

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162>

Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы)

А.С. Лучинин¹, **А.А. Семенова**¹,
С.В. Семочкин^{2,3}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

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

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

РЕФЕРАТ

Множественная миелома (ММ) за последние десятилетия трансформировалась из неизлечимой орфанной злокачественной опухоли в хроническое заболевание с существенно улучшенными возможностями лечения благодаря новым классам противоопухолевых препаратов. Понимание биологии ММ, а также разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств привели к значительному улучшению показателей выживаемости. Стратификация больных ММ на группы риска с учетом результатов цитогенетического и молекулярно-генетического анализов в настоящее время рассматривается как ключевой подход, обеспечивающий выбор наиболее оптимальной лечебной тактики. У пациентов из группы высокого риска и с агрессивным течением ММ приоритетными признаются схемы комбинированной противоопухолевой терапии, включающие 3–5 препаратов, в т. ч. новые эффективные лекарственные средства различных классов (ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие средства, моноклональные антитела и др.). Помимо оценки группы риска важным инструментом для принятия клинических решений становится мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ). Достижение МОБ-отрицательного результата ассоциируется с лучшими показателями выживаемости, что позволяет развивать ответ-адаптированные стратегии терапии. Перспективы прецизионного (персонализированного) лечения ММ пока остаются ограниченными из-за чрезвычайной гетерогенности мо-

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162>

Current Strategy and Principles of Multiple Myeloma Treatment: A Literature Review

A.S. Luchinin¹, **A.A. Semenova**¹,
S.V. Semochkin^{2,3}

¹ NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

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

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

ABSTRACT

In recent decades, multiple myeloma (MM) has no longer been regarded as an incurable orphan malignancy, but has been rather considered to be a chronic disease with substantially improving options of treatment based on the new classes of chemotherapy drugs. Insight into biology of MM as well as the development and introduction of new drugs into clinical practice considerably improved survival rates. Risk stratification of MM patients on the basis of cytogenetic and molecular genetic analyses is now regarded as a key approach to the optimal treatment decision making. High-risk and aggressive MM patients are predominantly treated with combined chemotherapy protocols with 3–5 drugs including new effective agents of different classes (proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies, etc.). Apart from the risk assessment, an important tool for clinical decision making is minimal residual disease (MRD) monitoring. Achieving MRD-negativity is associated with better survival rates which allow further development of response-adapted treatment strategies. Perspectives for the precision (personalized) MM treatment are still limited due to the extreme heterogeneity of molecular genetic landscape of the tumor. Further studies are necessary to prove the efficacy of this approach. Thus, the current MM therapy is based on the assessment of risk parameters using the results of standard cytogenetic and molecular genetic analyses, MRD monitoring, and personalized ap-

лекулярно-генетического ландшафта опухоли. Требуются дальнейшие исследования для доказательства эффективности такого подхода. Таким образом, современная терапия ММ основывается на оценке параметров риска с использованием результатов стандартного цитогенетического и молекулярно-генетического исследований, мониторинге МОБ и персонализированном подходе, что позволяет добиваться существенного улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения у пациентов с ММ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, стратегия терапии.

Получено: 19 ноября 2024 г.

Принято в печать: 2 марта 2025 г.

Для переписки: Александр Сергеевич Лучинин, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522; тел.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

Для цитирования: Лучинин А.С., Семенова А.А., Семочкин С.В. Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(2):153–62. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162.

proach, all of which provide a considerable improvement of both immediate and long-term outcomes of MM treatment.

KEYWORDS: multiple myeloma, treatment strategy.

Received: November 19, 2024

Accepted: March 2, 2025

For correspondence: Aleksander Sergeevich Luchinin, MD, PhD, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522; Tel.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

For citation: Luchinin A.S., Semenova A.A., Semochkin S.V. Current Strategy and Principles of Multiple Myeloma Treatment: A Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(2):153–62. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-153-162.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия тактика ведения больных множественной миеломой (ММ) претерпела значительные изменения. Из орфанной злокачественной опухоли с ограниченными возможностями в лечении ММ превратилась в хроническую болезнь у большинства пациентов. Современные знания о биологии заболевания и разработка новых классов лекарственных препаратов (таких, как иммуномодуляторы, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела и др.) привели к значимому улучшению показателей общей выживаемости (ОВ) [1, 2]. В настоящее время признается, что ММ представляет собой сочетание молекулярно-генетических заболеваний с различными клиническими фенотипами [3]. Первичные генетические события в плазматических клетках позволяют разделить ММ на 5 подгрупп по наличию 1 из 3 типов повторяющихся транслокаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (гены семейств *Cyclin D*, *MAF* и *NSD2/FGFR3*), гипердиплоидии или по отсутствию перечисленных нарушений [4]. Вторичные генетические события при ММ включают в себя активацию генов *MYC* (*MYC*, *MAX*), *RAS* (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *FGFR3*, *PTPN11*, *NF1*), *NFκB* (*TRAF2*, *TRAF3*, *BIRC2*, *BIRC3*, *CYLD*, *MAP3K14*, *NFKB1*, *NFKB2*) путей клеточного цикла и инактивацию генов-супрессоров опухоли (*TP53*, *RB1*, *CDKN2C*). Учитывая такую вариабельность, можно говорить о множестве факторов, потенциально влияющих на результат терапии, что в комплексе с большим количеством лекарственных препаратов лежит в основе многообразия существующих терапевтических опций. Лечение ММ эволюционирует вместе с научными достижениями в ее изучении, а ландшафт терапии быстро меняется.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Все стратегии терапии ММ можно разделить на три большие группы: риск-адаптированная, ответ-адаптированная и прецизионная (персонализированная).

