DOI: 10.33741/0435-1991.41.13

КЛІНІКО-ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЄЛОМІ

Масляк З. В.¹, Лук'янова А. С.², Цяпка О. М.¹,
Сімонова М. І.¹, Котлярчук К. Б.¹, Бойко О. І.¹, Книш Н. В.¹,
Городиська Т. О.¹, Вальчук М. О.¹, Ванько І. С.³

¹ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
Львів, Україна

² ПП «Медико-біологічний центр «Геном» Львів, Україна

³ ТОВ «ISIDA-IVF» Київ, Україна

Резюме

Вступ. Дослідження плазматичних клітин кісткового мозку за допомогою класичного каріотипування і молекулярно-цитогенетичного методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) показало, що практично у 80% хворих на множинну мієлому можна виявити різні пошкодження хромосом, які впливають на перебіг хвороби та ефективність лікування. Ці обстеження є стандартними діагностичними процедурами, рекомендованими для застосування у більшості закордонних клінік, що займаються дослідженням патогенезу та лікуванням множинної мієломи. В Україні, не зважаючи на відносне покращення медикаментозного забезпечення хворих на ММ і розширення мережі центрів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, адекватне цитогенетичне та молекулярно-генетичне обстеження пацієнтів проводиться обмежено.

Мета. Вивчити спектр і частоту хромосомних аберацій плазматичних клітин кісткового мозку при множинній мієломі та оцінити їх вплив на перебіг хвороби на досвіді роботи одного центру.

Матеріали і методи. Обстежено 46 пацієнтів з ММ за допомогою методів каріотипування та методу FISH.

Результати. Нормальний каріотип встановлено у 25 хворих, в 6 випадках спостерігали поліплоїдний і в одному – гіподиплоїдний каріотипи мієломних клітин. У 21 пацієнта виявлено структурні хромосомні перебудови, найчастіше зустрічались *del(13q)*, *+1q*, *t(11;14)*. При резистентності та рецидивах ММ після лікування виявляли збільшення числа хромосомних перебудов і поєднання кількох аберацій (комплексний каріотип) або окремі перебудови з групи високого ризику. Обстеження частини пацієнтів в динаміці показало, що найчастіше при рецидиві хвороби виявлялось набуття генетичного матеріалу довгого плеча хромосоми 1 (*gain 1q*, *+1q*) – цитогенетична аберація, яку більшість дослідників відносять до факторів високого ризику. Проаналізовано клінічну відтворюваність прогностичних систем IFM та IMWG, які базуються на результатах класичного каріотипування та FISH.

Висновки. Застосування нових протимієломних режимів лікування вимагає глибокого дослідження клонів плазматичних клітин, яким при множинній мієломі властивий виражений поліморфізм. Поєднання цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень пухлинного субстрату з клінічними проявами хвороби здатне забезпечити адекватну оцінку ризиків та переваг обраних варіантів лікування.

Ключові слова: множинна мієлома, каріотипування, FISH, поліплоїдія, транслокація, рецидив, резистентність.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

Clinical and Cytogenetic interconnections in Multiple Myeloma

Maslyak Z. V.¹, Lukyanova A. S.², Tsyapka O. M.¹,
Simonova M. I.¹, Kotlyarchuk K. B.¹, Boyko O. I.¹,
Knysh N. V.¹, Horodyska T. O.¹, Vanko I. S.³

¹ SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

² PE «Genom» Medical Genetics Center, Lviv, Ukraine

³ «Isida-IVF» LLC, Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Investigations of the plasma cells by conventional cytogenetics and molecular cytogenetic method of fluorescent in situ hybridization (FISH) show that in approximately 80% of multiple myeloma patients various kinds of chromosomal alterations are detected influencing the disease course and treatment efficacy. These tests are among the standard diagnostic procedures recommended for use in a majority of clinics over the world dealing with the treatment of multiple myeloma and investigating its pathogenesis. In Ukraine despite relative improvement in the availability of medications for MM treatment and a growing number of autologous stem cell transplantation centers utilization of the adequate cytogenetic and molecular cytogenetic evaluation of patients remains limited.

