

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

Экспрессия белка с-MAF при множественной миеломе

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, М.В. Мельникова, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Онкоген *c-MAF*, расположенный в регионе 16q23.2, кодирует одноименный белок – транскрипционный фактор, роль которого продолжает изучаться. Учитывая активирующий эффект транскрипционного фактора *c-MAF* в усилении взаимодействия между опухолевой клеткой и стромой костного мозга, мы предположили, что экспрессия белка *c-MAF* будет чаще обнаружена у больных множественной миеломой (ММ) без плазмочитом.

Цель исследования – проанализировать характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включен 31 пациент (7 мужчин и 24 женщины) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–78 лет (медиана – 55 лет). Первая когорта включала 12 пациентов с *t*(14;16), вторая – 19 больных без этой транслокации. У 21 пациента в дебюте заболевания плазмочитомы не обнаружены, у 10 выявлялись костные или экстрамедуллярные плазмочитомы. Для детекции поражения костей применяли низкодозную компьютерную томографию тела. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (2014). Проведена положительная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя. Выполнено исследование CD138⁺-клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 (*amp*1q21) и множественных трисомий (MetaSystems, Германия). К цитогенетическим aberrациям высокого риска относили *t*(14;16), *t*(4;14), *del*17p13, *amp*1q21. Всем пациентам проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к *c-MAF*. Гетерогенную или мономорфную ядерную реакцию более чем в 10 % плазматических клеток опухолевого субстрата расценивали как положительную экспрессию белка *c-MAF*.

Результаты. У 24 больных при цитогенетическом исследовании CD138⁺-клеток костного мозга выявлены aberrации высокого риска, у 7 пациентов диагностирован стандартный цитогенетический риск. Экспрессия белка *c-MAF* выявлена у 29 % (6 из 21) больных без плазмочитом и у 70 % (7 из 10) больных с плазмочитомами. Экспрессия белка *c-MAF* строго коррелировала с наличием *t*(14;16). Если таковая отсутствовала, экспрессии белка *c-MAF* в костном мозге не отмечалось за исключением 1 случая. Таким образом, экспрессия белка *c-MAF* в костном мозге отмечена у 13 больных: у 12 с *t*(14;16) и у 1 с *double hit* миеломой (*del*17p13 и *t*(4;14)). Зависимости между экспрессией белка *c-MAF* и наличием/отсутствием плазмочитом не выявлено. При *t*(14;16) отмечено нехарактерное распределение больных по типу парапротеина (иммуноглобулины G, A, миелома BJ встречались с одинаковой частотой – 33,3 %). При ММ, протекающей с *t*(14;16), обнаружена тенденция к более частому выявлению плазматических клеток в периферической крови (29 %), у четверти больных отмечено поражение почек. Плазмочитомы выявлены у 50 % пациентов с *t*(14;16), у 25 % из них – экстрамедуллярные. У преобладающего большинства больных с *t*(14;16) зафиксирована III стадия по Международной системе стадирования (82 %).

Заключение. Экспрессия белка *c-MAF* строго коррелировала с присутствием *t*(14;16), вместе с тем корреляции с наличием/отсутствием плазмочитом выявить не удалось. ММ, протекающая с *t*(14;16), характеризуется агрессивным фенотипом. При *t*(14;16) отмечается тенденция к высокой частоте поражения почек, детекции экстрамедуллярных плазмочитом и плазматических клеток в периферической крови, диагностике на распространенных стадиях болезни.

Ключевые слова: множественная миелома, *t*(14;16), исследование CD138⁺-клеток методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, онкоген *c-MAF*, белок *c-MAF*, плазмочитома, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Мельникова М.В. и др. Экспрессия белка *c-MAF* при множественной миеломе. Онкогематология 2025;20(3):52–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

c-MAF protein expression in multiple myeloma

M. V. Solov'eva, M. V. Solov'ev, M. V. Melnikova, A. M. Kovrigina, T. N. Obukhova, L. P. Mendeleva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Maya Valer'evna Solov'eva solomaiia@yandex.ru

Background. The *c-MAF* oncogene, located in the 16q23.2 region, encodes the protein of the same name, a transcription factor whose role continues to be studied. Given the activating effect of the *c-MAF* transcription factor in enhancing the interaction between the tumor cell and the bone marrow stroma, we hypothesized that *c-MAF* protein expression would be more frequently detected in multiple myeloma (MM) patients without plasmacytomas.

Aim. To analyze the *c-MAF* protein expression pattern in bone marrow trephine biopsy specimens of patients with newly diagnosed MM with and without plasmacytomas.

