

ОБЗОРЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120>

Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы

С.В. Семочкин ^{1,2}

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

РЕФЕРАТ

Множественная миелома (ММ) — это генетически сложное и клинически гетерогенное заболевание, которое традиционно считается неизлечимым. С появлением новых препаратов и диагностических возможностей все большее внимание привлекает новая концепция терапии ММ, получившая название функционального излечения. Одно из определений функционального излечения звучит как устойчивое отсутствие измеряемой болезни в течение 5 лет и более после прекращения противоопухолевой терапии с сохранением приемлемого качества жизни пациента. В настоящем обзоре обсуждаются ключевые аспекты диагностики и лечения ММ с использованием критериев IMWG SLiM-CRAB, которые позволяют выявлять пациентов без симптомов, но с высоким риском прогрессирования в пределах 2 ближайших лет. Особое внимание уделено текущим данным по верификации тлеющей множественной миеломы (ТММ) с высоким риском скорой трансформации в симптоматическую ММ. Обсуждаются две стратегии лечения больных ТММ высокого риска, включающие опции низкоинтенсивной терапии, рассчитанные на увеличение времени до прогрессирования, и интенсифицированную терапию, направленную на эрадикацию минимальной остаточной болезни (МОБ) и возможное излечение. У пациентов с впервые диагностированной ММ, подходящих для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), приоритетными становятся схемы индукции, состоящие из 4 активных препаратов (D-VRd, Isa-VRd), с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией. Подобный под-

REVIEWS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120>

Functional Cure as a New Concept of Therapy for Multiple Myeloma

S.V. Semochkin ^{1,2}

¹ PA Gertsen Moscow Oncology Research Institute, branch of the NMRC of Radiology, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

² NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova ul., Moscow, Russian Federation, 117997

ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a genetically complex and clinically heterogeneous disease that has been traditionally considered incurable. In light of new drugs and rising diagnostic potential, more and more attention is being given to a new concept of MM therapy known as “functional cure”. One of its definitions is “the sustaining absence of measurable disease for 5 years or more upon chemotherapy withdrawal with a satisfactory quality of life being maintained”. The present review focuses on the key aspects of MM diagnosis and treatment with the use of the IMWG SLiM-CRAB criteria for identifying asymptomatic patients with high risk for progression within the next 2 years. Special attention is paid to current data for verification of smoldering multiple myeloma (SMM) with a high risk for early transformation to symptomatic MM. This review discusses two treatment strategies for high-risk SMM patients including low-intensity therapy options aimed at prolonging the time to progression and intensified therapy aimed at eradicating minimal residual disease (MRD) and achieving possible cure. For newly diagnosed MM patients who are eligible for autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), the priority options are induction protocols with 4 active drugs (D-VRd and Isa-VRd) with subsequent auto-HSCT and maintenance therapy. This approach yields durable MRD-negative response in many patients — evidence suggesting that they can achieve functional cure in the long term. In auto-HSCT-ineligible patients, the preferred option is combined therapy with anti-CD38 monoclonal antibodies (daratumumab and isatuximab) showing good results in achieving MRD-negativity and better survival rates. Prospects for MM treatment are bound up

ход позволяет достичь устойчивый МОБ-отрицательный ответ у большого числа больных и в долгосрочной перспективе говорить об их функциональном излечении. У пациентов, не подходящих для аутоТГСК, предпочтение отдается комбинированной терапии с использованием моноклональных анти-CD38-антител (даратумаб, изатуксимаб), которые продемонстрировали хорошие результаты с достижением МОБ-негативности и улучшением показателей выживаемости. Дальнейшие перспективы лечения ММ связаны с развитием иммунотерапии (CAR T-клетки, биспецифические антитела), доказавшей высокую эффективность у больных с рефрактерной ММ. Новые методы лечения впервые диагностированной ММ открывают широкие возможности для достижения функционального излечения у значительной части пациентов. Функциональное излечение становится реалистичной целью терапии ММ, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований и разработки персонализированных подходов к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, функциональное излечение, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела.

Получено: 19 февраля 2025 г.

Принято в печать: 22 марта 2025 г.

Для переписки: Сергей Вячеславович Семочкин, д-р мед. наук, профессор, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, Москва, Российская Федерация, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

Для цитирования: Семочкин С.В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2025;18(2):105–20. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120.

with the development of immunotherapy (CAR-T cells and bispecific antibodies) which has proven to be highly effective in refractory MM patients. New treatment methods for newly diagnosed MM open up expanded possibilities of achieving functional cure in a considerable part of patients. Functional cure is becoming a realistic goal of MM therapy, which clearly indicates the need for further studies and the development of personalized treatment approaches.

KEYWORDS: multiple myeloma, functional cure, autologous hematopoietic stem cell transplantation, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies.

Received: February 19, 2025

Accepted: March 22, 2025

For correspondence: Prof. Sergei Vyacheslavovich Semochkin, MD, PhD, 3 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284; e-mail: semochkin_sv@rsmu.ru

For citation: Semochkin S.V. Functional Cure as a New Concept of Therapy for Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2025;18(2):105–20. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-105-120.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — генетически сложное заболевание, характеризующееся высокой степенью клинической и биологической гетерогенности [1]. В отдельных случаях выживаемость больных, рассчитанная от времени диагностики симптоматического заболевания, может варьировать от нескольких месяцев до десятилетий. ММ рассматривается как потенциально некурабельное заболевание, при котором достижение полного излечения, как правило, невозможно. При этом на практике встречаются пациенты, живущие после первичного лечения без рецидивов ММ в течение 10–15 лет. Так, в исследовании GEM2000 испанской группы по изучению ММ терапию в объеме индукции VBMCP/VBAD, одной трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и 2-летней поддерживающей терапии интерфероном и преднизолоном получили 1075 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (вдММ) [2]. Удивительно, но при медиане наблюдения 12 лет в первой ремиссии без какой-либо последующей терапии оставалось 13 % пациентов.

Исследование проводилось в 2000–2004 гг., когда ни один из этих «долгожителей» не получал ни одного современного препарата.

Термин «излечение» вполне применим для целого ряда солидных и гематологических опухолей, особенно диагностированных на ранних стадиях. При этом риск смерти от опухолевых заболеваний наиболее высокий в первые годы после постановки диагноза, а при последующем наблюдении он значительно снижается [3]. В онкологии условно считается, если пациент прожил после окончания терапии заданное пороговое количество лет без рецидива, вероятность дальнейшего близкого к естественному дожития становится вполне реалистичной. Онкологических больных можно считать «излеченными», когда ожидаемая продолжительность жизни станет такой же, как в общей популяции людей соответствующего возраста и пола. Безрецидивный временной интервал после завершения лечения, который можно учитывать как критерий «излечения», отличается при разных новообразованиях. При ранних стадиях солидных опухолей, например рака молочной железы или меланомы кожи, когда реализуется фиксированное по времени лечение, 10-летний безрецидивный период

явно будет соответствовать полному излечению. Несомненно, что в качестве еще одного, уже социального, критерия излечения следует расценивать возвращение онкологических больных к полноценной личной и профессиональной жизни [4].

В случае вдММ, когда пациенты после аутоТГСК будут продолжать поддерживающую терапию до прогрессирования или некандидаты для аутоТГСК будут получать, например, схему DRd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон) также до прогрессирования, определить пороговый временной интервал без терапии как критерий «излечения» оказывается непросто. Условность излечения определяется также очевидной невозможностью устранить этиологический фактор, приведший к возникновению опухоли. В одной из недавних публикаций коллеги из клиники Фрайбургского университета (Германия) предложили консенсусное определение «излечения» применительно к ММ: «*достижение строгого полного ответа, сохраняющегося в течение 5 лет или более вне противомиеломной терапии, без симптомов болезни и с удовлетворительным качеством жизни*» [5].

С одной стороны, устойчивое отсутствие изменяемой болезни является очевидной предпосылкой излечения ММ. Однако есть пациенты, у которых всегда определяется небольшое количество клональных плазматических клеток и минимальная секреция М-протеина как во время лечения, так и после его окончания, но они сохраняют полученный ответ в течение многих лет. Активность заболевания у таких пациентов напоминает моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ) или тлеющую множественную миелому (ТММ) низкого риска, не требующих лечения. Для описания такого поведения опухоли, похожего на МГНЗ или ТММ, после успешной первичной терапии был предложен термин «operational cure», который можно перевести как операционное, действующее или функциональное излечение [6].

Даже во времена «старых» препаратов и отсутствия молекулярной диагностики функциональное излечение могло быть достигнуто, хотя и у очень ограниченного числа пациентов. До появления мелфалана лечение ММ преследовало паллиативную цель, направленную на контроль отдельных симптомов болезни, таких как боль в костях, гиперкальциемия и почечная недостаточность. Единственными методами лечения в то время были лучевая терапия и назначение кортикостероидов, которые обеспечивали временное облегчение, но не влияли на продолжительность жизни. В 1958 г. Н.Н. Блохин с коллегами представили первый опыт применения мелфалана в терапии ММ [7]. В 1960-е годы схема МР (мелфалан, преднизолон) становится стандартом лечения ММ на несколько десятилетий. Впервые были получены ответы на терапию и отмечено улучшение общей выживаемости (ОВ). Внедрение высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей аутоТГСК в 1980-е годы способствовало изменению практики и целей лечения [8]. Выполнение аутоТГСК повышает глубину ответа и пролонгирует выживаемость. В настоящее время аутоТГСК является стандартной частью лечения

ММ у молодых пациентов. Попытки в ряде исследований преодолеть эффективность данной опции с помощью современных схем терапии пока не столь убедительны [9].