Риск-адаптированная терапия базируется на выборе метода лечения с учетом группы риска, определяемой с помощью систем стадирования, стратификации или отдельных прогностически значимых факторов [5]. На принятие решений о лечении ММ влияет возраст пациентов, поскольку у пожилых увеличивается частота сопутствующих заболеваний, снижается толерантность к терапии и повышается степень так называемой хрупкости или немощности (frailty). Однако возраст и «хрупкость» не являются эквивалентными понятиями. Не существует общепринятого определения «хрупкости» или «немощности». Согласно фенотипическому подходу, данный параметр принято оценивать по снижению 3 из следующих 5 факторов у пациента: масса тела, скорость ходьбы, выносливость, самооценка уровня «жизненной энергии» и физической активности [6]. Иными словами, для оценки «хрупкости» можно использовать широкий спектр объективных или субъективных показателей, связанных со старением. Таким образом, «хрупкость» — нарастающий с возрастом дефицит физической активности и ресурсов организма, что в связи со старением организма дает формальный индекс хрупкости (frailty index) [7]. Для улучшения исходов лечения пациентов с ММ требуется разработка валидированных и специфичных инструментов, позволяющих глобально оценивать «хрупкость» в гетерогенной пожилой популяции и

стратифицировать пациентов по степени риска для определения терапевтического подхода и постановки целей лечения.

В настоящее время стандартным подходом к оценке общего состояния пациентов с ММ является шкала Frailty Score, предложенная Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG). Она подразделяет пациентов на подходящих к терапии (fit), условно подходящих (intermediate fit) и слабых, или «хрупких» (frail), больных с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и инвалидности [8]. Другим способом оценки общего состояния пациентов с ММ является пересмотренный индекс коморбидности миеломы (R-MCI), основанный на шкале Карновского, оценке функции легких и почек, возрасте и цитогенетических абберациях [9]. Однако при сравнении этих моделей в проспективном исследовании было обнаружено много различий [10]. Дело в том, что пожилые и немощные пациенты реже включаются в клинические исследования и в целом более ограничены в получении новых терапевтических опций как вследствие сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, так и по причине быстрой физиологической декомпенсации, связанной с осложнениями болезни и лечения [11]. Отчасти поэтому данные, полученные в реальных условиях, с одной стороны, могут отличаться от результатов рандомизированных клинических исследований, а с другой — помогают лучше характеризовать эту популяцию больных.

Другим фактором, который обычно учитывается при выборе терапии, является агрессивность клинического течения ММ. Например, ММ с экстрамедуллярными поражениями органов и тканей, а также плазмноклеточный лейкоз (ПКЛ) считаются вариантами заболевания высокого риска [12]. ПКЛ характеризуется агрессивным течением, распространенностью поражения органов и систем, а также повышенной геномной нестабильностью, проявляющейся увеличением количества цитогенетических аббераций и других молекулярно-генетических поломок при постановке диагноза [13]. В последнее время диагностические критерии ПКЛ изменились. В настоящее время главным из них является уровень циркулирующих плазматических клеток в периферической крови 5 % и более [14]. Отсутствие стандартизованных протоколов лечения ПКЛ служит причиной недостатка информации о выборе наиболее оптимальной терапии у этой категории пациентов. В 2 проспективных исследованиях продемонстрирована целесообразность применения схем лечения как на основе бортезомиба, так и на основе леналидомида [15, 16]. У молодых пациентов может применяться высокодозная химиотерапия с включением цисплатина [17]. Роль тандемной трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) все еще обсуждается [18].

Дополнительными прогностически неблагоприятными признаками, связанными со степенью злокачественности клона ММ, являются индекс пролиферации плазматических клеток и их плазмобластная морфология [19, 20].