Materials and methods. The retrospective single-center study included 31 patients (7 men and 24 women) with newly diagnosed MM aged 29 to 78 years (median – 55 years). The first cohort of patients included 12 patients with t(14;16), the second cohort – 19 patients without this translocation. In 21 patients, plasmacytomas were not detected at the disease onset, in 10 patients, bone or extramedullary plasmacytomas were detected. Low-dose body computed tomography was used to detect bone lesions. The diagnosis was established in accordance with the International Myeloma Working Group 2014 criteria. Positive immunomagnetic selection of CD138⁺ bone marrow cells was performed using a monoclonal antibody to CD138 (Miltenyi Biotec, Germany) according to the manufacturer's protocol. Fluorescent hybridization *in situ* of CD138⁺ cells was performed using DNA probes to detect translocations 14q32/IgH, 8q24/MYC, deletions 17p13/TP53, 13q14, 1p32, amplification of 1q21 (amp1q21) and multiple trisomies (MetaSystems, Germany). High-risk cytogenetic aberrations included t(14;16), t(4;14), del17p13, amp1q21. Immunohistochemical examination of bone marrow trephine biopsy specimens using *c-MAF* antibody was performed in all patients. A heterogeneous or monomorphic nuclear reaction in more than 10 % of the tumor plasma cells was considered as positive *c-MAF* protein expression.

Results. Cytogenetic examination of CD138⁺ bone marrow cells revealed high-risk aberrations in 24 patients, and standard risk cytogenetics was diagnosed in seven patients. *c-MAF* protein expression was detected in 29 % (6 of 21) of patients without plasmacytomas and in 70 % (7 of 10) of patients with plasmacytomas. *c-MAF* protein expression was strongly correlated with t(14;16) presence. In cases where it was absent, *c-MAF* protein expression in bone marrow was not observed, with the exception of one case. Thus, *c-MAF* protein expression in bone marrow was noted in 13 patients – twelve with t(14;16) and one patient with double hit myeloma (del17p13 and t(4;14)). No relationship was found between *c-MAF* protein expression and the presence/absence of plasmacytomas. In the presence of t(14;16), an atypical distribution of patients by paraprotein type was noted (immunoglobulins G, A, BJ myeloma occurred with the same frequency – 33.3 %). In MM with t(14;16), a tendency to more frequent detection of plasma cells in the peripheral blood was found (29 %); a quarter of patients had kidney damage. Plasmacytomas were detected in 50 % of patients with t(14;16), and in 25 % of them – extramedullary. Most patients with t(14;16) had stage III according to International Staging System (82 %).

Conclusion. The expression of *c-MAF* protein strongly correlated with t(14;16) presence, however, no correlation with the presence/absence of plasmacytomas could be found. MM with t(14;16) is characterized by an aggressive phenotype. In the presence of t(14;16), there is a tendency towards a high frequency of kidney damage, detection of extramedullary plasmacytomas and plasma cells in the peripheral blood, and diagnosis at advanced stages of the disease.

Keywords: multiple myeloma, t(14;16), fluorescent hybridization *in situ* of CD138⁺ cells, *c-MAF* oncogene, *c-MAF* protein, plasmacytoma, immunohistochemical study

For citation: Solov'eva M.V., Solov'ev M.V., Melnikova M.V. et al. *c-MAF* protein expression in multiple myeloma. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2025;20(3):52–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-52-59>

Введение

В последние десятилетия во всем мире наблюдаются значительные успехи в терапии множественной миеломы (ММ) благодаря внедрению инновационных препаратов с биологическим механизмом действия и высокодозным методикам, включающим проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1]. Тем не менее результаты лечения подгруппы пациентов с факторами высокого риска остаются неудовлетворительными. Общая выживаемость пациентов с миеломой высокого риска – кандидатов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток не превышает 3 лет [2]. Понятие миеломы высокого риска является многогранным, так как включает определенный спектр цитогенетических aberrаций, наличие экстрамедулярных плазмочитом, повышение активности лактатдегидро-

геназы и появление плазматических клеток в периферической крови [3, 4].

По мере накопления знаний список факторов неблагоприятного прогноза пополняется и модифицируется. Как известно, в пересмотренную Международную систему стадирования (Revised International Staging System, R-ISS) в 2015 г. включены 3 цитогенетические aberrации высокого риска: del17p, t(4;14) и t(14;16) [5]. В системе стратификации риска клиники Мейо m-SMART t(14;16) также рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [6]. Тем не менее прогностическая роль t(14;16) при ММ продолжает изучаться [7, 8]. В Международную систему стадирования 2-го пересмотра (Second Revision of the International Staging System, R2-ISS) в 2022 г. эта транслокация не вошла [9]. В модели расчета риска Франкоязычной группы по ММ, опубликованной в 2019 г., показали

статистическую значимость другие аномалии высокого риска (del17p13, t(4;14), амплификация 1q21, del1p32), но не t(14;16) [10].