Разработка новых лекарственных агентов в 2000-е годы ознаменовала поворотный момент в терапии ММ. С появлением новых препаратов первого поколения (талидомид, бортезомиб) цель лечения ММ сместилась в сторону достижения максимально глубоких ответов и улучшения выживаемости. При этом возможность функционального излечения по-прежнему оставалась труднодостижимой и у весьма скромного числа пациентов удавалось достичь долгосрочную безрецидивную выживаемость [10]. С разработкой новых поколений ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующих средств (леналидомид, помалидомид) и моноклональных анти-CD38-антител (даратумумаб, изатуксимаб) стратегия лечения стала ориентироваться на достижение неопределяемой минимальной остаточной болезни (МОБ). В серии исследований было убедительно показано, что достижение МОБ-отрицательного статуса отражается на улучшении показателей выживаемости [11].

Возможность получения устойчивого МОБ-отрицательного ответа у значимой по объему когорты пациентов с вдММ повышает интерес к концепции функционального излечения. Хотя истинное излечение выглядит скорее казуистическим событием, концепция функционального излечения создает новый ориентир в терапии ММ и становится полем для активных исследований.

Цель настоящего обзора литературы заключалась в том, чтобы представить читателю обновленные данные, касающиеся диагностики и лечения вдММ в свете концепции функционального излечения. Решающее значение приобретает ранняя диагностика и максимально возможная агрессивная терапия первой линии, нацеленная на достижение устойчивого МОБ-отрицательного ответа.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Одним из заметных достижений в диагностике ММ стало введение в практику в 2014 г. критериев IMWG SLiM-CRAB [12]. Для выявления пациентов с активным заболеванием, требующим лечения, традиционно используется акроним CRAB, включающий гиперкальциемия, почечную недостаточность, анемию и поражение костей. Однако эти стандартные критерии не охватывают ММ на ранних стадиях или быстро развивающееся заболевание, что очевидным образом препятствует своевременному началу противоопухолевой терапии. Критерии SLiM-CRAB решают эту проблему путем включения трех дополнительных параметров: 1) наличие клональных плазматических клеток в костном мозге в количестве 60 % и более; 2) соотношение вовлеченных и невовлеченных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в сыворотке ≥ 100 или < 1 ; 3) наличие очагового поражения костного мозга по данным МРТ (табл. 1).

Таблица 1. Обновленные диагностические критерии множественной миеломы IMWG (2014) [12]

Параметр	МГНЗ	ТММ	Активная ММ
М-протеин в сыворотке, г/л	< 30	≥ 30	≥ 1 SLiM-CRAB+ (1) или (2) Критерии CRAB: <ul style="list-style-type: none"> ● гиперкальциемия ● миеломная нефропатия ● анемия ● ≥ 1 очага остеолитизиса на рентгенограммах, КТ или ПЭТ-КТ Биомаркеры злокачественности (SLiM): <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 60 % клональных ПККМ ● соотношение вовлеченных и невовлеченных СЛЦ в сыворотке ≥ 100 ● > 1 очага поражения ≥ 5 мм по данным МРТ (1) Клональные ПККМ ≥ 10 % или (2) Плазмоцитомы, верифицированные биопсией
М-протеин в моче, мг/сут	< 500	≥ 500	
Клональные ПККМ, %	< 10	10–59	
SLiM-CRAB или AL-амилоидоз	Нет	Нет	
Риск прогрессирования в активную ММ	1 % в год	10 % в год (первые 5 лет)	

IMWG — Международная рабочая группа по множественной миеломе; МГНЗ — моноклональная гаммапатия неопределенного значения; ММ — множественная миелома; ПККМ — плазматические клетки костного мозга; СЛЦ — свободные легкие цепи; ТММ — тлеющая множественная миелома.

Обновленные критерии позволяют выявлять пациентов без симптомов, но с высоким риском прогрессирования и облегчают принятие решения по началу лечения на ранних этапах, еще до развития тяжелых осложнений ММ. Предполагается, что раннее начало терапии приближает к цели функционального излечения у определенной части пациентов.

ТЛЕЮЩАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА ВЫСОКОГО РИСКА

Традиционные критерии ТММ подразумевают обнаружение секреции М-протеина в сыворотке (IgG или IgA) ≥ 30 г/л, М-протеина в моче ≥ 500 мг/сут и/или инфильтрации костного мозга клональными плазматическими клетками в пределах 10–59 % при условии несоблюдения критериев SLiM-CRAB для активной ММ [12].

До настоящего времени не предложено доступных молекулярных или морфологических тестов — предвестников скорой трансформации ТММ в симптоматическую ММ. Общепринятая тактика в отношении ТММ заключается в наблюдении и активном мониторинге, позволяющем зафиксировать начало трансформации [13]. Существующие прогностические модели в основном ориентируются на количественные параметры, отражающие опухолевую массу (табл. 2).

Таблица 2. Модели стратификации риска прогрессирования тлеющей множественной миеломы в симптоматическую множественную миелому

Факторы риска	Группы риска	Результаты терапии
РЕТНЕМА, 2007 [14]		
1. ≥ 95 % ПККМ с aberrантным иммунофенотипом*	Низкий (0 баллов) Промежуточный (1 балл) Высокий (2 балла)	5-летняя ВБП: ● низкий риск — 4 % ● промежуточный риск — 46 % ● высокий риск — 72 %
2. Иммунопарез (редукция ≥ 1 невовлеченного иммуноглобулина)		
Маю, 2008 [15]		
1. ПККМ ≥ 10 %	Низкий (0–1 балл) Промежуточный (2 балла) Высокий (3 балла)	5-летняя ВБП: ● низкий риск — 25 % ● промежуточный риск — 51 % ● высокий риск — 76 %
2. М-протеин ≥ 30 г/л		
3. Соотношение по СЛЦ в сыворотке ≤ 0,125 или ≥ 8		
SWOG, 2014 [16]		
1. М-протеин > 30 г/л	Низкий (0 баллов) Промежуточный (1 балл) Высокий (≥ 2 баллов)	Риск прогрессирования за 2 года: ● низкий — 9,7 % ● промежуточный — 26,3 % ● высокий — 47,4 %
2. Вовлеченная СЛЦ в сыворотке > 25 мг/дл		
3. GEP-70 > 0,26		
Маю 20-2-20, 2018 [17]		
1. ПККМ > 20 %	Низкий (0 баллов) Промежуточный (1 балл) Высокий (2–3 балла)	Медиана ВДП: ● низкий риск — 110 мес. ● промежуточный риск — 68 мес. ● высокий риск — 29 мес.
2. М-протеин > 2 г/дл		
3. Соотношение по СЛЦ в сыворотке < 0,05 или > 20		
IMWG, 2020 [18]		
1. Соотношение по СЛЦ в сыворотке: 0–10 (0 баллов), 10–25 (2 балла), 25–40 (3 балла), > 40 (5 баллов)	Низкий (0–4 балла) Низкий промежуточный (5–8 баллов) Промежуточный (9–12 баллов) Высокий (> 12 баллов)	Риск прогрессирования за 2 года: ● низкий риск — 3,8 % ● низкий промежуточный риск — 51,1 % ● промежуточный риск — 26,2 % ● высокий риск — 72,5 %
2. М-протеин (г/л): 0–1,5 (0 баллов), 1,5–3,0 (3 балла), > 3 (4 балла)		
3. ПККМ (%): 0–15 (0 баллов), 15–20 (2 балла), 20–30 (3 балла), 30–40 (5 баллов), > 40 (6 баллов)		
4. FISH: стандартный риск (0 баллов), высокий** риск (2 балла)		

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; GEP-70 — уникальный профиль из 70 генов, предложенный Университетом Арканзаса (США); ВБП — выживаемость без прогрессирования; ВДП — время до прогрессирования; ПККМ — плазматические клетки костного мозга; СЛЦ — свободные легкие цепи.

* Аберрантный иммунофенотип клеток CD38+ определяется по отсутствию либо слабой экспрессии CD19 и/или CD45 либо по гиперэкспрессии CD56.

** Высокий цитогенетический риск (FISH) включает t(4;14), t(14;16), gain 1q и del(13q)–13.

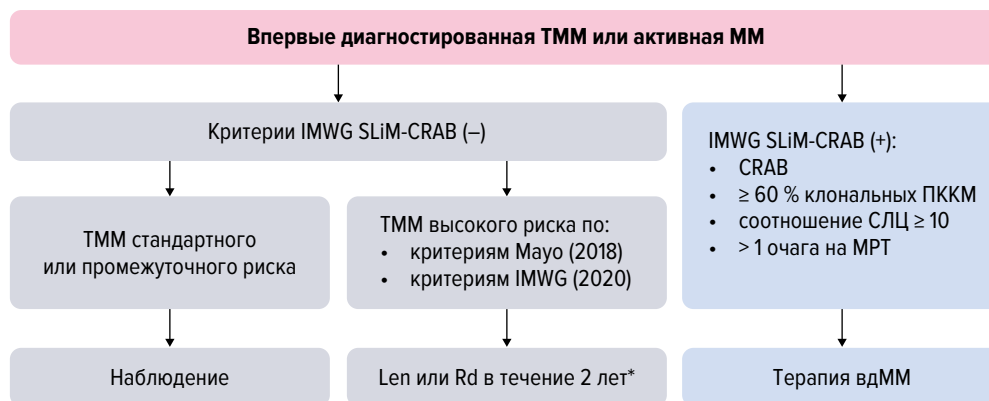


Рис. 1. Текущие подходы к диагностике и выбору терапии при тлеющей множественной миеломе

IMWG — Международная рабочая группа по ММ; вдММ — впервые диагностированная ММ; ММ — множественная миелома; ПККМ — плазматические клетки костного мозга; СЛЦ — свободные легкие цепи; ТММ — тлеющая ММ.

* Терапия ТММ предметно не прописана в Российских клинических рекомендациях по ММ 2024 г. [26].

Fig. 1. Current approaches to diagnosis and decision making in smoldering multiple myeloma

IMWG — The International Myeloma Working Group; вдММ — newly diagnosed MM; ММ — multiple myeloma; ПККМ — bone marrow plasma cells; СЛЦ — free light chains; ТММ — smoldering MM.

* SMM therapy is not addressed in the Russian clinical guidelines on MM, 2024 [26].

