeloma Network within Harmony Big Data Platform. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):34–7. doi: 10.1182/blood-2020-137021.

69. Abdallah NH, Binder M, Rajkumar SV, et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2022;12(1):21. doi: 10.1038/S41408-022-00611-X.

70. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere.* 2021;5(2):e528. doi: 10.1097/HS9.0000000000000528.

71. Touzeau C, Maciag P, Amiot M, Moreau P. Targeting Bcl-2 for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2018;32(9):1899–907. doi: 10.1038/s41375-018-0223-9.

72. Paner A, Patel P, Dhakal B. The evolving role of translocation t(11;14) in the biology, prognosis, and management of multiple myeloma. *Blood Rev.* 2020;41:100643. doi: 10.1016/j.blre.2019.100643.

73. Greenberg AJ, Rajkumar S V, Therneau TM, et al. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):398–403. doi: 10.1038/LEU.2013.258.

74. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J.* 2020;10(8):1–9. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5.

75. Sato S, Kamata W, Okada S, Tamai Y. Clinical and prognostic significance of t(4;14) translocation in multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol.* 2021;113(2):207–13. doi: 10.1007/S12185-020-03005-6.

76. Shah MY, Martinez-Garcia E, Phillip JM, et al. MMSET/WHSC1 enhances DNA damage repair leading to an increase in resistance to chemotherapeutic agents. *Oncogene.* 2016;35(45):5905–15. doi: 10.1038/ncr.2016.116.

77. Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4;14) multiple myeloma: a chemotherapy-sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7069–73. doi: 10.1200/JCO.2005.17.129.

78. Avet-Loiseau H, Leleu X, Rousset 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.

79. 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 additional prognostic value. *Haematologica.* 2014;99(2):353–9. doi: 10.3324/haematol.2013.088211.

80. Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, et al. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2021;41(41):291–309. doi: 10.1200/edbk_320105.

81. Marneni N, Chakraborty R. Current Approach to Managing Patients with Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021;16(2):148–61. doi: 10.1007/S11899-021-00631-7.

82. Rajkumar SV. Sequencing of myeloma therapy: Finding the right path among many standards. *Hematol Oncol.* 2021;39(Suppl 1):68–72. doi: 10.1002/HON.2848.

83. Bal S, Giri S, Godby KN, Costa LJ. New regimens and directions in the management of newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2021;96(3):367–78. doi: 10.1002/AJH.26080.

84. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastritis E, et al. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev.* 2020;82:101929. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101929.

85. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e456–e468. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5.

86. Vaxman I, Visram A, Kapoor P, et al. Outcomes of multiple myeloma patients with del 17p undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2021;96(1):E35–E38. doi: 10.1002/AJH.26023.

87. Gagelmann N, Eikema DJ, de Wreede LC, et al. Upfront stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma with del(17p) and t(4;14): a study from the CMWP-EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(1):210–7. doi: 10.1038/S41409-020-01007-W.

88. Srouf SA, Saliba RM, Bashir Q, et al. Influence of Overlapping Genetic Abnormalities on Treatment Outcomes of Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(3):243.e1–243.e6. doi: 10.1016/j.jctc.2020.10.021.

89. Croft J, Ellis S, Sherborne AL, et al. Copy number evolution and its relationship with patient outcome—an analysis of 178 matched presentation-relapse tumor pairs from the Myeloma XI trial. *Leukemia.* 2021;35(7):2043–53. doi: 10.1038/s41375-020-01096-y.

90. Perrot A, Lauwers-Cances V, Tournay E, et al. Development and validation of a cytogenetic prognostic index predicting survival in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1657–65. doi: 10.1200/JCO.18.00776.

91. Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia.* 2018;32(1):102–10. doi: 10.1038/LEU.2017.179.

92. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, 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.

93. Chretien ML, 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.

94. Hebraud B, Magrangeas F, Cleyne A, et al. Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience. *Blood.* 2015;125(13):2095–100. doi: 10.1182/BLOOD-2014-07-587964.

95. Takamatsu H, Yamashita T, Kurahashi S, et al. Clinical Implications of t(11;14) in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):474–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.003.

96. John L, Krauth MT, Podar K, Raab MS. Pathway-directed therapy in multiple myeloma. *Cancers.* 2021;13(7):1668. doi: 10.3390/cancers13071668.

97. Leow CCY, Low MSY. Targeted therapies for multiple myeloma. *J Pers Med.* 2021;11(5):334. doi: 10.3390/jpm11050334.

98. Goldman-Mazur S, Vesole DH, Jurczyszyn A. Clinical implications of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. *Acta Haematol Pol.* 2021;52(1):18–28. doi: 10.5603/AHP.2021.0004.

99. Cardona-Benavides JJ, de Ramon C, Gutierrez NC. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Cells.* 2021;10(2):336. doi: 10.3390/cells10020336.

100. Mao XH, Zhuang JL, Zhao DD, et al. IgH translocation with undefined partners is associated with superior outcome in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):326–34. doi: 10.1111/ejh.13440.

101. Hassan H, Szalat R. Genetic predictors of mortality in patients with multiple myeloma. *Appl Clin Genet.* 2021;14:241–54. doi: 10.2147/TACG.S262866.

102. Sessa M, Cavazzini F, Cavallari M, et al. Tangle of genomic aberrations drives multiple myeloma and correlates with clinical aggressiveness of the disease: a comprehensive review from a biological perspective to clinical trial results. *Genes.* 2020;11(12):1–24. doi: 10.3390/GENES11121453.

103. Jackson GH, Pawlyn C, Cairns DA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide (KRdC) as induction therapy for transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma patients (Myeloma XI+): Interim analysis of an open-label randomised controlled trial. *PLOS Med.* 2021;18(1):e1003454. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003454.

104. Qiang YW, Ye S, Chen Y, et al. MAF protein mediates innate resistance to proteasome inhibition therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(25):2919–30. doi: 10.1182/BLOOD-2016-03-706077.

105. Rajkumar VS. Multiple myeloma: selection of initial chemotherapy for symptomatic disease. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-selection-of-initial-chemotherapy-for-symptomatic-disease> (accessed 23.03.2022).

106. Qiang YW, Ye S, Huang Y, et al. MAFb protein confers intrinsic resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–13. doi: 10.1186/S12885-018-4602-4/FIGURES/6.

107. Mateos MV, Martinez BP, Gonzalez-Calle V. High-risk multiple myeloma: how to treat at diagnosis and relapse? *Hematology.* 2021;2021(1):30–6. doi: 10.1182/HEMATOLOGY.2021000229.

108. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–62. doi: 10.1182/blood-2016-01-631200.

109. Costa LJ, Usmani SZ. Defining and Managing High-Risk Multiple Myeloma: Current Concepts. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1730–7. doi: 10.6004/JNCCN.2020.7673.

110. Jurczyszyn A, Charlinski G, Suska A, Vesole DH. The importance of cytogenetic and molecular aberrations in multiple myeloma. *Acta Haematol Pol.* 2021;52(4):361–70. doi: 10.5603/AHP.2021.0069.

111. Garifullin A, Voloshin S, Shuvaev V, et al. Significance of Modified Risk Stratification Msmart 3.0 and Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood.* 2019;134(Suppl_1):5593. doi: 10.1182/BLOOD-2019-130092.