Транслокации, вовлекающие гены тяжелой цепи иммуноглобулина, находящиеся на хромосоме 14, определяются более чем в 60 % случаев при ММ и могут быть разделены на 3 категории [11]. Первая включает ММ с t(11;14), при этом задействованы циклины D1 (*CCND1*) и D3 (*CCND3*) — участники регуляции клеточного цикла. Вторая категория — ММ с t(4;14), ассоциированная с рецептором фактора роста фибробластов 3 (*FGFR3*) и доменом ММ SET (*MMSET* или онкоген *NSD2*). Третья категория — MAF-миелома — включает t(14;16) и t(14;20), связанные с *c-MAF* и *MAFB* соответственно.

Отсутствие единого мнения относительно прогностического значения t(14;16) при ММ обусловлено прежде всего частотой встречаемости этой аберрации. Транслокация с вовлечением локуса гена тяжелых цепей иммуноглобулинов и онкогена *c-MAF* является редким событием: <5 % случаев впервые диагностированной ММ [12, 13]. Такая распространенность аномалии исключает возможность долгосрочного наблюдения за большой выборкой пациентов с t(14;16), лечение которых осуществлялось бы единообразно. Кроме того, известен факт ассоциации этой транслокации с большим числом генетических мутаций при анализе профиля экспрессии генов, мутационным профилем APOBEC, одновременным наличием других цитогенетических аномалий высокого риска [14, 15]. Соответственно, анализ влияния изолированной t(14;16) на прогноз ММ — еще более сложная задача. В исследовании французской группы представлены данные 5141 пациента с впервые диагностированной ММ [16]. Искомая транслокация обнаружена у 169 (3,3 %) больных, только 30 из них были с изолированной t(14;16) (т.е. без аномалий хромосомы 1 и del17p13), а в анализ выживаемости удалось включить лишь 13 пациентов. Очевидно, что результаты, основанные на столь малой выборке, не могут обладать высокой степенью доказательности.

Онкоген *c-MAF*, расположенный в регионе 16q23.2, кодирует одноименный белок — транскрипционный фактор. Патогенетическая роль этого гена продолжает исследоваться. Запуская транскрипцию критических генов (*CCND2*, *ITGB7*, *CCR1*, *ARK5*), *c-MAF* способствует прогрессированию ММ, пролиферации, выживанию клеток и химиорезистентности [17, 18]. Влияние онкогена *c-MAF* на взаимодействие между опухолевой клеткой и стромой костного мозга осуществляется следующим образом. Ген *c-MAF* повышает экспрессию молекулы адгезии интегрина $\beta 7$, который вступает в комплекс с другим интегрином — αE . Эти интегрины присутствуют на опухолевой плазматической клетке. Комплекс интегринов взаимодействует с E-кадгеринами, находящимися на поверхности стромальной клетки. В результате этого повышается выработка фактора роста эндотелия сосудов, активируется

неоангиогенез — ключевой фактор опухолевого роста [19].

По опубликованным данным, экспрессия белка *c-MAF* методом иммуногистохимии отмечена у 30,5 % больных ММ [20]. Однако при анализе экспрессии белка у больных ММ с плазмочитомами, проведенном нами ранее, экспрессия белка *c-MAF* в костном мозге отмечена в единичных случаях [21]. Учитывая участие транскрипционного фактора *c-MAF* в усилении взаимодействия между опухолевой клеткой и стромой костного мозга, мы предположили, что экспрессия белка *c-MAF* будет чаще определяться у больных ММ без плазмочитом. Для проверки гипотезы мы проанализировали характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Цель исследования — проанализировать характер экспрессии белка *c-MAF* в трепанобиоптате костного мозга больных впервые диагностированной ММ с плазмочитомами и без них.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование включен 31 пациент (7 мужчин и 24 женщины) с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–78 лет (медиана — 55 лет). Первая когорта больных включала 12 пациентов с t(14;16), трепанобиоптаты костного мозга которых находились на хранении в патолого-анатомическом отделении НМИЦ гематологии (г. Москва) с 2012 по 2023 г.; вторая когорта — 19 больных без этой транслокации.