Критерии испанской группы PATHEMA (2007), клиники Мейо (2008) и группы SWOG (2014) были разработаны еще до критериев SLiM-CRAB и поэтому отработаны на неактуальной популяции пациентов с ТММ. Упомянуть эти прогностические системы важно, поскольку они лежали в основе почти всех клинических исследований, результаты которых были опубликованы в последние годы, формально уже после принятия критериев SLiM-CRAB.

ТММ прогрессирует примерно у 30 % пациентов с в течение первых 2 лет, у 20 % — в ближайшие 3 года, еще у 20 % — в последующие 5 лет [19]. У остальных 30 % больных ТММ, у которых не наблюдается прогрессирования в течение первых 10 лет, риск трансформации в последующем не превысит 1 % в год. Фактически эти 30 % пациентов страдают МГНЗ, хотя и с большой массой клональных плазматических клеток [20]. Все вышесказанное подчеркивает ограниченность клинических моделей оценки риска и указывает на важность исследования молекулярных механизмов прогрессирования МГНЗ, ТММ и ММ — болезней с различными биологическими характеристиками, а не с произвольными клиническими критериями, отражающими опухолевую нагрузку.

ТЕРАПИЯ ТЛЕЮЩЕЙ МИЕЛОМЫ

У пациентов с ТММ низкого риска по критериям Mayo 20-2-20 или IMWG в качестве стандартного подхода признается наблюдение. Показатели М-протеина, СЛЦ, кальция, креатинина крови и гемограммы необходимо контролировать каждые 3 мес. Интервал может быть сокращен до 6 мес. по истечении первых 5 лет в связи со снижением степени риска трансформации тлеющей ММ в симптоматическую ММ [21]. При обнаружении у пациентов при МРТ на фоне исходной диффузной инфильтрации одиночного или сомнительного очагового поражения костного мозга рекомендуется повторное обследование через

3–6 мес. [22]. При появлении признаков прогрессирования по любому отслеживаемому параметру следует повторно оценивать степень риска трансформации ТММ.

Для пациентов с впервые диагностированной ТММ высокого риска ряд экспертов рекомендуют рассмотреть возможность терапии леналидомидом в монорежиме (R) или в комбинации с дексаметазоном (схема Rd) в течение 2 лет [23, 24]. Комбинировать леналидомид с дексаметазоном или нет, следует решать с учетом возраста пациента, сопутствующих заболеваний и известной переносимости глюкокортикоидов [25]. У больных, которым в последующем может быть выполнена аутоТГСК, следует не позднее чем через 4–6 циклов терапии леналидомидом провести мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [23, 25].

Подходы к диагностике и лечению ТММ представлены на рис. 1.

В клинических исследованиях в настоящее время оцениваются два идеологически отличающихся подхода к терапии ТММ высокого риска [23]. **Первый** предусматривает иммунное сдерживание опухолевого процесса и увеличение времени до начала прогрессирования в симптоматическую ММ с помощью терапии низкой интенсивности. **Второй подход** — это интенсифицированная терапия, направленная на максимальную эрадикацию злокачественного клона плазматических клеток. Вероятность достижения функционального излечения при данных подходах неизвестна.

Наиболее важные клинические исследования, посвященные терапии ТММ, представлены в табл. 3.

Терапия низкой интенсивности при ТММ

Попытки использования в самых первых исследованиях алкилирующих агентов, в частности схемы МР, не показали клинической пользы при ТММ [33].

Первым и весьма важным исследованием низкоинтенсивной терапии был испанский проект

общий ответ достигнут у 58,5 % пациентов из группы длительной терапии, у 53,7 % — промежуточной и у 37,5 % — короткой; полный ответ и выше составил 4,9, 9,8 и 0 % соответственно. Медиана ВВП не достигнута в первой группе и составила 84,4 и 74,1 мес. во 2-й и 3-й группах соответственно. Медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп. Кроме того, важно отметить, что большинство случаев прогрессирования (20 из 22) было установлено на основании критериев SLiM и лишь у 2 пациентов прогрессирование было связано с формированием очагов остеолизиса. Ни у одного пациента не было прогрессирования, обусловленного патологическими переломами, симптоматической гиперкальциемией или миеломной нефропатией.

Общей проблемой исследований ECOG E3A06 и CENTAURUS было то, что в них допускалось включение пациентов, которым диагноз ТММ высокого риска был поставлен более 5 лет назад. Очевидно, что пациенты, у которых не наблюдалось прогрессирования в течение столь длительного периода, не относились к категории высокого риска.

В исследовании III фазы AQUILA на монотерапию даратумумабом и активный мониторинг было рандомизировано в равном соотношении 390 пациентов с ТММ высокого риска [30]. Терапия даратумумабом п/к в фиксированной дозе 1800 мг планировалась на срок 36 мес. Прогрессирование констатировалось в соответствии с критериями SLiM-CRAB, а в качестве первичной контрольной точки была выбрана ВВП. Общий ответ (ОО) в группе даратумумаба составил 63,4 %, включая 8,8 % полных/строгих полных ответов (ПО/сПО) и 21,1 % очень хороших частичных ответов (охЧО). При медиане наблюдения 65,2 мес. риск прогрессирования или летального исхода был на 51 % ниже в группе даратумумаба по сравнению с активным мониторингом (5-летняя ВВП 63,1 vs 40,8 %; ОР 0,49; 95% ДИ 0,36–0,67). В общей сложности умерло 7,7 % пациентов в группе даратумумаба и 13,3 % — в группе активного мониторинга (5-летняя ОВ 93,0 vs 86,9 %; ОР 0,52; 95% ДИ 0,27–0,98). Самым частым вариантом нежелательных явлений III–IV степени тяжести была артериальная гипертензия (5,7 и 4,6 % наблюдений соответственно). Ранее запланированного срока в результате нежелательных явлений терапию даратумумабом прекратили 5,7 % больных.

При наборе пациентов в исследование AQUILA соблюдался ряд важных условий, которые не учитывались в более ранних работах. Анамнез ТММ не должен был превышать 5 лет. У всех пациентов диагностировано не менее 10 % клональных плазматических клеток в костном мозге (ПККМ). Кроме того, требовалось выполнение любого дополнительного критерия, включая концентрацию М-протеина в сыворотке ≥ 30 г/л, IgA-тип парапротеина, иммунопарез с редукцией двух невовлеченных изотипов иммуноглобулинов, соотношение СЛЦ ≥ 8 или < 100 и/или пограничное количество ПККМ в пределах > 50 и < 60 %. При ретроспективном анализе 20 % пациентов этого исследования были отнесены к категории низкого риска по Mayo 20-2-20, 39 % — промежуточного и 41 % — высокого. При этом статистически значимое улучшение ВВП отмечалось только у пациентов с высоким риском (ОР 0,36; 95% ДИ 0,23–0,58), что

позволяет рассматривать эту категорию больных в качестве целевой для подобной терапии.

Терапия повышенной интенсивности при ТММ

В исследованиях ASCENT и GEM-CESAR изучались опции интенсивной терапии ТММ высокого риска, ориентированные на достижение МОБ-отрицательного ответа [31, 32].

В исследовании II фазы GEM-CESAR было включено 90 пациентов с ТММ высокого риска, оцененной по критериям Mayo 2008 и/или испанской группы PETHEMA [32]. Больным проводили 6 циклов KRd (карфилзомиб 36 мг/м² 2 раза в неделю в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном), 1 аутоТГСК, 2 цикла консолидации KRd и поддерживающую терапию Rd до 2 лет общей продолжительности лечения. Полностью получили терапию 78 % больных. ОО по завершении поддерживающей терапии составил 95 %, включая 64 % ПО и сПО. После аутоТГСК у 43 % больных достигнут МОБ-отрицательный (10^{-6}) ответ. Устойчивый МОБ-отрицательный (10^{-6}) ответ через 4 года после аутоТГСК сохранялся у 23 % пациентов. При медиане наблюдения 65,8 мес. 94 % больных оставались без признаков ММ, требующей начала лечения.

В другое исследование II фазы ASCENT было включено 87 пациентов с ТММ высокого риска [32]. Больным проводили 6 индукционных циклов терапии K-DRd (карфилзомиб 36 мг/м² 2 раза в неделю в комбинации с даратумумабом, леналидомидом и дексаметазоном), 6 циклов консолидации K-DRd с уменьшением частоты введения даратумумаба и снижением дозы дексаметазона, поддерживающую терапию DR длительностью 12 мес. Первичной конечной точкой исследования была частота достижения сПО при завершении поддерживающей терапии. При медиане наблюдения 26 мес. на активном лечении оставался 31 % больных. ОО составил 97 %, включая 38 % сПО и 92 % \geq охЧО. МОБ-негативность (10^{-5}) достигнута у 84 % пациентов. Медиана ВВП не достигнута, а 3-летняя ВВП составила 90 %. Три случая прогрессирования были биохимическими, и у 1 пациента диагностирован плазмоклеточный лейкоз. Гематологическая токсичность III степени и выше зарегистрирована у 18 % пациентов, негематологическая — у 61 %.

Остеомодифицирующая терапия при ТММ

Роль бисфосфонатов в профилактике костных событий при ТММ до конца неясна, но пропустить этот вопрос было бы неправильно. Доступные исследования были выполнены достаточно давно и носят уже скорее исторический характер. Так, в одном рандомизированном исследовании ($n = 177$) отмечалось снижение частоты скелетных осложнений при назначении памидроната (1 раз в месяц в течение 1 года) по сравнению с наблюдением (39 vs 73 %; $p = 0,009$). Однако улучшения ВДП или ОВ не установлено [34]. В другом рандомизированном исследовании III фазы ($n = 198$) тоже продемонстрировано снижение частоты скелетных осложнений при применении золедроновой кислоты (1 раз в месяц в течение 1 года) до 56 vs 78 % при наблюдении ($p = 0,041$). При этом также не было преимуществ по ВДП и риску летального исхода

от ММ [35]. Некоторые эксперты рекомендуют назначение бисфосфонатов в режиме терапии остеопороза у больных ТММ с признаками остеопении [21, 36].