ММ высокого риска классически считается заболевание при наличии хотя бы одного из следующих ци-

тогенетических нарушений, определяемых методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH): делеция 17p (del(17p)) либо транслокация хромосом 4, 16 или 20 с вовлечением локуса тяжелой цепи иммуноглобулинов — t(4;14), t(14;16) или t(14;20) [21]. Одной из наиболее клинически значимых аббераций высокого риска является del(17p). Недавний метаанализ данных из Европы показал, что высокая степень субклональности del(17p) (55–60 %) неблагоприятно влияет на прогноз течения ММ [22]. Генетические дефекты, связанные с 17p, сложны и включают в себя помимо делеции мутацию в одном гене *TP53* или биаллельную инактивацию *TP53*, которая характеризуется крайне плохим прогнозом [23].

Среди транслокаций, которые затрагивают локус генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, чаще всего встречается t(4;14). Наряду с del(17p) и t(14;16) она включена в прогностическую модель пересмотренной Международной системы стадирования (R-ISS) [24].

К другим хромосомным абберациям повышенного риска неблагоприятного течения ММ относятся del(1p32) и усиление (gain) или амплификация 1q21. Первая встречается у 7–8 % пациентов при постановке диагноза, и ее прогностическое влияние может быть почти таким же, как у del(17p) [25]. Усиление длинного плеча хромосомы 1 (gain 1q21) является наиболее частым прогностически неблагоприятным цитогенетическим нарушением, встречающимся у $1/3$ больных с впервые диагностированной ММ. По некоторым недавним данным, высокий риск представляет только амплификация 1q21 (> 3 копий), однако это требует подтверждения в проспективных исследованиях [26].

В настоящее время IMWG рекомендует определять del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q и мутации в гене *TP53* в качестве критериев ММ высокого риска [21]. В 2022 г. предложена прогностическая модель 2-й пересмотренной Международной системы стадирования (R2-ISS) и новая система стадирования клиники Мейо (MASS), в которые включили перечисленные выше цитогенетические нарушения [27, 28]. Другая классификация клиники Мейо (mSMART) не является прогностической моделью как таковой, а представляет собой инструмент стратификации пациентов с целью предложить им наиболее оптимальное лечение [29].

Поскольку определения понятия «миелома высокого риска» в разных исследованиях различаются, сравнение результатов лечения становится весьма затруднительным. Первоначально оптимальным выбором у пациентов с высоким риском были схемы с бортезомибом [30]. Кроме того, получены положительные результаты лечения рецидивов заболевания у пациентов из группы высокого риска при использовании новых ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), а также моноклонального антитела элутузумаба [31–33]. С учетом синергетического эффекта ингибиторы протеасом в комбинации с иммуномодулирующими препаратами являются эффективным подходом у пациентов с ММ высокого цитогенетического риска [34]. Анализ данных большой когорты пациентов с ММ высокого риска, получавших в первой линии терапию, включавшую карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон (KRd), показал, что

примерно у 50 % из них достигнут ответ на лечение, при котором не выявляется минимальная остаточная болезнь (МОБ) [35]. Большое влияние на изменение стратегии лечения больных ММ в последние годы оказали моноклональные анти-CD38-антитела, в частности препарат даратумумаб. Эффект применения даратумумаба в индукционной и консолидирующей терапии до и после аутоТГСК описан в нескольких рандомизированных исследованиях. Показано, что добавление даратумумаба к противоопухолевому лечению позволяет увеличить частоту ответов и продлить выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с высоким цитогенетическим риском. Однако у данной категории больных сохраняется наиболее плохой прогноз [36].

Добавление моноклональных анти-CD38-антител к классическим схемам лечения у пациентов с ММ без показаний к аутоТГСК также демонстрирует положительные результаты. Так, в исследовании ALCYONE показано, что комбинация бортезомиба, мелфалана и преднизолона (VMP) с даратумумабом и последующей поддерживающей терапией им значительно улучшила показатели ВБП по сравнению с лечением только по схеме VMP (отношение рисков [ОР] 0,42; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,34–0,51; $p < 0,0001$). Это преимущество сохранялось у пациентов с высоким цитогенетическим риском [37]. Кроме того, риск прогрессирования заболевания или смерти был значительно ниже у пациентов, получавших даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd), по сравнению с терапией только по двойной схеме (Rd) [38].

Продолжается обсуждение роли тандемной аутоТГСК с учетом противоречивых результатов различных исследований. Например, в исследовании BMTCTN0702 не удалось показать преимущества в ВБП при двойной трансплантации у пациентов из группы как стандартного, так и высокого риска [39]. Напротив, данные исследования EMN02/HO95 продемонстрировали значительное улучшение 5-летних показателей ВБП и ОВ при тандемной трансплантации по сравнению с одиночной. При этом специальный анализ, проведенный в группе высокого цитогенетического риска, включая подгруппу с del(17p), подтвердил полученные результаты [40].