The aim was to determine the spectrum and incidence of chromosomal aberrations in plasma cells of multiple myeloma patients and to understand their influence at the disease course based on one institution's experience.

Materials and methods. 46 patients with multiple myeloma were investigated by conventional karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH).

Results. Normal karyotype was detected in 25 patients, in other 6 cases polyploid karyotype was found and in 1 patient hypodiploid karyotype of the myeloma cells was revealed. Structural chromosome rearrangements were found in 21 patients and the

most frequent of them were *del(13q)*, *+1q*, *t(11;14)*. In resistant multiple myeloma and cases of relapse after prior treatment increasing numbers of rearrangements with combinations of several aberrations (complex karyotype) or separate high-risk aberrations were revealed. Evaluation of part of the patients at different time points revealed that *gain1q* was the most frequent abnormality at disease relapse. This cytogenetic aberration is considered by a majority of investigators as one of the high-risk factors in multiple myeloma. Clinical reproducibility of IFM and IMWG prognostic systems based on cytogenetic and FISH investigations was analyzed.

Conclusions. The increasing availability of new anti-myeloma treatment options requires profound investigation of the plasma cell clones which in multiple myeloma are characterized with highly expressed polymorphism. The combination of cytogenetic and molecular genetic assessments of the tumor substrate with an evaluation of disease clinical manifestations can provide an adequate understanding of the risks and benefits of the selected treatment options.

Keywords: multiple myeloma, karyotyping, FISH, polyploidy, translocation, relapse, resistance.

Вступ

Множинна мієлома (ММ) – клональне захворювання, що розвивається внаслідок первинного пошкодження генів, котрі кодують синтез важких ланцюгів імуноглобулінів та хромосомну нестабільність каріотипу (гіпер- або гіподиплоїдія, мутації системи *KRAS*, *NRAS*, *TP53* тощо, вторинні хромосомні аберації). Дослідження плазматичних клітин кісткового мозку за допомогою класичного каріотипування і молекулярно-цитогенетичного методу флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) показало, що практично у 80 % хворих на множинну мієлому можна виявити різні пошкодження хромосом, які впливають на перебіг хвороби та ефективність лікування [1–3]. За останнє десятиліття ці обстеження стали стандартними діагностичними процедурами, рекомендованими для застосування у більшості закордонних клінік, що займаються дослідженням патогенезу та лікуванням множинної мієломи [4, 5]. В Україні, незважаючи на відносно покращення медикаментозного забезпечення хворих на ММ і розширення мережі центрів трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин, їх адекватне цитогенетичне та молекулярно-генетичне обстеження проводиться у кількох діагностичних осередках.

Мета. Проаналізувати спектр і частоту виявлення хромосомних абераций плазматичних клітин кісткового мозку при множинній мієломі та оцінити їх вплив на перебіг хвороби на прикладі роботи одного центру.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів цитогенетичного та молекулярно-генетичного дослідження на різних етапах перебігу та лікування множинної мієломи у 46 пацієнтів, що проходили лікування протягом 2009–2020 рр. у гематологічній клініці ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Вік пацієнтів коливався від 34 до 70 років, розподіл за статтю – 24 жінки і 22 чоловіка. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні.

Визначення цитогенетичних аберацій проводилось методом каріотипування клітин кісткового мозку (КМ) та у маркованих плазмоцитах КМ методом FISH для уточнення структурних перебудов окремих ділянок хромосом, а також реципрокних транслокацій при сумнівних результатах каріотипування. Аналіз метафазних хромосом проводили із застосуванням G-методики диференційного забарвлення барвником Wright. Забарвлені препарати аналізували при збільшенні $\times 1000$ під світловим мікроскопом Olympus BX41 (Olympus, Японія) з використанням системи для хромосомного аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). При аналізі та описі каріотипу дотримувались критеріїв International System for Human Cytogenetic Nomenclature – ISCN, 2016 [6].