Резюме

Подводя итог, можно сделать вывод, что при ТММ монотерапия леналидомидом или даратумумабом явно не относится к тем опциям, которые способны привести к полной эрадикации всего пула миеломных клеток. Скорее всего функциональное излечение при таком подходе будет недостижимой целью. Интенсивная терапия современными триплетами или квадриплетами (K-DRd, KRd, DRd и др.) с выполнением аутоТГСК обеспечивает необычайно высокую частоту ПО и МОБ-отрицательных ответов. К сожалению, пока нет доступных данных по срокам наблюдения в 10–15 лет, однако очевидно, что пациенты, сохраняющие МОБ-негативность в течение столь длительного срока, имеют все шансы на излечение.

Одним из наиболее сложных вопросов остается необходимость достоверной идентификации пациентов с ТММ высокого риска, которым действительно требуется лечение. Очевидно, что пациенты с ТММ, по биологическим характеристикам напоминающей МГНЗ, не должны лечиться по достаточно токсичным программам для симптоматической ММ. Так, пациенты, получающие бортезомиб, могут столкнуться с долгосрочной нейропатией, не поддающейся коррекции [37]. Применение иммуномодулирующих препаратов ассоциируется с появлением усталости, диареи, тромбозами и вторыми злокачественными опухолями [38]. Длительное лечение моноклональными антителами (МКА) анти-CD38 несет риск инфекционных осложнений, сопряжено с развитием усталости, артериальной гипертензии и артралгий [29]. Существенная финансовая нагрузка и эмоциональный стресс также нельзя сбрасывать со счетов при обсуждении начала противоопухолевой терапии у пациентов без симптомов.

Помимо сказанного выше, ни одно из приведенных исследований не дает полноценного ответа на вопрос, как повлияет терапия ТММ в случае прогрессирования на последующее лечение симптоматической ММ. Не будет ли лечение ТММ способным приводить к селекции резистентных клонов и ухудшению результатов терапии первой линии ММ? Ответ на данный вопрос могут дать данные по ВВП2, которую принято рассчитывать от даты рандомизации до даты прогрессирования или летального исхода во время следующей линии терапии. Расчет ВВП2 представлен только в исследовании AQUILA (даратумумаб vs активное наблюдение) [30]. Самой часто реализуемой после прогрессирования ТММ программой первой линии терапии ММ была схема VRd (30 и 28 % наблюдений соответственно) и комбинации с использованием анти-CD38 МКА (25 и 33 % соответственно). Расчетная величина 6-летней ВВП2 составила 86 % у пациентов из группы даратумумаба и 78 % — из группы активного наблюдения (ОР 0,58; 95% ДИ 0,35–0,96). Сведений по ВВП2 в других исследованиях нет. В целом следует признать, что текущих данных пока явно недостаточно для принятия какой-либо конкретной позиции в отношении

терапии ТММ. Требуются большие сроки наблюдения и новые клинические исследования. Возможно, что индукция с применением 3- и 4-компонентных схем с последующей аутоТГСК и поддерживающей терапией у тщательно отобранных пациентов с ТММ высокого риска приведет к функциональному или даже полному излечению в значительном числе наблюдений.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Вопросы стадирования и стратификации на группы риска

Важным аспектом концепции функционального излечения ММ является точное определение стартового прогноза при реализации стандартных протоколов лечения. Следует отметить, что персонализированные подходы к терапии ММ пока еще нельзя считать успешными. Так, исследователи из института онкологии им. Густава Русси (Франция) в рамках проекта ММ-EP1 выполнили исследование 29 таргетных генов у 103 пациентов с рецидивами и рефрактерной множественной миеломой (р/р ММ) и на основании данного анализа подбирали соответствующую терапию [39]. 17 пациентов получали терапию на основе персонализированного подхода, включая применение ингибиторов BRAF (вемурафениб или дабрафениб, $n = 6$), BCL-2 (венетоклакс, $n = 9$) или FGFR3 (эрдафитиниб, $n = 2$). Для остальных 86 пациентов не удалось подобрать таргетное лечение, и они составили контрольную группу. ОО в группе персонализированной терапии достиг 65 vs 58 % в группе стандартной терапии ($p = 0,053$). Медиана ВВП составила 9 и 6 мес. (ОР 0,96; $p = 0,88$), ОВ — 26 и 28 мес. (ОР 0,98; $p = 0,98$) соответственно.

Достоверная оценка прогноза требует анализа множества исходных факторов. Как и при других онкологических заболеваниях, на выживаемость при ММ влияют возраст, соматическое состояние пациента, сопутствующие заболевания, опухолевая нагрузка (стадия), характер выявленных цитогенетических aberrаций и ответ на противомиеломную терапию.

Актуальные системы стадирования и определения риска ММ представлены в табл. 4.

В соответствии с Международной системой стадирования (ISS) опухолевая нагрузка при ММ традиционно оценивается по таким косвенным показателям, как концентрация $\beta 2$ -микроглобулина и альбумина в сыворотке [40]. В 2015 г. IMWG представила обновленную классификацию R-ISS, добавив к оценке по ISS активность лактатдегидрогеназы и три aberrации высокого цитогенетического риска, включая $t(4;14)$, $t(14;16)$ и $del(17p)$ [41]. Существенным недостатком R-ISS оказалась слишком большая (62 % больных) и гетерогенная по прогнозу II стадия [42]. Этот недостаток удалось исправить в системе R2-ISS, которая достаточно сбалансированно делит популяцию на 4 прогностические группы пациентов [43].

ММ характеризуется выраженной геномной нестабильностью. С помощью FISH-анализа первичные хромосомные изменения выявляются у 90 % пациентов с вдММ [44]. По мере прогрессирования заболевания

Таблица 4. Системы клинического стадирования и стратификации пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой на группы риска

Стадия	ISS [40]	R-ISS [41]	R2-ISS [42]
I	Все выполняется: ● $\beta 2$ -МГ сыворотки < 3,5 мг/л ● альбумин сыворотки ≥ 35 г/л	Все выполняется: ● ISS I ● стандартный цитогенетический риск (FISH) ● ЛДГ сыворотки \leq ВГН	Низкий риск (0 баллов): ● ISS I ● ЛДГ сыворотки \leq ВГН ● не обнаружены del(17p), t(4;14) и +1q21
II	Не соответствует стадиям I и III	Не соответствует стадиям I и III	Низкий промежуточный риск (0,5–1,0 балл): ● ISS II или ЛДГ сыворотки > ВГН ● обнаружены del(17p), или t(4;14), или +1q21
III	$\beta 2$ -МГ сыворотки $\geq 5,5$ мг/л	ISS III+: ● высокий цитогенетический риск (FISH) и/или ● ЛДГ сыворотки \leq ВГН	Высокий промежуточный риск (1,5–2,5 балла): ● любые комбинации неблагоприятных признаков, дающие требуемое количество баллов*
IV	Неприменимо	Неприменимо	Высокий риск (3–5 баллов): ● любые комбинации неблагоприятных признаков, дающие требуемое количество баллов*

$\beta 2$ -МГ — $\beta 2$ -микроглобулин; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; ISS — Международная система стадирования; R-ISS — обновленная ISS; R2-ISS — 2-й пересмотр ISS; ВГН — верхняя граница нормы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

* В системе R2-ISS факторам риска присваивается определенное количество баллов: ISS II — 1; ISS III — 1,5; del(17p) — 1; t(4;14) — 1; +1q21 — 0,5; ЛДГ > ВГН — 1.

происходит накопление вторичных генетических дефектов, которые обеспечивают преимущество отдельных популяций опухолевых клеток в условиях активного противоопухолевого воздействия [45]. Как первичные, так и вторичные цитогенетические нарушения влияют на прогноз ММ и ответ на лечение. В связи с этим они включены в схемы стратификации рисков ММ, однако их значимость может оцениваться по-разному отдельными исследовательскими группами (табл. 5) [9, 44].

В соответствии с системой стратификации и риск-адаптированной терапии миеломы клиники Мейо (mSMART) к ВЦР относят t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p) и +1q21 [9]. В 2022 г. были опубликованы обновленные системы оценки R2-ISS и MASS (Mayo Additive Staging System), в которых определенным хромосомным аномалиям и лабораторным параметрам присваиваются баллы для определения категории риска [43, 46]. Во 2-й ревизии классификации ISS (R2-ISS) ввиду редкости и неоднозначности прогноза была исключена t(14;16) и дополнительно введена +1q21 как, напротив, самая частая вторичная поломка, характеризующая неблагоприятный прогноз [43].

Текущие рекомендации по терапии ММ не предусматривают персонализированной терапии в случае выявления конкретных хромосомных поломок [24, 26]. При этом в ряде исследований было показано преимущество отдельных видов терапии при некоторых хромосомных aberrациях. Так, в исследовании III фазы NOVON-65/GMMG-HD4 продемонстрировано преимущество терапии на основе бортезомиба (PAD, аутоТГСК, поддерживающая терапия бортезомибом) по сравнению с таковой на основе талидомида (VAD, аутоТГСК, поддерживающая терапия талидомидом) у пациентов с вдММ с del(17p) [48]. Терапия по схемам на основе изатуксимаба (Isa-Kd, Isa-Pd) показала преимущество у пациентов с р/р ММ с +1q21 [49, 50]. Представленные данные отражают определенные ограничения текущих моделей стратификации риска ММ в условиях быстро

Таблица 5. Характеристика категорий цитогенетического риска в прогностических системах множественной миеломы

Система определения рисков	Частота, % [44]	IMWG [47]	R-ISS [41]	R2-ISS, баллы [43]	mSMART 3.0 [9]	MASS, баллы [46]
Первичные цитогенетические нарушения						
t(4;14)	15	ВЦР	ВЦР	1	ВЦР	1
t(11;14)	15–20	--	--	--	СЦР	--
t(14;16)	2–5	--	ВЦР	--	ВЦР	1
t(6;14)	1–2	--	--	--	СЦР	--
t(14;20)	1	--	--	--	ВЦР	1
Трисомии	50–60	--	--	--	СЦР	--
Вторичные цитогенетические нарушения						
gain/amp 1q	35–40	--	--	0,5	ВЦР	1
del(17p)	10	ВЦР	ВЦР	1	ВЦР	1

IMWG — Международная рабочая группа по множественной миеломе; MASS — дополнительная система стадирования клиники Мейо; mSMART — система стратификации и риск-адаптированной терапии миеломы клиники Мейо; ISS — Международная система стадирования; R-ISS — обновленная ISS; R2-ISS — 2-й пересмотр ISS; ВЦР — высокий цитогенетический риск; СЦР — стандартный цитогенетический риск; «--» — конкретная aberrация в выбранной системе не учитывается.