У пациентов, которые не являются кандидатами на аутоТГСК, терапевтические опции, состоящие из трех препаратов, как правило, превосходят двойные схемы, в т. ч. при наличии факторов высокого риска, но при этом возрастает число нежелательных явлений [41]. Основная задача в подобных случаях заключается в нахождении баланса между токсичностью и эффективностью, поэтому генетические факторы в контексте выбора более агрессивной терапии оказывают большое влияние на исход у молодых пациентов, а у пожилых значимость такого подхода снижается [42]. Эта проблема может быть решена путем изменения дозы и графика приема препарата без снижения эффективности. В исследовании II фазы с использованием схемы, включавшей бортезомиб, леналидомид, дексаметазон в редуцированных дозах (VRd-lite), представлены сопоставимые показатели ВБП и ОВ при меньшем количестве побочных эффектов, связанных с

лечением [43]. Бортезомиб, назначаемый 1 или 2 раза в неделю, показывает сопоставимые результаты при анализе ВБП и ОВ в реальной клинической практике. Кроме того, применение бортезомиба 1 раз в неделю ассоциируется с меньшей частотой нейропатии. Эти данные еще раз подтверждают вывод о том, что режим терапии бортезомибом 1 раз в неделю должен быть стандартом лечения пациентов с впервые диагностированной ММ [44].

Авторы другого исследования опросили 217 врачей из 38 стран относительно того, как и почему они назначают бортезомиб при ММ. Результаты опроса показали, что подкожное введение бортезомиба 1 раз в неделю является предпочтительным режимом независимо от условий реальной практики и страны респондента. Среди опрошенных 90 % врачей предпочитают назначать бортезомиб 1 раз в неделю, что связано с сопоставимым ответом на терапию и меньшей частотой нейропатии в сравнении с режимом введения препарата 2 раза в неделю. CAST-нефропатия — единственная ситуация, при которой респонденты предпочитали назначать бортезомиб 2 раза в неделю, учитывая необходимость быстрого снижения концентрации легких цепей иммуноглобулинов при остром поражении почек [45].

В последние годы появляются исследования по изучению эффективности 4- и 5-компонентных схем терапии у пациентов с ММ высокого и ультравысокого риска (≥ 2 цитогенетических аномалий высокого риска у 1 больного). Результаты показывают достижение глубокого ответа на лечение и улучшение показателей ВБП и ОВ у данной категории пациентов, что дает основания для сохранения тенденции на интенсификацию лечения больных ММ [46].

Таким образом, современная риск-адаптированная стратегия терапии ММ строится на следующих принципах:

- 1) цитогенетический и молекулярно-генетический анализ — базовый метод стратификации пациентов с ММ на группы риска до начала лечения;
- 2) при ММ высокого риска и/или с агрессивным клиническим течением приоритет отдается 3-, 4- и даже 5-компонентным схемам терапии, а также опциям с более новыми и эффективными лекарственными препаратами;
- 3) пациенты с ММ из группы высокого риска при отсутствии абсолютных противопоказаний могут рассматриваться в качестве кандидатов на тандемную аутоТГСК.

МОБ-АДАПТИРОВАННАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Несмотря на то что улучшение стратификации пациентов на группы риска позволило эффективно использовать имеющийся к настоящему времени

терапевтический арсенал и улучшить показатели выживаемости, результаты лечения больных ММ остаются неоднородными и отличаются глубиной и продолжительностью ответа даже в одних и тех же прогностических группах. Глубина ответа, например достижение полной ремиссии, является важным прогностическим фактором и ассоциируется с лучшей выживаемостью, что можно использовать в качестве маркера эскалации или деэскалации лечения [47]. Ответ-адаптированная терапия — стратегия, при которой выбор дальнейшего метода лечения или наблюдения за пациентом осуществляется на основании достигнутого или недостигнутого ответа на предшествующем этапе.

Согласно международным рекомендациям, у пациентов, у которых в процессе лечения не достигнут как минимум очень хороший частичный ответ или лучше (оХЧР+), можно планировать тандемную аутоТГСК [48]. В исследовании Myeloma XI было показано, что интенсификация терапии бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD) у пациентов, не достигших на этапе индукции с применением иммуномодуляторов как минимум оХЧР+, повышает частоту ответов и улучшает ВВП [49]. В свою очередь, в исследовании MM5 досрочное прекращение поддерживающей терапии леналидомидом у пациентов, достигших полного ответа, было связано с сокращением продолжительности жизни по сравнению с больными, которые получали лечение в течение 2 лет [50].

Стратегии терапии, основанные на традиционных критериях ответа, имеют ряд ограничений. Во-первых, при использовании новых эффективных комбинаций препаратов в первой линии терапии более чем у 50 % больных ММ отмечается полный ответ, что делает данную контрольную точку менее полезной. Пациенты с цитогенетическими абберациями высокого риска могут достигать таких же показателей ответа, как и другие больные, но при этом имеют худшие показатели выживаемости. Это связано с тем, что несмотря на достижение полной ремиссии у большинства пациентов развивается рецидив, свидетельствующий о наличии персистирующей МОБ. В 2016 г. IMWG опубликовала критерии оценки ответа на лечение и МОБ у больных ММ [51]. МОБ следует оценивать, используя образцы костного мозга, с помощью либо проточной цитофлюориметрии нового поколения (NGF), либо генного секвенирования нового поколения (NGS). При этом в соответствующих биообразцах измеряются специфические для пациента абберантные фенотипы или клональные перестройки генов иммуноглобулинов. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки, но теоретически способны обеспечить уровень чувствительности 10^{-6} степени, хотя в условиях рутинной клинической практики это достаточно сложно. К другим способам определения МОБ можно отнести позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), масс-спектрометрию и жидкостную биопсию (определение свободно циркулирующей опухолевой ДНК в периферической крови) [52, 53].