Всем пациентам проводили полный спектр лабораторно-инструментальных методов исследования, необходимых для диагностики ММ. У 21 пациента в дебюте заболевания плазмочитомы не обнаружены, у 10 больных выявлялись костные или экстрамедуллярные новообразования. Для детекции поражения костей применяли низкодозную компьютерную томографию тела. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (2014). Проведена положительная иммуномагнитная селекция CD138⁺-клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (Miltenyi Biotec, Германия) согласно протоколу производителя. Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* CD138⁺-клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, 8q24/MYC, делеций 17p13/TP53, 13q14, 1p32, амплификации 1q21 (amp1q21) и множественных трисомий (MetaSystems, Германия). К цитогенетическим аберрациям высокого риска относили t(14;16), t(4;14), del17p13, amp1q21. Всем пациентам проведено иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к *c-MAF*. Гетерогенную или мономорфную ядерную реакцию более чем в 10 % плазматических клеток опухолевого субстрата расценивали как положительную экспрессию белка *c-MAF*.

Результаты

У 24 больных при цитогенетическом исследовании CD138⁺-клеток костного мозга выявлены aberrации высокого риска, у 7 пациентов диагностирован стандартный цитогенетический риск. У 12 больных определена t(14;16), изолированно — в 3 случаях; в сочетании с 1 или 2 другими аномалиями высокого риска — в 9 наблюдениях. У 9 больных выявлена t(4;14): изолированно — у 3, в сочетании с amp1q21 — у 3, с del17p13 — в 2 случаях, одновременно с amp1q21 и del17p13 — в 1 (triple hit вариант). Изолированная del17p13 отмечалась у 1 больного, del17p13 в сочетании с amp1q21 — у 2.

Распределение 12 больных с t(14;16) в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных цитогенетических аномалий высокого риска представлено на рис. 1. Только в четверти случаев отмечается изолированная t(14;16), во всех остальных наблюдениях (75 %) встречаются сочетания 2 или 3 цитогенетических aberrаций. Все случаи double hit миеломы в группе с t(14;16) обусловлены сочетанием с амплификацией 1q21.

Мы целенаправленно включили в исследование 12 пациентов с t(14;16) для уточнения частоты и характера экспрессии белка c-MAF в костном мозге этих больных.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Мы проанализировали некоторые параметры в 2 когортах больных — с t(14;16) и без нее.

При t(14;16) обращает на себя внимание нехарактерное распределение больных по типу парапротеина. Если в общей популяции больных ММ наиболее часто встречалась секреция парапротеина G (более 60 % случаев), то в выборке пациентов с t(14;16) моноклональный белок типа G встретился в 33,3 % наблюдений. Чаше, чем в популяции, встречалась секреция парапротеина A (33,3 %) и белка BJ (33,3 %).

Также к особенностям миеломы, протекающей с t(14;16), следует отнести тенденцию к более частому выявлению плазматических клеток в периферической

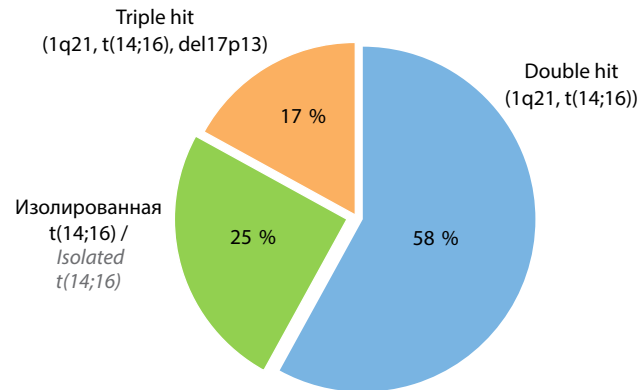


Рис. 1. Частота встречаемости изолированной t(14;16) и сочетания t(14;16) с другими генетическими нарушениями высокого риска
Fig. 1. Frequency of isolated t(14;16) and combination of t(14;16) with other high-risk genetic aberrations

Таблица 1. Характеристика больных множественной миеломой
Table 1. Characteristics of patients with multiple myeloma

Клинико-лабораторные параметры Clinical and laboratory parameters	t(14;16) (n = 12)	Без t(14;16) (n = 19) Without t(14;16) (n = 19)
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	61 (29–78)	52 (40–63)
Пол (мужской/женский), n Gender (male/female), n	3/9	4/15
Тип секреции парапротеина, n (%): Type of paraprotein secretion, n (%):		
G	4 (33,3)	12 (63)
A	4 (33,3)	4 (21)
BJ	4 (33,3)	2 (11)
D	—	1 (5)
Тип вовлеченной легкой цепи, n (%): Type of light chain involved, n (%):		
κ	5 (42)	11 (58)
λ	7 (58)	8 (42)
Гиперкальциемия, % Hypercalcemia, %	18	16
Тромбоцитопения, % Thrombocytopenia, %	36	47
Концентрация креатинина >177 мкмоль/л, % Creatinine concentration >177 μmol/L, %	25	16
Плазматические клетки в периферической крови, % Plasma cells in peripheral blood, %	29	16
Медиана содержания лактатдегидрогеназы (диапазон), г/л Median lactate dehydrogenase content (range), g/L	257 (95–584)	213 (141–368)
Медиана процента плазматических клеток в миелограмме (диапазон) Median percentage of plasma cells in myelogram (range)	18 (10–48)	32 (5–72)
Вид плазмочитом: Plasmacytomas type:	6 (50 %)	4 (21 %)
костные bone	3	3
экстрамедуллярные extramedullary	1	—
костные + экстрамедуллярные bone + extramedullary	2	1
Стадия по Международной системе стадирования, %: Stage according to International Staging System, %:		
I	0	31
II	18	53
III	82	16
Стадия по D-S, %: D-S stage, %:		
IA, IB	—	16
IIA	8	16
IIIA	67	58
IIIB	25	10