меняющейся терапии. Можно предположить, что максимальные шансы на функциональное излечение имеют пациенты с ранними стадиями болезни и без цитогенетических aberrаций высокого риска [5].

Лечение впервые диагностированной множественной миеломы у кандидатов для аутоТГСК

Всем пациентам моложе 65–70 лет с вдММ, которых рассматривают в качестве кандидатов для аутоТГСК, до процедуры мобилизации и сбора ГСК проводят 3–4 цикла индукционной терапии для максимально возможного уменьшения опухолевой массы, нормализации состояния и купирования симптомов. У пациентов, получивших более 4–6 циклов терапии с включением леналидомида, для мобилизации ГСК

Таблица 6. Результаты терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, кандидатов для аутоТГСК

Параметр	IFM 2009 [54, 55]	DETERMINATION [56]	GMMG-HD7 [57, 58]	PERSEUS [59, 60]
Рандомизация	VRd/аутоТГСК vs VRd (n = 700)	VRd/аутоТГСК vs VRd (n = 660)	Isa-VRd/аутоТГСК vs VRd/аутоТГСК (n = 662)	D-VRd/аутоТГСК vs VRd/аутоТГСК (n = 706)
Общий ответ, %	98 vs 97 (p > 0,05)	97,5 vs 95,0 (p = 0,55)	90 vs 84 (p = 0,049)	96,6 vs 93,8 (p > 0,05)
ПО/сПО, %	59 vs 48 (p = 0,006)	46,8 vs 42,0 (p = 0,99)	43,5 vs 34,0 (p = 0,013)	87,9 vs 70,1 (p < 0,0001)
МОБ-отрицательный (10 ⁻⁵) ответ, %	МОБ (10 ⁻⁴) 79 vs 65 (p < 0,001)	Не оценен	66,2 vs 47,7 (p < 0,0001)	75,2 vs 47,5 (p < 0,0001)
Медиана ВБП, мес.	47,3 vs 35,0 (p < 0,001)	67,5 vs 46,2 (p < 0,001)	4-летняя ВБП 75 vs 69 % (p = 0,0184)	4-летняя ВБП 84,3 vs 67,7 % (p < 0,0001)
ОВ, %	8-летняя: 62,2 vs 60,2 (p = 0,81)	5-летняя: 80,7 vs 79,2 (p > 0,99)	Короткие сроки наблюдения	Короткие сроки наблюдения
Медиана наблюдения, мес.	93,0	76,0	48,0	47,5

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость; ПО — полный ответ; сПО — строгий ПО.

может потребоваться применение плериксафора [51]. АутоТГСК может быть выполнена сразу после успешного сбора ГСК, либо перед трансплантацией проводится еще несколько индукционных циклов терапии с целью углубить ответ. В некоторых ситуациях аутоТГСК откладывают до первого рецидива. Чтобы уменьшить токсичность в индукционных режимах, нерационально назначать дексаметазон в дозах, превышающих 40 мг в неделю [52]. Введение бортезомиба п/к 1 раз в неделю существенно снижает риск неврологической токсичности [53]. Результаты некоторых рандомизированных исследований III фазы, посвященных обсуждаемому вопросу, представлены в табл. 6.

АутоТГСК во всех исследованиях неизменно сопровождается улучшением ВБП, однако выигрыша по ОВ не получается. Исправляет разницу в ОВ высокая эффективность схем второй линии и реализация отсроченной трансплантации в первом рецидиве. Так, в исследовании Intergroupe Francophone du Myelome (IFM 2009) было рандомизировано 700 пациентов на терапию в объеме 3 циклов индукции RVd, 1 аутоТГСК, 2 циклов консолидации RVd vs 5 циклов RVd без трансплантации [54]. В обеих группах проводились мобилизация и сбор ГСК. Все пациенты получали поддерживающую терапию леналидомидом в течение 12 мес. В ходе терапии первого рецидива аутоТГСК выполнена у 76,7 % пациентов без предшествующей трансплантации и у 22,6 % — с аутоТГСК в первой линии [55]. В итоге показатель 8-летней ОВ между группами рандомизации не различался (62 vs 60 %; p = 0,81). Сходная динамика отмечалась в американском исследовании III фазы DETERMINATION [56]. Дизайн исследования не отличался от IFM 2009, за исключением поддерживающей терапии леналидомидом, которая проводилась не в течение фиксированного отрезка времени, а до рецидива или прогрессирования. Точно так же в результате выполнения аутоТГСК в первой линии получено преимущество по ВБП (медиана 67,5 vs 46,2 мес.; p < 0,001), но не было никаких различий по ОВ (p > 0,99). Исходя из приведенных данных, оправдано рассматривать проведение отложенной аутоТГСК, по крайней мере у

пациентов с ММ стандартного риска, если трансплантацию нельзя выполнить сразу по каким-то личным или логистическим причинам.

Включение анти-CD38 МКА в схемы терапии первой линии существенно увеличивает частоту МОБ-отрицательных ответов до и после аутоТГСК. Так, в 2024 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы PERSEUS, показавшие преимущество схемы D-VRd в сравнении с VRd (см. табл. 6) [59, 60]. В общей сложности было рандомизировано 706 пациентов с вдММ на терапию в объеме 4 циклов индукции D-VRd или VRd, 1 аутоТГСК, 2 цикла консолидации, аналогичных индукции, и поддерживающую терапию. В группе D-VRd поддерживающую терапию проводили даратумумабом и леналидомидом (DR). Через 2 года у пациентов с устойчивым МОБ-отрицательным ПО длительностью 12 мес. и более отменяли даратумумаб и продолжали лечение леналидомидом до прогрессирования. В группе VRd больные получали только леналидомид и тоже до прогрессирования. МОБ-отрицательный (10⁻⁵) ответ в группе D-VRd составил 75,2 vs 47,5 % в группе RVd (p < 0,0001), МОБ-отрицательный (10⁻⁶) ответ — 65,1 vs 32,2 % (p < 0,0001), устойчивый МОБ-отрицательный ответ (10⁻⁵; ≥ 12 мес.) — 64,8 vs 29,7 % (p < 0,0001) соответственно.

В схожем по дизайну исследовании III фазы GMMG-HD7 выполнено сравнение с другим анти-CD38 МКА — изатуксимабом [57, 58]. Дизайн исследования предусматривал две последовательные рандомизации. Вначале сравнивали 2 схемы индукции Isa-VRd и VRd, а затем (уже после аутоТГСК) следовала вторая рандомизация на поддерживающую терапию Isa-R или только леналидомидом. При терапии Isa-VRd по сравнению с VRd получено неоспоримое преимущество по частоте достижения МОБ-негативности и показателям ВБП (см. табл. 6).

Помимо описанных выше, существуют другие схемы, которые могут оказаться приоритетными в особых клинических ситуациях. У больных с экстрамедулярными опухолями могут быть полезны схемы, содержащие антрациклины, например PAD (бортезомиб, доксорубицин, дексаметазон) или VD-PACE



Рис. 2. Подходы к лечению пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, рассматриваемых в качестве кандидатов для аутоТГСК

аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ММ — множественная миелома; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

* Данные схемы не включены в Российские клинические рекомендации по ММ 2024 г. [26].

Fig. 2. Treatment approaches for auto-HSCT-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ГСК — hematopoietic stem cells; ММ — multiple myeloma; МОБ — minimal residual disease.

* These protocols are not addressed in the Russian clinical guidelines on MM, 2024 [26].

(бортезомиб, дексаметазон, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид и этопозид) [48, 61]. В случае острого почечного повреждения применение леналидомида несет риски избыточной токсичности, поэтому более оправданы лекарственные комбинации на основе бортезомиба, например схема даратумумаб + VCD [62, 63]. В отношении этих схем нет четких данных из рандомизированных контролируемых исследований по долгосрочным результатам, но иногда они могут быть крайне полезными.

Резюме

Примерный алгоритм выбора терапии у пациентов с вдММ, рассматриваемых в качестве кандидатов для аутоТГСК, представлен на рис. 2.

Текущие рекомендации NCCN (v1.2025) предлагают рассматривать квадриплет D-VRd в качестве приоритетного для пациентов, которым планируется выполнение аутоТГСК [24]. Высокая частота устойчивого МОБ-отрицательного ответа в результате проведения подобной терапии позволяет надеяться на значительную долю пациентов, у которых возможно функциональное излечение, по сравнению с условным историческим контролем. По всей видимости, шансы на функциональное излечение имеют лишь пациенты из группы стандартного риска. Длительные сроки наблюдения потребуются для того, чтобы ответить на вопрос, какова должна быть продолжительность устойчивого МОБ-отрицательного ответа, чтобы ее можно было экстраполировать на вероятность функционального излечения.

Роль тандемной (двойной) аутоТГСК по-прежнему неясна. Улучшение показателей ОВ было продемонстрировано лишь в самых ранних исследованиях [64, 65]. В более поздних рандомизированных исследова-

ниях, выполненных в условиях современной терапии, при реализации тандемной аутоТГСК не отмечено никакого преимущества у пациентов с ММ как стандартного, так и высокого риска [66, 67]. По мнению ряда экспертов, рутинная тандемная аутоТГСК нецелесообразна вне рамок клинических исследований [9].