При проведенні FISH використано флуоресцентні зонди IGH/MAF t(14;16)(q32;q23) Abbott Dual Color Dual Fusion, IGH/FGFR3 t(4;14)(p13;q32) Abbott Dual Color Dual Fusion, BCL1 (CCND1)/IGH t(11;14)(q13;q32) Qbiogene Dual Color Dual Fusion, LSI 13q14/13q34 Abbott, LSI TP53/CEP17 17p13.1 Abbott.

Результати

При класичному каріотипуванні, у першу чергу, звертали увагу на число хромосом, у тому числі на їх збільшення (поліплоїдний каріотип) або зменшення (гіподиплоїдний каріотип). Це – ключ до розуміння особливостей перебігу множинної мієломи і встановлення перших прогностичних ознак для кожного окремого випадку. На підставі стандартного цитогенетичного дослідження плазмоцитів КМ нормальний каріотип встановлено у 25 хворих (54 %), в 6 випадках спостерігали поліплоїдний і в одному – гіподиплоїдний каріотипи мієломних клітин. У 21 пацієнта (45 % обстежених хворих) завдяки поєднанню класичного каріотипування з методом FISH виявлено структурні хромосомні перебудови, які представлено в таблиці 1.

Однією з найчастіших аберацій у нашій групі пацієнтів була делеція довгого плеча хромосоми 13 – del(13q), при цьому в одному випадку було

додатково виявлено клон з моносомією хромосоми 13. У однієї пацієнтки ця аберация поєднувалась з трисомією хромосоми 4. Слід відмітити також, що загалом del(13q) як ізольована зміна виявлялась у 3-х вперше діагностованих випадках, а в комбінації з іншими аберациями – у 4-х хворих з прогресією мієломи.

Особливістю перебігу ММ у цій підгрупі пацієнтів була резистентність до схем ХТ із використанням талідоміду, нетривала біохімічна відповідь після бортезоміб-вмісних індукційних режимів, а також лише часткова відповідь у двох хворих після ВДХТ з авто-ТСГК.

Таблиця 1. Структурні перебудови хромосом у хворих на ММ

Цитогенетична аномалія	Число виявлених випадків	Частка від числа хворих зі структурними перебудовами хромосом (%), n=21	Частка від загального числа обстежених (%), n=46
del(13q)	7	33,3	15,2
+1q	5	23,8	10,9
t(11;14)(q13;q32)	3	14,3	6,5
t(4;14)(p16;q32)	2	9,5	4,3
del(1)(p32)	1	4,7	2,2
del(1)(q32)	1	4,7	—
del(17)(p13)	1	4,7	2,2
t(14;16)(q32;q23)	1	4,7	2,2

Другою за частотою у нашій групі хворих було набуття генетичного матеріалу довгого плеча хромосоми 1, яка позначається у літературі як +1q. За даними літератури, ця аберация зустрічається у 35–40 % пацієнтів, однак у нашій групі вона спостерігалась у 11 % всіх хворих, хоча й становила четверту частину від виявлених хромосомних абераций. Ідентифікація цієї аномалії вимагає використання FISH у ізольованих CD138⁺ клітинах. Дану аномалію виявлено лише у попередньо пролікованих пацієнтів, причому усі вони померли внаслідок прогресії ММ. Разом з тим, резистентність до лікування не виключає наявності +1q на етапі діагностики, оскільки FISH початково не проводилась.

У досліджуваній групі виявлено по одному випадку del(1p) та del(17p). Цікаво, що перша аномалія виявлена у 81 % CD138⁺ плазматичних клітин у пролікованого пацієнта з ідентифікованою +1q ще до початку лікування. Делеція короткого плеча хромосоми 17 в комбінації з трисомією хромо-

сом 11 і 21 була виявлена у пацієнтки з прогресією мієломи після індукційної терапії алкілюючими препаратами. Окрім цих змін, у неї було встановлено ще одну несприятливу перебудову хромосом – t(11;14). Хвора виявилась резистентною до схем лікування з бортезомібом, талідомідом і загинула внаслідок прогресії хвороби.