В нескольких метаанализах подтверждена эффективность мониторинга МОБ при ММ. Отмечено прогностически благоприятное влияние МОБ-отрица-

тельного статуса на результаты лечения пациентов, включая улучшение показателей ОВ и ВВП [54, 55]. МОБ-негативность превосходила другие традиционные критерии ответа на лечение по качеству прогноза. При МОБ-положительном статусе прогноз у больных ММ с полным ответом не отличался от такового у тех, у кого была получена оХЧР или даже частичный ответ на лечение [56]. В связи с этим оценка МОБ стала активно использоваться в качестве конечной точки в различных клинических исследованиях. В настоящее время МОБ-отрицательный статус признается значимым прогностическим фактором в отношении ВВП и ОВ [57].

Достижение МОБ-негативности может нивелировать значение некоторых прогностически неблагоприятных факторов риска, таких как цитогенетические нарушения высокого риска или стадии по классификациям ISS и R-ISS [58]. Таким образом, поскольку МОБ является одним из наиболее значимых прогностических факторов и позволяет оценить риск на фоне лечения в динамике, появились новые адаптированные к ответу стратегии терапии, основанные на оценке МОБ-статуса больных ММ.

В настоящее время продолжают различие клинические исследования с целью оценить, может ли МОБ помочь в принятии врачебных решений на различных этапах течения ММ. После терапии индукции консолидация с помощью высокодозной химиотерапии с аутоТГСК проводится всем подходящим пациентам с положительным ответом на лечение (независимо от его глубины) при отсутствии противопоказаний. В исследовании IFM2009 пациенты, достигшие МОБ-отрицательного статуса, имели сходную ВВП в группах с аутоТГСК и без таковой [59]. По этой причине оценка МОБ после индукции может помочь определить, какие пациенты получают больше пользы от высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. Возможно, у пациентов с достигнутым МОБ-отрицательным ответом лучшим решением станет отложенная трансплантация при развитии рецидива.

Стандартная стратегия лечения больных ММ также может включать в себя этапы лекарственной консолидации и поддерживающей терапии. В исследовании II фазы MASTER оценивалась терапия, которая менялась в зависимости от МОБ-статуса пациента. Терапия состояла из 4 циклов по схеме, включавшей даратумумаб, карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон (Dara-KRd) в качестве индукции, аутоТГСК и 0–8 циклов консолидации по той же схеме. Пациенты с двумя последовательными результатами анализа, подтверждающими МОБ-отрицательный статус, освобождались от дальнейшей терапии и переводились в режим наблюдения без лечения. Помимо высокой частоты МОБ-отрицательных ответов результаты исследования показали целесообразность МОБ-адаптированного подхода в корректировке интенсивности проводимой терапии. Тем не менее пациенты с ультравысоким риском имели худшие показатели выживаемости, несмотря на сходную частоту ответа на лечение [60].

Еще один вопрос, на который можно получить ответ на основании оценки МОБ-статуса: какая должна быть оптимальная продолжительность поддержива-

ющей терапии ММ — фиксированная по времени или неограниченная до прогрессирования заболевания. В настоящее время эта проблема активно изучается. Например, в текущем исследовании DRAMMATIC/SWOG S1803 в качестве поддерживающей терапии после аутоТГСК применяется схема VRd с периодической оценкой МОБ для определения продолжительности такого лечения. Через 2 года при МОБ-отрицательном статусе пациенты рандомизируются для продолжения или прекращения терапии [61].

Анализ МОБ-статуса больных ММ может использоваться не только для принятия клинических решений в первой линии терапии, но и при развитии рецидивов. Поскольку раннее начало лечения при рецидиве, по-видимому, благоприятно сказывается на выживаемости пациентов, появились стратегии терапии рецидивирующей ММ с оценкой МОБ. Так, в текущем исследовании REMNANT пациенты с достигнутым МОБ-отрицательным результатом после терапии первой линии рандомизируются для начала лечения, как только МОБ становится определяемой или по мере прогрессирования заболевания в соответствии с критериями IMWG [62]. Оценка МОБ-статуса может помочь в оптимизации продолжительности лечения при рецидиве ММ, что способствует увеличению временных интервалов без терапии.