Лечение впервые диагностированной множественной миеломы у не кандидатов для аутоТГСК

Критерии невыполнимости аутоТГСК не являются абсолютными. Обычно под таковыми понимают возраст старше 65–70 лет, высокий индекс коморбидности, снижение когнитивных способностей и плохое физическое состояние. Проведение аутоТГСК у пожилых и ослабленных пациентов сопряжено с риском неоправданной токсичности и ранней летальности.

Результаты актуальных клинических исследований III фазы по лечению пациентов с вдММ, не подходящих для аутоТГСК, представлены в табл. 7.

Включение анти-CD38 МКА (даратумумаб, изатуксимаб) в схемы первой линии терапии вдММ существенно улучшило результаты лечения пожилых пациентов. В рандомизированном исследовании III фазы ALCYONE при медиане наблюдения 74,7 мес. при терапии D-VMP 42,6 % пациентов достигли ПО или сПО, МОБ-отрицательного (10^{-5}) ответа — 28,3 vs 24,4 и 7,0 % при терапии VMP соответственно [69, 70]. Достижение более глубоко ответа обеспечивало лучшие показатели ВВП и ОВ у больных, получавших даратумумаб. Несомненным преимуществом данной программы является то, что пациенты проходят не более 9 циклов интенсивной терапии D-VMP, а далее получают поддерживающую терапию даратумумабом в режиме 1 введение каждые 4 нед.

Таблица 7. Результаты терапии в рандомизированных клинических исследованиях III фазы у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не кандидатов для аутоТГСК

Параметр	SWOG S0777 [68]	ALCYONE [69, 70]	MAIA [71, 72]	IMROZ [73]	CEPHEUS [74]
Рандомизация	VRd vs Rd (n = 264)*	D-VMP vs VMP (n = 706)	DRd vs Rd (n = 952)	Isa-VRd vs VRd (n = 446)	D-VRd/D-Rd vs VRd/Rd (n = 395)
Общий ответ, %	90,2 vs 78,8	90,9 vs 73,9 (p < 0,001)	92,9 vs 81,3 (p < 0,001)	91,3 vs 92,3 (p > 0,05)	97,0 vs 92,5 (p < 0,0001)
ПО/сПО, %	24,2 vs 12,1	42,6 vs 24,4 (p < 0,001)	47,6 vs 24,9 (p < 0,001)	74,7 vs 64,1 (p = 0,01)	81,2 vs 61,6 (p < 0,0001)
МОБ-отрицательный (10 ⁻⁵) ответ, %	Не оценен	28,3 vs 7,0 (p < 0,0001)	32,1 vs 11,1 (p < 0,0001)	55,5 vs 40,9 (p = 0,003)	60,9 vs 39,4 (p < 0,0001)
Медиана ВБП, мес.	41 vs 29 (p = 0,003)	36,4 vs 19,3 (p < 0,0001)	61,9 vs 34,4 (p < 0,0001)	НД vs 54,3 (p < 0,0001)	НД vs 52,6 (p = 0,0005)
Медиана ОВ, мес.	НД vs 69 (p = 0,0114)	82,7 vs 53,6 (p < 0,0001)	90,3 vs 64,1 (p < 0,0001)	5-летняя ОВ 72,3 vs 66,3 %	ОР 0,85; 95% ДИ 0,58–1,24
Медиана наблюдения, мес.	84,0	74,7	89,3	59,7	58,7

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; НД — не достигнуто; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПО — полный ответ; сПО — строгий ПО.

* В исследовании SWOG 0777 было 69 % пациентов, подходящих для аутоТГСК.

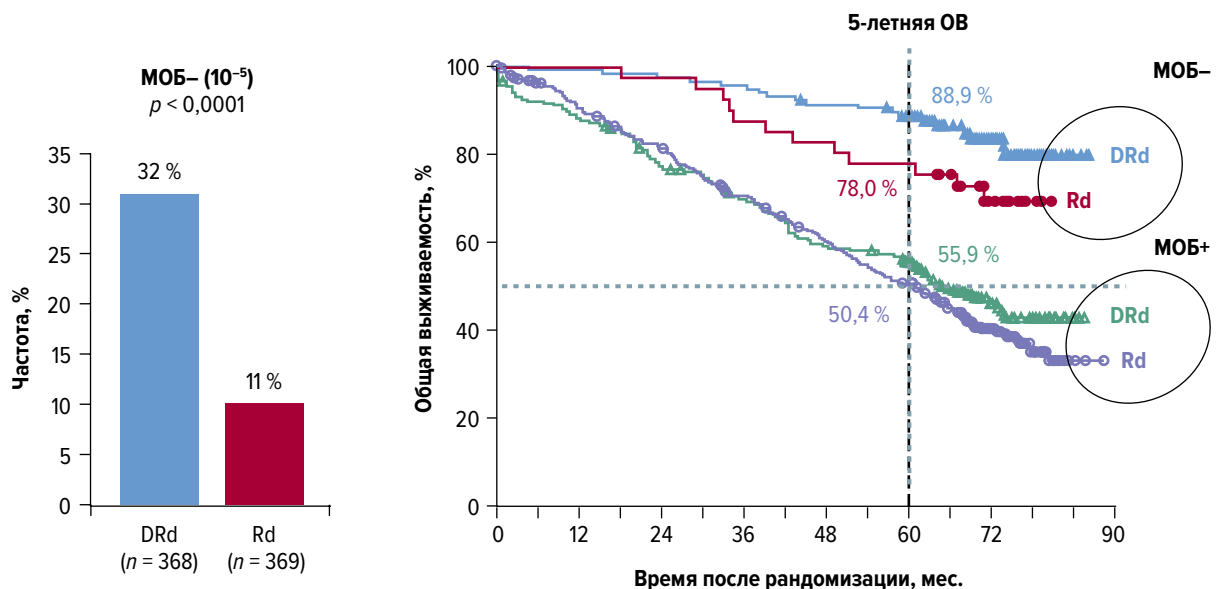


Рис. 3. Частота достижения МОБ-отрицательного (10⁻⁵) ответа и общая выживаемость по группам рандомизации в зависимости от статуса МОБ в исследовании III фазы MAIA (DRd vs Rd) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не подходящих для аутоТГСК (цит. по [72])

МОБ — минимальная остаточная болезнь; ОВ — общая выживаемость.

Fig. 3. The rate of MRD-negative (10⁻⁵) response and overall survival by randomization groups depending on MRD status in the phase 3 MAIA trial (DRd vs Rd) in auto-HSCT-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (quoted from [72])

МОБ — minimal residual disease; ОВ — overall survival.

В другом проспективном сравнительном исследовании III фазы MAIA (DRd vs Rd) при медиане наблюдения 89,3 мес. медиана ВБП составила 61,9 vs 34,4 мес. (p < 0,0001), медиана ОВ — 90,3 vs 64,1 мес. (p < 0,0001) для 2 групп рандомизации соответственно [71, 72]. Улучшение ОВ отмечалось у всех пациентов, достигших МОБ-отрицательного статуса, при этом частота достижения МОБ-негативности была в 3 раза выше в группе DRd, чем в группе Rd (рис. 3).

Альтернативой для D-VMP и DRd остается триплет VRd, который также показал преимущество по сравнению с Rd в исследовании III фазы SWOG S0777 [68]. Применение схемы VRd позволяет рассчитывать на получение ПО/сПО у 24,2 % пациентов с медианой ВБП 41 мес. Однако следует сделать важную оговорку

в отношении того, что, хотя в этом исследовании пациенты не получали аутоТГСК, почти 70 % из них рассматривались как пригодные для выполнения трансплантации и смогли получить ее в процессе терапии первого рецидива. В большинстве случаев больным проводят 8–12 циклов VRd с последующей поддерживающей терапией одним леналидомидом. Напротив, при реализации схемы DRd требуется применение всех 3 препаратов максимально долго вплоть до прогрессирования, что делает этот режим более финансово затратным в долгосрочной перспективе. У больных старческого возраста не следует забывать про необходимость ограничения исходных доз противоопухолевых препаратов для предупреждения неоправданной токсичности.

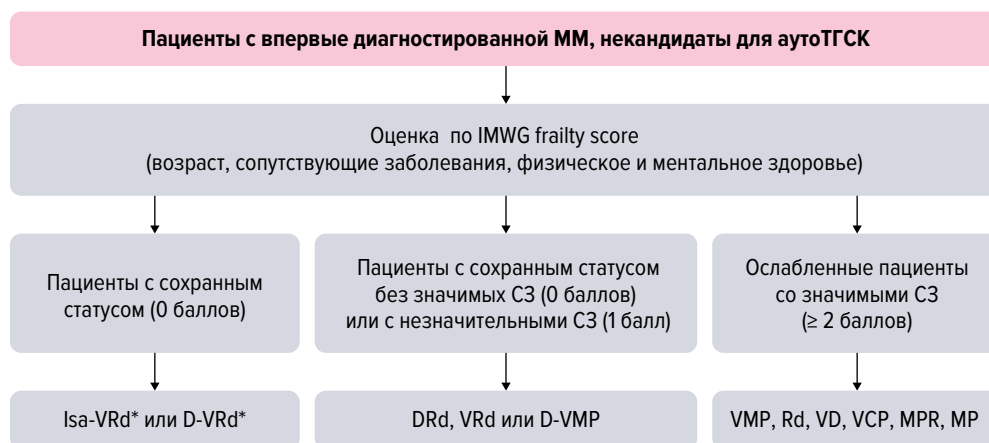


Рис. 4. Подходы к лечению пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не подходящих для аутоТГСК. IMWG frailty score (индекс «хрупкости») — Международная гериатрическая шкала оценки пациентов с ММ [75]; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ММ — множественная миелома; С3 — сопутствующие заболевания. * Данные схемы не включены в Российские клинические рекомендации по ММ 2024 г. [26].