Характерну для ММ транслокацію t(11;14) у складі комплексного каріотипу спостерігали ще у двох пацієнток, причому в одному випадку це була нерегулярно лікована через інфекційні ускладнення ММ, а в іншому – гостра плазмобластна лейкемія (ГПЛ). В останньому випадку після авто-ТГСК досягнуто клінічну та цитогенетичну ремісію.

В двох випадках виявлено ще одну прогностично несприятливу хромосомну аномалію, а саме t(4;14), причому в обидвох пацієнтів вона поєднувалась з del(13)(q34) і клінічно проявилась резистентністю до лікування, у т. ч. високодозової ПХТ з авто-ТГСК.

Поєднання t(14;16) з del(13q) встановлено у хворої на ММ віком 34 роки. Після діагностування їй проведено 3 курси ThalDex після чого, у зв'язку з відсутністю ефекту, розпочато лікування бортезомібом за схемою PAD. Через 4 міс. від початку лікування досягнуто повну клініко-гематологічну ремісію, каріотип не контролювався. Пацієнтка перервала лікування через розвиток гепатиту В, втратила ремісію через 5 місяців, а повторне призначення бортезомібу за схемою PAD виявилось неефективним.

У обстежуваній групі хворих у 4 випадках можна говорити про наявність комплексного каріотипу, ще в одному – множинні хромосомні перебудови не вдалось ідентифікувати внаслідок незадовільної якості препаратів метафазних хромосом і неможливості застосувати FISH. У трьох пацієнтів у перебудови було залучено хромосоми 11 та 14 одночасно з іншими несприятливими цитогенетичними маркерами: t(11;14), del(17p), +11, +21 в одному випадку; t(11;14), -X, der(16) в другому випадку; t(11;14), -13,-15, +mar в третьому випадку. Ще в одному випадку спостерігали поєднання del(13q) з +1q та трисомією хромосоми 4.

Відомо, що комплексний каріотип при неопластичних процесах гемопоетичної системи є предиктором поганого прогнозу перебігу хвороби. У описаних пацієнтів ми спостерігали незадовільну відповідь на лікування, виявлені цитогенетичні зміни розвинулись на фоні прогресування хвороби після застосування препарату бортезоміб, який, за результатами клінічних випробувань, здатний нівелювати поганий прогноз несприятливих цитогенетичних аномалій. Разом з тим, ми отримали дуже добру часткову відповідь у пацієнтки з ГПЛ, яка досягла повну цитогенетичну ремісію після високодозової хіміотерапії (ВДХТ) з авто-ТГСК.

Оцінку каріотипу в динаміці проведено у 9 пацієнтів, з яких у 5 при первинному обстеженні спостерігався нормальний каріотип ПК (в одному випадку виявлено поліплоїдію, а також у 3 хворих з несприятливими хромосомними абераціями, лікування яких включало авто-ТГСК (табл. 2). Слід підкреслити, що з прогресуванням ММ найчастіше асоціювалось набуття додаткового матеріалу довгого плеча хромосоми 1, хоча ми не можемо виключити її наявність при первинному цитогенетичному дослідженні без застосування FISH.

Таблиця 2. Цитогенетичні зміни у клітинах КМ в процесі лікування ММ

Клінічний перебіг ММ	Початкові цитогенетичні зміни	Цитогенетичні зміни в динаміці
Прогресія на Vd через 10 міс	Відсутні	del(13)(q14)
Прогресія ч/з 20 міс.	Відсутні	del(17p);t(11;14);+11; +21
Рецидив через 5р.	Відсутні	Тетраплоїдія
Прогресія на Vd	Відсутні	+1q
Рецидив після VCd	Відсутні	+1q; del(1p32)
Прогресія 9 міс Vd	Тетраплоїдія	+1q
Первинно рефрактерна, у т. ч. після авто-ТГСК	del(13q)	+1q
Прогресія після авто-ТГСК	del(13q)	del(13q);t(4;14)
Повна відповідь після а-ТГСК	t(11;14); -X,der(16)	Нормальний

Останнім часом дослідники, які вивчають клональну еволюцію ММ, оцінюють її на основі класичного каріотипування, FISH, молекулярно-генетичного дослідження окремих генних мутацій. На цій основі виводять групи ризику для наступної стратифікації лікувальної тактики у вперше діагнованих пацієнтів [4, 5]. В клінічних дослідженнях апробується також модифікація системи стадіювання ММ (R-ISS), яка додатково включає прогностично несприятливі аномалії – del(17p), t(4;14) та t(14;16) [7].