Тем не менее МОБ-адаптированная стратегия терапии имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, достижение МОБ-отрицательного статуса неравнозначно излечению, особенно если чувствительность теста составляет всего 10^{-5} или меньше. Например, несмотря на высокую частоту быстрого достижения МОБ-отрицательного ответа после CAR T-клеточной терапии, у большинства пациентов наблюдался ранний рецидив с медианой ВВП 12 мес. [63]. Это свидетельствует о важности достижения устойчивого МОБ-отрицательного ответа, подтверждаемого с интервалом в 1 год. Кроме того, дискуссионным остается вопрос об оптимальном пороге МОБ-негативности, хотя все эксперты согласны с мнением о том, что наибольшая чувствительность является наилучшей независимо от используемых методов. В настоящее время этот порог составляет 10^{-5} – 10^{-6} , но, вероятно, более низкий его уровень еще сильнее изменит тактику лечения больных ММ.

Во-вторых, существующие методы оценки МОБ не всегда позволяют достоверно судить об отсутствии активности ММ. Чувствительность оценки МОБ в костном мозге с помощью NGF или NGS зависит от качества биообразца. Гемодилюция может привести к ложноотрицательным результатам. Кроме того, при ММ часто имеют место неоднородная инфильтрация костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и экстрамедуллярные очаги. У 10 % пациентов, у которых МОБ не обнаруживается, может сохраняться остаточная болезнь с положительным результатом при ПЭТ-КТ [64]. В связи с этим для более точной оценки ответа на лечение может потребоваться сочетание NGF или NGS с визуализацией, но необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, привлекательным дополнительным методом может стать определение МОБ в периферической крови (жидкостная биопсия) [65].

Определение МОБ-статуса у больных ММ требует хорошей оснащенности медицинского центра и квалифицированных кадров, поскольку методики определения зачастую остаются разными и нестандартными. Кроме того, достижение МОБ-отрицательного ответа, как правило, возможно только при применении инновационных эффективных лекарственных препаратов и терапевтических опций, доступ к которым часто ограничен в реальной клинической практике.

Таким образом, МОБ-адаптированная стратегия является перспективным и современным направлением лечения больных ММ. Определение МОБ-статуса может помочь в решении таких вопросов, как необходимость и выбор терапии консолидации, поддерживающее лечение и его продолжительность, время начала противорецидивной терапии. В то же время определение МОБ-статуса имеет ряд ограничений, связанных с ложноотрицательными результатами, стандартизацией методик и доступностью методов в рутинной клинической практике. Кроме того, частота достижения МОБ-отрицательного результата на фоне лечения снижается с каждой новой линией терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕЦИЗИОННОГО (ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО) ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Прецизионная (персонализированная) терапия таргетными препаратами предполагает выбор метода лечения с учетом индивидуальных генетических или других биомаркеров пациента. Этот подход широко распространен в лечении солидных опухолей.

Несмотря на несомненные успехи таргетной терапии при острых лейкозах, при ММ эта задача осложняется некоторыми особенностями самого заболевания. Данные, полученные с помощью NGS, показали, что у пациентов с ММ отмечается высокая гетерогенность мутационного ландшафта [66]. Те или иные повторяющиеся молекулярно-генетические нарушения при ММ, которые могут выступать мишенями для существующих таргетных препаратов, встречаются не так часто. Наиболее часто наблюдаются мутации в генах *KRAS* и *NRAS* (примерно у 25 и 20 % больных соответственно), затем — в генах *DIS3*, *FAM46C*, *BRAF*, *TP53* и *TRAF3*. Мутации в других генах отмечаются менее чем у 5 % больных [67]. В немногочисленных публикациях описаны клинические наблюдения пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF*, которым назначалась терапия BRAF-ингибиторами (вемурафениб, дабрафениб) [68, 69]. Однако мутация V600E представляет собой лишь подмножество мутаций *BRAF*, которые встречаются у больных ММ.

Нерешенным в области таргетной терапии остается вопрос о минимальной аллельной нагрузке, которая необходима для того, чтобы мутация стала мишенью для таргетного препарата. Данные экзомного анализа показывают, что во многих случаях драйверные му-

тации ММ присутствуют только в субклонах, что не позволяет использовать тот или иной специфический ингибитор в монотерапии [66, 67, 70]. Комбинация таргетных препаратов, направленных на мутации, возникающие в разных субклонах, может быть эффективной, но только при приемлемой кумулятивной токсичности. Результаты использования ингибиторов МЕК у пациентов с мутациями в гене *KRAS* или *NRAS* оказались недостаточно убедительными [71, 72].