Fig. 4. Treatment approaches for auto-HSCT-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. IMWG frailty score — International geriatric assessment score for MM patients [75]; аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ММ — multiple myeloma; С3 — comorbidities. * These protocols are not addressed in the Russian clinical guidelines on MM, 2024 [26].

В 2024 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования IMROZ (Isa-VRd vs VRd) у пациентов с вдММ моложе 80 лет, не подходящих для аутоТГСК [73]. Терапию бортезомибом проводили в обеих группах в течение первых 24 нед. В представленном исследовании частота достижения МОБ-отрицательных (10^{-5}) ответов составила 55,5 vs 40,9 % ($p = 0,003$) в 2 группах рандомизации соответственно. При медиане наблюдения 59,7 мес. медиана ВВП в группе терапии с изатуксимабом не была достигнута vs 54,3 мес. ($p < 0,0001$) в группе контроля. Медианы ОВ не определены ни в одной из групп сравнения.

Почти одновременно в начале 2025 г. были опубликованы результаты сходного по дизайну исследования III фазы CEPHEUS с даратумумабом (D-VRd vs VRd) [74]. В этом протоколе больные получали 8 циклов D-VRd или VRd с последующим переводом на длительную терапию DRd или Rd до прогрессирования. МОБ-отрицательный (10^{-5}) ответ получен у 60,9 и 39,4 % пациентов соответственно ($p < 0,0001$). При медиане наблюдения 58,7 мес. в группе D-VRd медиана ВВП не была достигнута vs 52,6 мес. в группе VRd ($p = 0,0005$). Окончательных данных по ОВ нет. Важно отметить, что 21,6 % всех летальных исходов в этом исследовании были связаны с COVID-19 в 2020–2021 гг. (в период, когда вакцинация не была широко доступна).

Представленные данные свидетельствуют, что показатели достижения МОБ-отрицательного ответа и ВВП при терапии квадриплетами Isa-VRd или D-VRd намного лучше, чем при применении триплета VRd. Несомненно, что токсичность новых режимов выше и для назначения подобных схем требуется отбор пациентов старше 65–70 лет с приемлемым физическим статусом. Возможный алгоритм выбора терапии у пациентов с вдММ, не подходящих для аутоТГСК, в соответствии с одобренными в мировой практике

лекарственными комбинациями и Российскими клиническими рекомендациями представлен на рис. 4.

Результаты клинических исследований триплетов (MAIA, ALCYONE) и квадриплетов (IMROZ, CEPHEUS), построенных на основе анти-CD38 МКА (даратумумаб, изатуксимаб), у пациентов с вдММ, не подходящих для аутоТГСК, продемонстрировали беспрецедентные результаты достижения МОБ-негативности и увеличения ВВП. При более длительных сроках наблюдения можно будет понять, как много пациентов, включенных в эти исследования, смогли достичь долгосрочного устойчивого ответа и, возможно, функционального излечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Недавние достижения иммунотерапии злокачественных опухолей, включая создание узконаправленных CAR Т-клеток и биспецифических антител, становятся многообещающей альтернативой привычным лекарственным препаратам и ТГСК. Можно утверждать, что это революция в лечении ММ и других гематологических опухолей. Уже в самых первых исследованиях у пациентов с р/р ММ, устойчивых к трем классам ведущих противомиеломных агентов (иммуномодуляторам, ингибиторам протеасом и анти-CD38 МКА), были получены глубокие и продолжительные ответы [76]. От лечения пациентов с р/р ММ, получающих огромное количество опций и препаратов, новые исследования смещаются в самые ранние линии терапии. В настоящее время доступны первые результаты некоторых исследований III фазы по CAR Т-клеточной терапии ММ, которые действительно впечатляют. Так, в исследование III фазы CARTITUDE-4 включено 414 пациентов с р/р ММ, получивших 1–3 линии предшествующего лечения [77,

78]. Все пациенты были рефрактерными к леналидомиду. Больных рандомизировали на 1 трансфузию цилтакабтагена аутолейседа, представляющего собой анти-BCMA CAR T-клетки 2-го поколения, либо стандартную терапию (PvD или DPd) до прогрессирования. При медиане наблюдения 15,9 мес. при CAR T-клеточной терапии ПО или СПО достигнуты у 73,1 vs 21,8 % больных при стандартной терапии, МОБ-негативность — у 60,6 vs 15,6 % соответственно. Медиана ВВП не была достигнута vs 11,8 мес. (ОР 0,26; $p < 0,0001$).

В другом исследовании III фазы KarMMa-3 ($n = 386$) однократная трансфузия идекабтагена виклейседа — анти-BCMA CAR T-клеточного препарата 2-го поколения — сравнивалась со стандартной практикой по выбору врача [79]. Все пациенты ранее получили 2–4 линии предшествующей терапии, включая не менее 2 циклов с даратумумабом, иммуномодуляторами и ингибиторами протеасом. Частота достижения ПО/СПО составила 44 vs 6 %, МОБ-негативности (10^{-5}) — 22 vs 1 %, а медиана ВВП — 13,8 vs 4,4 мес. (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63) соответственно.

В настоящее время инициирована серия новых исследований CAR T-клеточной терапии у пациентов с вдММ [80]. Так, в исследовании CARTITUDE-5 включают пациентов, не подходящих для аутоТГСК, которые после индукции VRd получают трансфузию цилтакабтагена аутолейседа либо поддерживающую терапию леналидомидом [80]. В исследовании CARTITUDE-6 после индукции по схеме D-VRd пациенты получают аутоТГСК либо трансфузию цилтакабтагена аутолейседа [81]. И хотя пока нет долгосрочных результатов CAR T-клеточной терапии, текущие данные свидетельствуют о том, что она может стать при ММ потенциально излечивающим подходом.

Биспецифические антитела представляют собой еще один новый класс препаратов со значительным потенциалом в лечении ММ. Конструкция этих МКА позволяет им одновременно связываться с антигенами, ассоциированными с опухолью, такими как BCMA, GPRC5D или FcRH5, на миеломных клетках и рецептором CD3 на Т-лимфоцитах с формированием цитотоксического иммунного синапса [82]. В самых первых исследованиях биспецифических антител (теклистамаб, талкетамаб, элранатамаб) были показаны обнадеживающие результаты у пациентов с р/р ММ [83–85]. В исследовании MajesTEC-1 применение теклистамаба (BCMA/CD3) в когорте из 165 пациентов с р/р ММ, получивших не менее 3 линий предшествующей терапии с 3 классами препаратов, позволило достичь ПО/СПО в 46,1 % случаев и МОБ-отрицательный (10^{-5}) ответ — в 85,7 % [86]. У пациентов с ПО/СПО медиана ВВП не была достигнута при среднем сроке наблюдения 30,4 мес. В текущих исследованиях биспецифические антитела изучаются в сочетании со стандартными противомиеломными препаратами, в т. ч. в первой линии терапии. Так, в исследовании EMN30/MajesTEC-4 ($n = 94$) теклистамаб позволил достичь 100 % МОБ-отрицательного (10^{-5}) ответа у пациентов с вдММ, у которых после стандартной индукции и одной либо тандемной аутоТГСК не было МОБ-отрицательного ответа [87]. Нерешенные вопросы, касающиеся использования

биспецифических антител, включают определение оптимальной продолжительности лечения и особенностей профилактики нежелательных явлений [82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате улучшения диагностики и лечения распространенность ММ в последние годы значительно возросла. Больные живут с ММ намного дольше, чем в недавнем прошлом. Смена концепции терапии ММ в сторону достижения функционального излечения у значительной части пациентов имеет очевидные последствия как для системы здравоохранения, так и для общества в целом. Текущие подходы в основном ориентированы на длительное непрерывное лечение вплоть до очередного рецидива с последующей сменой терапии. Подобная тактика дает значительную нагрузку на систему здравоохранения. Функциональное излечение пациентов с ММ — это концепция ограниченной по времени (фиксированной) терапии и меньшей долгосрочной токсической нагрузки. Достижение функционального излечения больных ММ позволит перенаправить часть медицинских и финансовых ресурсов на очередные цели и решение других актуальных проблем. Наконец, нельзя недооценивать влияние функционального излечения на самого пациента, получающего возможность на долгие годы вернуться к полноценной социальной и трудовой жизни.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

С.В. Семочкин, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовал в рецензировании рукописи и заявляет об отсутствии других конфликтов интересов.

DISCLOSURE. S.V. Semochkin, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript and declare no other conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