крови (29 % против 16 %). У четверти больных с t(14;16) отмечено поражение почек в дебюте заболевания. Плазмцитомы выявлены у 50 % пациентов с t(14;16), при этом у 25 % из них отмечен редкий тип поражения — экстрамедуллярный. Обращает на себя внимание, что у преобладающего большинства больных с t(14;16) зафиксирована III стадия по ISS (82 %).

У 31 пациента, включенного в исследование, проводилось иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга с применением антитела к с-MAF.

Экспрессия белка с-MAF выявлена у 29 % (6 из 21) больных без плазмцитом и у 70 % (7 из 10) с плазмцитомой. Экспрессия белка с-MAF строго коррелировала с наличием t(14;16). Если таковая отсутствовала, экспрессии белка с-MAF в костном мозге не отмечалось за исключением 1 случая. Таким образом, экспрессия белка с-MAF в костном мозге отмечена у 13 больных из 31: у 12 с t(14;16) и у 1 с double hit миеломой (del17p13 и t(4;14)). У 6 пациентов отмечалась гетерогенная ядерная, у 7 — мономорфная ядерная реакция. Зависимости между экспрессией белка с-MAF и наличием/отсутствием плазмцитом не выявлено.

Варианты экспрессии белка с-MAF в костном мозге больных ММ представлены на рис. 2.

Обсуждение

Транслокации с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и гипердиплоидия, как известно,

являются первичными генетическими событиями и сохраняются в клетках на всем протяжении заболевания. Принято считать, что им присуща иницирующая роль в трансформации плазматической клетки в опухолевую [22]. В случае переноса генетического материала с хромосомы 14 на хромосому 16 происходит гиперэкспрессия гена и одноименного онкогенного фактора — белка с-MAF, который встраивает свою программу транскрипции в каждую клетку опухоли для всех последующих клеточных делений. Интересные данные получены относительно t(14;16) и мутационного профиля АРОВЕС с повышением активности 2 ферментов — АРОВЕС3А и АРОВЕС3В [15]. Предполагается, что эти ферменты способствуют генетической нестабильности опухоли, что приводит к формированию агрессивных форм болезни. Важно, что наибольшая частота 3 и 4 цитогенетических aberrаций высокого риска, одновременно определяемых в дебюте, характерна именно для ММ, протекающей с t(14;16). Кроме того, у этой подгруппы определяется множество дополнительных вторичных генетических изменений в рецидиве [14].

Понятия double и triple hit миеломы вошли не только в исследовательскую работу экспертов, занимающихся ММ, но и в рутинную клиническую практику. Сочетание 2 или 3 цитогенетических aberrаций высокого риска является крайне неблагоприятным фактором, сопряжено с ранними рецидивами и требует интенсификации лечения. В работе французских коллег более чем у 80 % больных с наличием t(14;16) определялись