На основі отриманих результатів нами проведено спробу визначення ризику за двома найпоширенішими прогностичними моделями: Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) та International Myeloma Working Group (IMWG), з яких перша виділяє 3 групи ризику (високий, проміжний і стандартний), а друга – 2 групи ризику (високий і стандартний) [1, 8].

Таблиця 3. Оцінка ступеня ризику для хворих на ММ відповідно до критеріїв міжнародних дослідницьких груп IFM і IMWG

IFM			IMWG		
Перебудова	Ступінь ризику	Частка пацієнтів (%)	Перебудова	Ступінь ризику	Частка пацієнтів (%)
del(17p), FISH: (14;16) t(14;20) amp(1q)	Високий	38,1	FISH:t(4;14) t(14;16) t(14;20) del(17p) amp(1q) Cy: del(13q)	Високий	76,2
del(13q)– CyFISH:(4;14) hypodiploidkariotype	Проміж- ний	47,6	n. a.	Не виді- ляють	–
t(11;14) t(6;14), hyperdiploidkaryotype	Стан- дартний	14,2	Інші, в т. ч. t(11;14), t(6;14) nonhyperdiploid karyotype	Низький	23,8

У підсумку ми зіткнулись з розбіжністю в оцінці ступенів ризику за шкалою IFM та шкалою IMWG, також виникли труднощі, пов'язані з тим, що у частини пацієнтів зустрічалось поєднання кількох цитогенетичних аберацій різного профілю ризику (наприклад високого і стандартного). Французькі цитогенетики на останньому конгресі ЕНА презентували новий підхід до цитогенетичного прогнозування перебігу ММ, який подає надію на можливість компромісу між різними цитогенетичними школами. Запропоновано оцінювати різні аномалії хромосом за допомогою коефіцієнта, який враховує їхній вплив на виживання хворих і дозволяє калькулювати різні цитогенетичні знахідки. Це може полегшити оцінку ступеня ризику у пацієнтів з поєднаними цитогенетичними абераціями.

З позицій клінічної доцільності, на наш погляд, важливо виділяти групу високого ризику, яка потребує особливо прискіпливого вибору протимієломної терапії. Останні кілька років в літературі надають значення виявленню додаткового матеріалу довгого плеча хромосоми 1 (+1q). Якщо раніше цю аберацію відносили до групи стандартного ризику, то останнім

часом з'явилися публікації, що навіть при застосуванні трикомпонентних схем хіміотерапії або авто-ТГСК за своїм негативним впливом [9] вона починає конкурувати з del(17p). Відповідно до останніх рекомендацій NCCN [10] цитогенетичними предикторами поганого прогнозу при ММ є: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), del(13q), що виявляються в метафазах плазматичних клітин КМ. До цього переліку включено також додавання або ампліфікацію генетичного матеріалу 1q21, оскільки йдеться про значну частоту виявлення першої при застосуванні FISH.

Варто зазначити, що, завдяки вдосконаленню методів виявлення хромосомних та молекулярних пошкоджень, а також появи низки протимієломних препаратів таргетної дії, клінічне значення окремих хромосомних аберацій змінюється – одні втрачають свою прогностичну цінність, інші її набувають. J.Correї співвт. [11] опублікували аналіз ранніх рецидивів після авто-ТГСК, у якому показано, що рання втрата ремісії асоціюється з гіршим виживанням незалежно від профілю ризику, оціненого на основі цитогенетичних досліджень. Заслугує на увагу запропонована Cazaubielі співвт. [12] розробка «Risk and Response Adapted Treatment», яка враховує не лише цитогенетичні характеристики мієломних клонів, але й клінічну презентацію хвороби, наявність мутацій *TP53* та інших додаткових генів, що дозволяє покращити результати лікування, особливо при застосуванні нових протипухлинних препаратів[13].