Практически единственная к настоящему времени таргетная терапия ММ — лечение ингибитором *BCL2* венетоклаком — фактически не имеет четкой мишени [73]. В условиях монотерапии этот препарат показал 40 % объективных ответов у пациентов с сильной рефрактерностью и транслокацией *t(11;14)* [74]. Однако биологическая связь между *CCND1* и *BCL2* строго не прослеживается. Наличие *t(11;14)* может быть лишь несовершенным суррогатным маркером высокой экспрессии *BCL2*. При этом некоторые пациенты без *t(11;14)* также демонстрируют ответ на лечение, а некоторые с *t(11;14)* — остаются рефрактерными. Комбинация венетоклака с бортезомибом и дексаметазоном показывает многообещающую эффективность у ранее получавших лечение больных ММ. В то же время по предварительным результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования BELLINI эксперты Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) выпустили предупреждение, в котором сообщалось о превышении числа летальных случаев от инфекционных осложнений в группе венетоклака [75]. Достаточно обнадеживающими представляются результаты лечения пациентов с рефрактерным течением и рецидивами ММ с *t(11;14)* комбинацией венетоклака, даратумумаба и дексаметазона. Частота МОБ-отрицательного ответа составила 38 %, медиана ВВП — 46,1 мес. [76].

В 2023 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования ММ-EP1, посвященного сравнению персонализированного молекулярно-ориентированного (МО) и немолекулярно-ориентированного (не-МО) подходов при лечении больных с рефрактерной и рецидивирующей ММ [77]. Молекулярными мишенями и соответствующими методами лечения были мутация V600E в гене *BRAF* и *BRAF*-ингибиторы (вемурафениб или дабрафениб); *t(11;14)* (*q13;q32*) и *BCL2*-ингибитор (венетоклак); *t(4;14)* (*p16;q32*) со слиянием/перестройкой гена *FGFR3* и *FGFR3*-ингибитор (эрдафитиниб). В исследование включено 103 пациента с ММ. 17 (17 %) больных получали лечение с использованием МО-подхода, в т. ч. *BRAF*-ингибиторами ($n = 6$), *BCL2*-ингибитором ($n = 9$) и *FGFR3*-ингибитором ($n = 2$). У 86 (83 %) пациентов применялась не-МО-терапия. Частота общего ответа составила 65 % у пациентов, получавших МО-лечение, vs 58 % в группе с не-МО-подходом к терапии ($p = 0,053$). Медиана ВВП и ОВ в этих группах равнялась 9 и 6 мес. (ОР 0,96; 95% ДИ 0,51–1,78; $p = 0,88$), 26 и 28 мес. (ОР 0,98; 95% ДИ 0,46–2,12; $p = 0,98$) соответственно. Таким образом, не удалось доказать эффективность МО-подхода к терапии ММ, хотя это могло быть связано с малым размером выборки и ретроспективным характером исследования.

Помимо таргетной терапии с конкретной мишенью некоторые лекарственные препараты и включающие их терапевтические опции могут быть более предпочтительными у пациентов с конкретными цитогенетическими нарушениями. Типичным примером является *t(4;14)*. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что бортезомиб наиболее эффективен у пациентов с данной аберрацией [78]. Тем не менее крупные исследования, посвященные именно пациентам с *t(4;14)*, отсутствуют. Данных по лечению больных ММ с *del(17p)* тоже недостаточно, хотя высокую активность может проявлять препарат помалидомид [79]. Эффективность комбинации иксазомиба, помалидомида и дексаметазона у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ММ, а также с *t(4;14)* или *del(17p)* предварительно анализировалась в исследовании IFM 2014-01. Частота охЧР+ составила 30 и 33 % у пациентов с *del(17p)* и *t(4;14)* соответственно [80].

Таким образом, перспектива прецизионного лечения ММ пока остается неопределенной. Генетический ландшафт заболевания чрезвычайно гетерогенный, а наличие биологически разных субклонов у одного пациента затрудняет применение таргетных препаратов. Клинических доказательств эффективности такой стратегии недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени в лечении ММ применяются различные стратегии программной терапии, основанные на оценке параметров риска, ответа на лечение и/или индивидуальных характеристиках клинического профиля пациента. Ни один из перечисленных подходов не является совершенным, исследования по этим направлениям продолжаются. Главной причиной неудовлетворительных результатов лечения больных ММ остается крайняя степень гетерогенности самого заболевания и существующего терапевтического ландшафта. Это создает огромное количество возможных сценариев течения ММ у одного и того же пациента. На вероятность каждого варианта течения ММ влияют как контролируемые факторы (выбор метода лекарственного лечения врачом-гематологом), так и неконтролируемые, например биологические особенности заболевания. Оптимальная стратегия терапии должна по возможности учитывать максимальное число таких факторов и их клиническое значение с тем, чтобы помочь врачу-гематологу принять наиболее рациональное решение в текущей клинической ситуации. Другим необходимым условием является возможность применения выбранной стратегии в условиях реальной клинической практики любого гематологического или онкологического стационара.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Все авторы, члены редакционной коллегии журнала

«Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи и заявляют об отсутствии других конфликтов интересов.

DISCLOSURE. All authors, members 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.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: А.С. Лучинин, С.В. Семочкин.