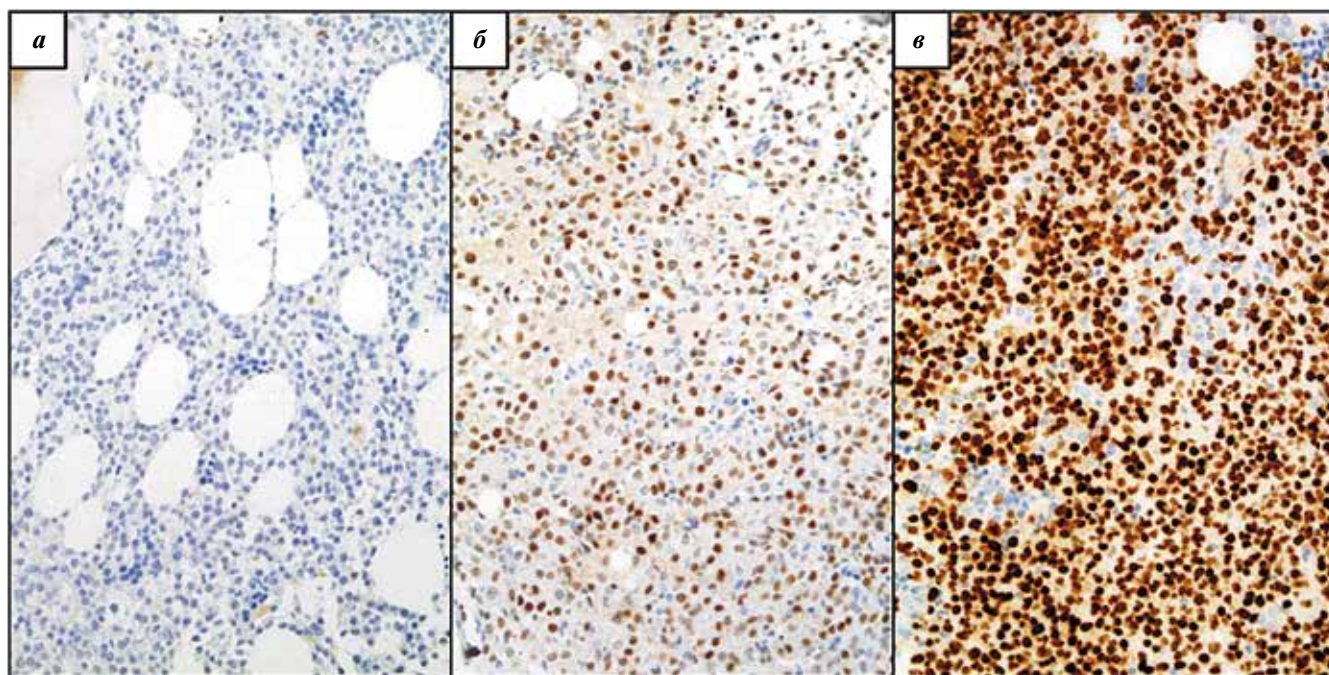


Рис. 2. Варианты экспрессии с-MAF при иммуногистохимическом исследовании (иммуноферментный метод, с-MAF, $\times 200$): а — отрицательная реакция: менее 10 % положительных клеток (ядерная реакция); б — гетерогенная ядерная реакция (65 % положительных клеток); в — интенсивная мономорфная ядерная реакция (90 % положительных клеток)

Fig. 2. c-MAF expression variants in immunohistochemical studies (Immunoassay, c-MAF, $\times 200$): а — negative reaction: less than 10 % positive cells (nuclear reaction); б — heterogeneous nuclear reaction (65 % positive cells); в — intense monomorphic nuclear reaction (90 % positive cells)

и другие цитогенетические aberrации высокого риска, в том числе 2 и более [16]. По данным нашего исследования, у 75 % пациентов с t(14;16) отмечены double и triple hit миеломы. Наиболее часто встречалась double hit миелома (58 %), при этом у всех больных 2-й aberrацией отмечена амплификация 1q21. Эти результаты согласуются с данными исследования K.D. Boyd и соавт., в котором частота сочетания t(14;16) с амплификацией 1q21 составила 67 % [12]. Это неудивительно: частота встречаемости данной амплификации в дебюте ММ высока и составляет более 40 % случаев [23]. В то же время, к примеру, del17p13 при диагностике болезни определяется у 8 % пациентов [24].

В 2024 г. в журнале Blood появилась публикация исследователей из Канады, Великобритании и США, посвященная прогностической роли t(14;16) при ММ [25]. Авторы настаивают на необходимости по-прежнему рассматривать эту aberrацию в качестве фактора высокого риска. Для надежного выяснения прогноза, особенно при редко встречающихся формах болезни, требуются крупные клинические исследования с контролируемым, а главное, однородным лечением, считают эксперты.

По данным литературы, общая клиническая картина ММ, протекающей с t(14;16), характеризуется агрессивным течением [25, 26]. В исследовании клиники Мейо показано, что у большей доли пациентов с t(14;16) наблюдались анемия, тромбоцитопения, поражение почек, отмечалось повышенное количество опухолевых клеток в костном мозге, чаще фиксировалась III стадия по ISS [27]. Также важным наблюдением различных исследовательских групп является высокая распространенность свободных легких цепей λ при ММ с t(14;16), что может обуславливать увеличение частоты поражения почек (около 25 %) [26, 28]. Кроме того, опубликованы результаты исследования, в которых отмечена высокая распространенность экстрамедуллярного поражения при ММ, протекающей с t(14;16) [8, 29, 30]. К экстрамедуллярному поражению относят не только плазмцитомы, не ассоциированные с костной тканью, но и плазматические клетки, циркулирующие в периферической крови. Наши результаты согласуются с данными литературы. При МАФ-миеломе мы отмечаем тенденцию к увеличению частоты обнаружения плазматических клеток в крови, нехарактерному распределению больных по типу тяжелой цепи парапротеина, высокой частоте поражения почек (25 %). Свободные легкие цепи λ -типа выявлены в 58 % случаев. У половины больных отмечалось наличие плазмцитом, при этом на долю экстрамедуллярных опухолей приходилось 25 %, что является крайне высоким показателем (в общей популяции больных ММ частота экстрамедуллярного поражения составляет около 4 %). По данным настоящей работы III стадия по ISS фиксировалась очень часто — у 82 % пациентов ММ с t(14;16).