Висновки

1. Множинна мієлома має перспективу стати курабельним захворюванням завдяки комплексному застосуванню препаратів, що впливають на окремі патогенетичні ланки злоякісного процесу, а також розширенню доступу пацієнтів до авто- та ало-ТГСК. Таргетна терапія вимагає точної ідентифікації патологічних клонів, тому цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку хворих на ММ повинно стати для вітчизняної гематології стандартною діагностичною процедурою.

2. Максимальне охоплення пацієнтів з ММ цитогенетичним та молекулярно-цитогенетичним дослідженням (FISH) дозволить адекватно оцінювати перспективу відповіді на обраний варіант лікування, особливо для кандидатів на ВДХТ з авто-ТГСК (питання проведення тандемної ТГСК).

3. Оскільки останнім часом намітилась тенденція до застосування три- і чотирикомпонентних схем ХТ препаратами різного спрямування, особливого значення набуває принцип ризик-адаптованої терапії, яка враховує як агресивність процесу, так і ризик важких, небезпечних для життя ускладнень.

Література

1. Avet-Loiseau, Durie BFM, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: International myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27:711-7.
2. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119:2100-5.
3. Ying Hu, Wenming Chen, Jingbo Wang. Progress in the indication of gene mutations involved in multiple myeloma. *Onco Target and Therapy* 2019;12:4075-80.
www.dovexpress.com/by93.178.125
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:999-1009.
[doi:101002/ajh.23810](https://doi.org/10.101002/ajh.23810)
5. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015;5:365.
6. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger 2016. 140 p.
<https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06861-0>
7. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015 Sep10; 339260:2863-9.
[doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267)
8. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. International Myeloma Wor-

References

1. Avet-Loiseau, Durie BFM, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: International myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27:711-7.
2. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, et al. Trisomies in multiple myeloma: Impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood* 2012; 119:2100-5.
3. Ying Hu, Wenming Chen, Jingbo Wang. Progress in the indication of gene mutations involved in multiple myeloma. *Onco Target and Therapy* 2019;12:4075-80.
www.dovexpress.com/by93.178.125
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:999-1009.
[doi:101002/ajh.23810](https://doi.org/10.101002/ajh.23810)
5. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J.* 2015;5:365.
6. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger 2016. 140 p.
<https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06861-0>
7. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: A report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015 Sep10; 339260:2863-9.
[doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267)
8. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. International Myeloma Wor-

- king Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269-77. doi:10.1038/leu.2013.247
9. 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;9:94. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0254-0>
10. NCCN Guidelines, Version 4. 2021. Multiple Myeloma. MS-3.
11. Jill Corre, Lydia Montes, Elodie Martin, et al. Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cyto-genetic risk. *Hematologica.* 2020;205:e480. <http://doi:10.3324>.
12. Cazaubiel T, Mulas O, Montes L, et al. Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma. *Cancers;* 2:34973697. doi:103390/cancers 12123497.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone vor relapsed Multiple Myeloma. *N Eng J. Med.*2015;372:142-52.
- king Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:269-77. doi:10.1038/leu.2013.247
9. 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;9:94. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0254-0>
10. NCCN Guidelines, Version 4. 2021. Multiple Myeloma. MS-3.
11. Jill Corre, Lydia Montes, Elodie Martin, et al. Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cyto-genetic risk. *Hematologica.* 2020;205:e480. <http://doi:10.3324>.
12. Cazaubiel T, Mulas O, Montes L, et al. Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma. *Cancers;* 2:34973697. doi:103390/cancers 12123497.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone vor relapsed Multiple Myeloma. *N Eng J. Med.*2015;372:142-52.

Надійшла: 16.08.2021

Контакти: zvenyslava_masliak@yahoo.com