С.В. Семочкин — <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семочкин С.В. Множественная миелома. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):1–24. [Semochkin S.V. Multiple myeloma. Clinical oncohematology. 2020;13(1):1–24. (In Russ)]
2. Paiva P, Vidriales MB, Puig N, et al. What Is the Frequency of Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients Being Cured? The Impact of an MGUS-like Signature at Diagnosis and MRD-Negativity. *Blood*. 2015;126(23):725. doi: 10.1182/blood.V126.23.725.725.
3. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):367–81. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000594.
4. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы. Клиническая онкогематология. 2014;7(2):184–91. [Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Romyantsev A.G. Quality of life in adolescent and young adult Hodgkin's lymphoma survivors. *Clinical oncohematology*. 2014;7(2):184–91. (In Russ)]
5. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible. *Haematologica*. 2024;109(8):2420–35. doi: 10.3324/haematol.2023.283058.
6. Mohty M, Avet-Loiseau H, Harousseau JL. Requirements for operational cure in multiple myeloma. *Blood*. 2021;138(16):1406–11. doi: 10.1182/blood.2021012854.
7. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, et al. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;68(3):1128–32. doi: 10.1111/j.1749-6632.1958.tb42675.x.
8. Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 1986;67(5):1298–301.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1802–24. doi: 10.1002/ajh.27422.
10. Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma – an IMWG Research Project. *Blood Cancer J*. 2018;8(12):123. doi: 10.1038/s41408-018-0155-7.
11. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022;139(4):492–501. doi: 10.1182/blood.2020010439.
12. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
13. Abdallah NH, Lakshman A, Kumar SK, et al. Mode of progression in smoldering multiple myeloma: a study of 406 patients. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):9. doi: 10.1038/s41408-024-00980-5.
14. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586–92. doi: 10.1182/blood-2007-05-088443.
15. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(2):785–9. doi: 10.1182/blood-2007-08-108357.
16. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *Blood*. 2014;123(1):78–85. doi: 10.1182/blood-2013-07-515239.
17. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018;8(6):59. doi: 10.1038/s41408-018-0077-4.
18. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 2020;10(10):102. doi: 10.1038/s41408-020-00366-3.
19. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582–90. doi: 10.1056/NEJMoa070389.
20. Schmidt T, Gahvari Z, Callander NS. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Diagnosis and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(10):653–64. doi: 10.1016/j.clml.2024.03.008.
21. Rajkumar SV, Kumar S, Lonial S, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):129. doi: 10.1038/s41408-022-00719-0.
22. Wennmann M, Hielscher T, Kintzelé L, et al. Spatial Distribution of Focal Lesions in Whole-Body MRI and Influence of MRI Protocol on Staging in Patients with Smoldering Multiple Myeloma According to the New SLiM-CRAB-Criteria. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2537. doi: 10.3390/cancers12092537.
23. Ojo AS, Akinyemi O, Araoye MO, Ali A. Early Intervention With a Curative Intent Through an Intensive Therapy Versus Immunologic Disease Control Using a Minimal Intensity Approach in the Management of High-risk Smoldering Multiple Myeloma: A Systematic Review of Evidence From Clinical Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;23(1):e27–e40. doi: 10.1016/j.clml.2022.10.009.
24. Multiple Myeloma. NCCN Guidelines Version 1.2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf (accessed 13.02.2025).
25. Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2022;140(8):828–38. doi: 10.1182/blood.2021011670.
26. Клинические рекомендации «Множественная миелома». 2024 (электронный документ). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. Ссылка активна на 17.02.2025. [Clinical guidelines on multiple myeloma. 2024 (Internet). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2. (Accessed 17.02.2025. (In Russ)]
27. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1127–36. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30124-3.
28. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1126–37. doi: 10.1200/JCO.19.01740.
29. Landgren CO, Chari A, Cohen YC, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab in Intermediate/High-risk Smoldering Multiple Myeloma: Final Analysis of CENTAURUS. *Blood*. 2024;blood.2024025897. doi: 10.1182/blood.2024025897. Epub ahead of print.
30. Dimopoulos MA, Voorhees PM, Schjesvold F, et al. Daratumumab or Active Monitoring for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2409029. Epub ahead of print.
31. Mateos MV, San-Miguel JF, Martínez-López J, et al. Curative strategy (GEM-CESAR) for high-risk smoldering myeloma: Post-hoc analysis of sustained undetectable measurable residual disease. 2022 ASH Annual Meeting and Exposition. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):292–4. doi: 10.1182/blood-2022-159606.
32. Kumar S, Alsina M, LaPlant B, et al. Fixed duration therapy with daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma: Results of the ASCENT trial. 2022 ASH Annual Meeting and Exposition. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):1830–2. doi: 10.1182/blood-2022-168930.
33. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur J Haematol*. 1993;50(2):95–102. doi: 10.1111/j.1600-0609.1993.tb00148.x.
34. D'Arcena G, Gobbi PG, Broglia C, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(5):771–5. doi: 10.3109/10428194.2011.553000.
35. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113(7):1588–95. doi: 10.1002/cncr.23783.
36. Mouhieddine TH. How to Identify and Manage High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(11):1398–409. doi: 10.1007/s11912-024-01596-5.
37. Yang Y, Zhao B, Lan H, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: Clinical features, molecular basis, and therapeutic approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;197:104353. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104353.
38. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов — от тератогенности к терапии множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260. [Semochkin S.V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs — from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(2):240–60. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260. (In Russ)]
39. Andreozzi F, Dragani M, Quivoron C, et al. Precision Medicine Approach Based on Molecular Alterations for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from the MM-EPI Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1508. doi: 10.3390/cancers15051508.
40. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
41. 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.
42. Dispenzieri A. Myeloma: management of the newly diagnosed high-risk patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):485–94. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.485.
43. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, 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.21.02614.
44. Clarke SE, Fuller KA, Erber WN. Chromosomal defects in multiple myeloma. *Blood Rev*. 2024;64:101168. doi: 10.1016/j.blre.2024.101168.
45. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2019;10:1121. doi: 10.3389/fimmu.2019.01121.
46. 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.
47. 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.
48. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383–90. doi: 10.1038/leu.2017.211.
49. Facon T, Moreau P, Špicka I, et al. Isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in 1q21+ patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Long-term outcomes in the phase 3 IKEMA study. *Hematol Oncol*. 2024;42(2):e3258. doi: 10.1002/hon.3258.

50. Harrison SJ, Perrot A, Alegre A, et al. Subgroup analysis of ICARIA-MM study in relapsed/refractory multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics. *Br J Haematol.* 2021;194(1):120–31. doi: 10.1111/bjh.17499.
51. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia.* 2007;21(9):2035–42. doi: 10.1038/sj.leu.2404801.
52. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0.
53. Banerjee R, Wang B, Anderson LD Jr, et al. Once-weekly bortezomib as the standard of care in multiple myeloma: results from an international survey of physicians. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):162. doi: 10.1038/s41408-023-00937-0.
54. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
55. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: Long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):39. doi: 10.1182/blood-2020-134538.
56. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(2):132–47. doi: 10.1056/NEJMoa2204925.
57. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(11):e810–e821. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00263-0.
58. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol.* 2024;JCO2402266. doi: 10.1200/JCO-24-02266. Epub ahead of print.
59. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;390(4):301–13. doi: 10.1056/NEJMoa2312054.
60. Rodriguez-Otero P, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Daratumumab (DARA) + bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRd) in transplant-eligible (TE) patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Analysis of minimal residual disease (MRD) in the PERSEUS trial. 2024 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl): Abstract 7502. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7502.
61. Vaxman I, Muchtar E, Jacob E, et al. The Efficacy and Safety of Chemotherapy-Based Stem Cell Mobilization in Multiple Myeloma Patients Who Are Poor Responders to Induction: The Mayo Clinic Experience. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):770.e1–770.e7. doi: 10.1016/j.jctc.2021.06.016.
62. Mollee P, Reynolds J, Janowski W, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-ineligible myeloma: A MaRC 03–16. *Blood Adv.* 2024;8(14):3721–30. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012539.
63. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Путинцев Д.В. и др. Терапия пациентов с множественной миеломой, осложненной хронической болезнью почек. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023;90:113–21. doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-113-121. [Voytsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Putintsev D.V., et al. Therapy for patients with multiple myeloma complicated by chronic kidney disease. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023;90:113–21. doi: 10.36604/1998-5029-2023-90-113-121. (In Russ)]
64. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2495–502. doi: 10.1056/NEJMoa032290.
65. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2434–41. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2509.
66. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):589–97. doi: 10.1200/JCO.18.00685.
67. Pasquini MC, Wallace PK, Logan B, et al. Minimal Residual Disease Status in Multiple Myeloma 1 Year After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance Are Associated With Long-Term Overall Survival. *J Clin Oncol.* 2024;42(23):2757–68. doi: 10.1200/JCO.23.00934.
68. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J.* 2020;10(5):53. doi: 10.1038/s41408-020-0311-8.
69. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518–28. doi: 10.1056/NEJMoa1714678.
70. Mateos MV, San-Miguel J, Cavo M, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (D-VMP) Versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone (VMP) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Alcyone Study. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):10157–9. doi: 10.1182/blood-2022-163347.
71. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582–96. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6.
72. Facon T, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. EHA 2024 Hybrid Congress. *HemaSphere.* 2024;8(S1):P968.
73. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(17):1597–609. doi: 10.1056/NEJMoa2400712.
74. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025. doi: 10.1038/s41591-024-03485-7. Epub ahead of print.
75. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068–74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187.
76. Семочкин С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):1–13. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13. [Semochkin S.V. CAR-T Therapy of Multiple Myeloma, Based on the Congresses ASH-2021 and ASCO-2022. *Clinical Oncohematology.* 2023;16(1):1–13. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13. (In Russ)]
77. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4):335–47. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
78. Costa LJ, Weisel KC, van de Donk NWCJ, et al. Ciltacabtagene autoleucel vs standard of care in patients with functional high-risk multiple myeloma: CARTITUDE-4 subgroup analysis. 2024 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl): Abstract 7504. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7504.
79. Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, et al. Ide-cel vs standard regimens in triple-class–exposed relapsed and refractory multiple myeloma: updated KarMMa-3 analyses. *Blood.* 2024;144(23):2389–401. doi: 10.1182/blood.2024024582.
80. Jagannath S, Jackson CC, Schecter JM, et al. Cilta-cel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for patients with multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther.* 2024;24(5):339–50. doi: 10.1080/14712598.2024.2352591.
81. Jurgens E, Usmani SZ. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Will CAR-T Replace ASCT in NDMM. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(5):277–84. doi: 10.1016/j.clml.2024.01.001.
82. Verkleij CPM, O'Neill CA, Broekmans MEC, et al. T-Cell Characteristics Impact Response and Resistance to T-Cell-Redirecting Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2024;30(14):3006–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3333.
83. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
84. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2232–44. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
85. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–67. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
86. Popat R, Nooka A, van de Donk N, et al. Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(Suppl 2):S80. doi: 10.1016/S2152-2650(24)01970-0.
87. Zamagni E, Silzle T, Špička I, et al. Phase 3 Study of Teclistamab (Tec) in Combination with Lenalidomide (Len) and Tec Alone Versus Len Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) As Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Safety Run-in (SRI) Results from the MajesTEC-4/EMN30 Trial. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):494. doi: 10.1182/blood-2024-205608.