Известно, что при моноклональной гаммапатии неопределенного значения и тлеющей миеломе, так же

как и при симптоматической ММ, частота обнаружения t(14;16) составляет 3–5 % [31]. Вопрос о влиянии транслокации на риск прогрессирования в симптоматическую ММ остается открытым, так как все исследования носят ограниченный характер ввиду низкой распространенности этого генетического нарушения и, соответственно, недостаточной статистической мощности данных.

Ранее мы изучали экспрессию белка c-MAF в субстрате костного мозга и плазмцитом, однако изолированная экспрессия c-MAF (без сочетанной экспрессии с другими белками: NSD2 и CCND1) встречалась редко [21]. В работе G.Q. Wei и соавт. показано, что у 30,5 % больных ММ в субстрате костного мозга обнаруживалась экспрессия белка c-MAF [20]. Мы предположили, что наши результаты различаются с данными китайских коллег ввиду негетерогенной выборки больных: мы исследовали экспрессию белка только при ММ, осложненной плазмцитомой. При этом, как известно, одной из биологических функций гена c-MAF является взаимодействие между опухолевой клеткой и стромальным микроокружением. Нами высказано предположение, что экспрессия гена c-MAF и его одноименного продукта может наблюдаться чаще в костном мозге больных ММ без плазмцитом [32]. В связи с этим в настоящее исследование включен 21 (68 %) пациент, заболевание которых протекало только с остеодеструктивным процессом или без такового. Гипотеза не подтвердилась: зависимости между экспрессией c-MAF в костном мозге и наличием/отсутствием плазмцитом обнаружить не удалось. Экспрессия белка c-MAF в костном мозге встречалась в 100 % случаев у пациентов с t(14;16), что подтверждает высокую чувствительность иммуногистохимического исследования в качестве способа уточнения группы риска больных ММ. Этот метод может быть актуальным для ситуаций, когда в результате пункции костного мозга выделено недостаточное количество CD138⁺-клеток, что не позволяет выполнить исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, или же нет технических возможностей для выполнения цитогенетического анализа в дебюте ММ. По данным Российского регистра, в условиях реальной клинической практики цитогенетическое исследование выполняется лишь 9 % больных впервые диагностированной ММ [33]. Таким образом, для уточнения группы риска ММ при невозможности выполнения анализа методом флуоресцентной гибридизации *in situ* альтернативным и экономически целесообразным методом является иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Заключение

Экспрессия белка c-MAF строго коррелировала с присутствием t(14;16), но не зависела от наличия/отсутствия плазмцитом. ММ, протекающая с t(14;16), характеризуется агрессивным клиническим течением:

в частности, у 82 % больных установлена III стадия по ISS. По данным настоящего исследования, при t(14;16) отмечается тенденция к более частому обна-

ружению плазматических клеток в крови, высокой частоте поражения почек, плазмцитом, особенно экстрамедуллярных.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Nakayama T., Hieshima K., Izawa D. et al. Cutting edge: profile of chemokine receptor expression on human plasma cells accounts for their efficient recruitment to target tissues. *J Immunol* 2003;170(3):1136–40. DOI: 10.4049/jimmunol.170.3.1136
2. 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
3. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5
4. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(9):1802–24. DOI: 10.1002/ajh.27422
5. 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
6. Mikhael J.R., Dingli D., Roy V. et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88(4):360–76. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019
7. Mina R., Joseph N.S., Gay F. et al. Clinical features and survival of multiple myeloma patients harboring t(14;16) in the era of novel agents. *Blood Cancer J* 2020;10(4):40. DOI: 10.1038/s41408-020-0307-4
8. Avet-Loiseau H., Malard F., Campion L. et al. Translocation t(14;16) and multiple myeloma: is it really an independent prognostic factor? *Blood* 2011;117(6):2009–11. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295105
9. D'agostino M., Cairns D.A., Lahuerta J.J. et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3406–18. DOI: 10.1200/JCO.2021.02614
10. 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
11. Jiang Q., Mao H., He G., Mao X. Targeting the oncogenic transcription factor c-Maf for the treatment of multiple myeloma. *Cancer Lett* 2022;543:215791. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215791
12. Boyd K.D., Ross F.M., 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
13. Ross F.M., Ibrahim A.H., Vilain-Holmes A. et al. Age has a profound effect on the incidence and significance of chromosome abnormalities in myeloma. *Leukemia* 2005;19(9):1634–42. DOI: 10.1038/sj.leu.2403857
14. Croft J., Ellis S., Sherborne A.L. 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
15. Walker B.A., Wardell C.P., 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
16. Schavgoulidze A., Perrot A., Cazaubiel T. et al. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. *Blood Cancer J* 2023;13(1):160. DOI: 10.1038/s41408-023-00933-4
17. Suzuki A., Iida S., Kato-Uranishi M. et al. ARK5 is transcriptionally regulated by the Large-MAF family and mediates IGF-1-induced cell invasion in multiple myeloma: ARK5 as a new molecular determinant of malignant multiple myeloma. *Oncogene* 2005;24(46):6936–44. DOI: 10.1038/sj.onc.1208844
18. Hurt E.M., Wiestner A., Rosenwald A. et al. Overexpression of c-maf is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell* 2004;5(2):191–9. DOI: 10.1016/s1535-6108(04)00019-4
19. Kienast J., Berdel W.E. c-maf in multiple myeloma: an oncogene enhancing tumor-stroma interactions. *Cancer Cell* 2004;5(2):109–10. DOI: 10.1016/s1535-6108(04)00030-3
20. Wei G.Q., Wang L., Yang H. et al. Clinical implications of c-maf expression in plasma cells from patients with multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:16. DOI: 10.1186/s40164-017-0076-3
21. Mamaeva E., Firsova M., Solovov M. et al. PB1962: comparison of expression of NSD2, CYCLIn D1 and C-MAF by plasma cells in bone marrow and bone plasmacytoma in patients with plasma cell myeloma. *HemaSphere* 2022;6:1835–6. DOI: 10.1097/01.HS9.0000850684.49920.ad
22. Fonseca R., Blood E., Rue M. et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003;101(11):4569–75. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3017
23. Hanamura I. Gain/amplification of chromosome arm 1q21 in multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2021;13(2):1–16. DOI: 10.3390/cancers13020256
24. Thakurta A., Ortiz M., Blecua P. et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Blood* 2019;133(11):1217–21. DOI: 10.1182/blood-2018-10-880831
25. Mian H., Kaiser M., Fonseca R. Translocation t(14;16) in multiple myeloma: gangster or just part of the gang? *Blood Cancer J* 2024;14(1):7. DOI: 10.1038/s41408-024-00978-z
26. Goldman-Mazur S., Jurczyszyn A., Castillo J.J. et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol* 2020;95(5):503–9. DOI: 10.1002/ajh.25758
27. Abdallah N., Rajkumar S.V., Greipp P. et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J* 2020;10(8):82. DOI: 10.1038/s41408-020-00348-5
28. Greenberg A.J., Rajkumar S.V., Therneau T.M. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. *Leukemia* 2014;28(2):398–403. DOI: 10.1038/leu.2013.258
29. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A. et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012;97(11):1761–7. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698
30. Albarracin F., Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011;25(3):107–12. DOI: 10.1016/j.blre.2011.01.005

31. Rajkumar S.V., Gupta V., Fonseca R. et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(8):1738–44. DOI: 10.1038/leu.2013.86
32. Фирсова М.В., Рисинская Н.В., Соловьев М.В. и др. Множественная миелома с экстрамедуллярной плазмцитомой: аспекты патогенеза и клиническое наблюдение. *Онкогематология* 2022;17(4):67–80. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80
Firsova M.V., Risinskaya N.V., Solov'ev M.V. et al. Multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma: pathogenesis and clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022; 17(4):67–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-67-80
33. Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Обухова Т.Н. и др. Цитогенетические нарушения у больных ММ по данным российского многоцентрового исследования. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):179.
Mendeleva L.P., Solov'ev M.V., Obukhova T.N. et al. Cytogenetic abnormalities in patients with MM: Russian multicenter study data. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology* 2020;65(S1):179. (In Russ.).

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайн исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;
М.В. Мельникова: проведение исследований, анализ данных;
А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова, Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

M.V. Solov'eva: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solov'ev: data analysis and interpretation, article writing;
M.V. Melnikova: conducting research, data analysis;
A.M. Kovrigina, T.N. Obukhova, L.P. Mendeleva: concept development, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Solov'eva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
М.В. Соловьев / M.V. Solov'ev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
М.В. Мельникова / M.V. Melnikova: <https://orcid.org/0009-0003-1694-6861>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Т.Н. Обухова / T.N. Obukhova: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. The patients gave written informed consent.