Сбор и обработка данных: А.С. Лучинин, А.А. Семенова.

Анализ и интерпретация данных: А.С. Лучинин, А.А. Семенова.

Подготовка рукописи: А.С. Лучинин, А.А. Семенова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: A.S. Luchinin, S.V. Semochkin.

Data collection and processing: A.S. Luchinin, A.A. Semenova.

Data analysis and interpretation: A.S. Luchinin, A.A. Semenova.

Manuscript writing: A.S. Luchinin, A.A. Semenova.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

А.С. Лучинин — <https://orcid.org/0009-0006-0020-3168>

А.А. Семенова — <https://orcid.org/0000-0003-4951-3053>

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moore KLF, Turesson I, Genell A, et al. Improved survival in myeloma patients—a nationwide registry study of 4,647 patients ≥ 75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*. 2022;108(6):1640–51. doi: 10.3324/haematol.2021.280424.
- Chacon A, Leleu X, Bobin A. 30 Years of Improved Survival in Non-Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancers*. 2023;15(7):1929. doi: 10.3390/cancers15071929.
- Awada H, Thapa B, Awada H, et al. A Comprehensive Review of the Genomics of Multiple Myeloma: Evolutionary Trajectories, Gene Expression Profiling, and Emerging Therapeutics. *Cells*. 2021;10(8):1961. doi: 10.3390/cells10081961.

- Maura F, Bergsagel PL. Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma: Clinical Implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024;38(2):267–79. doi: 10.1016/j.hoc.2023.12.010.
- Cazaubiel T, Mulas O, Montes L, et al. Risk and Response-Adapted Treatment in Multiple Myeloma. *Cancers*. 2020;12(12):3497. doi: 10.3390/cancers12123497.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146–56. doi: 10.1093/geron/56.3.m146.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–95. doi: 10.1503/cmaj.050051.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, 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.
- Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910–21. doi: 10.3324/haematol.2016.162693.
- Isaacs A, Fiala M, Tuchman S, Wildes TM. A comparison of three different approaches to defining frailty in older patients with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(2):311–5. doi: 10.1016/j.jgo.2019.07.004.
- Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980–7. doi: 10.3324/haematol.2012.075051.
- Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780–91. doi: 10.1038/leu.2012.336.
- Musto P, Statuto T, Valvano L, et al. An update on biology, diagnosis and treatment of primary plasma cell leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(4):245–53. doi: 10.1080/17474086.2019.1598258.
- Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2018;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1.
- Royer B, Minvielle S, Diouf M, et al. Bortezomib, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Dexamethasone Induction Followed by Stem Cell Transplantation for Primary Plasma Cell Leukemia: A Prospective Phase II Study of the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2125–32. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1929.
- Musto P, Simeon V, Martorelli MC, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):222–5. doi: 10.1038/leu.2013.241.
- Parrondo RD, Roy V, Sher T, et al. Use of KR-D-PACE as Salvage Therapy in Aggressive, Relapsed/Bortezomib-Refractory Extramedullary Multiple Myeloma: A Report of Two Cases and Literature Review. *Case Rep Hematol*. 2020;2020:4360926. doi: 10.1155/2020/4360926.
- Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018;32(9):1883–98. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7.
- Ramadas P, Williams M, Duggan DB. Plasmablastic Lymphoma or Plasmablastic Myeloma: A Case of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Case Rep Hematol*. 2021;2021:4354941. doi: 10.1155/2021/4354941.
- Larsen JT, Chee CE, Lust JA, et al. Reduction in plasma cell proliferation after initial therapy in newly diagnosed multiple myeloma measures treatment response and predicts improved survival. *Blood*. 2011;118(10):2702–7. doi: 10.1182/blood-2011-03-341933.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1086–107. doi: 10.1002/ajh.26590.
- Thakurta A, Ortiz M, Bleuca 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.
- Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159–70. doi: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- Perrot A, Corre J, Avet-Loiseau H. Risk Stratification and Targets in Multiple Myeloma: From Genomics to the Bedside. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:675–80. doi: 10.1200/EDBK_200879.
- Hebraud B, Leleu X, Lauwers-Cances V, et al. Deletion of the 1p32 region is a major independent prognostic factor in young patients with myeloma: the IFM experience on 1195 patients. *Leukemia*. 2014;28(3):675–9. doi: 10.1038/leu.2013.225.
- Walker BA, Boyle EM, Wardell CP, et al. Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome: Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3911–20. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1503.
- Abdallah NH, Binder M, Rajkumar SV, et al. A simple additive staging system for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2022;12(1):1–9. doi: 10.1038/s41408-022-00611-x.
- Yang P, Zhou F, Dong Y, et al. The R2-ISS in a Multicenter Cohort of Chinese Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *HemaSphere*. 2023;7(4):e857. doi: 10.1097/H59.0000000000000857.

29. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):360–76. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
30. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood.* 2012;119(4):940–8. doi: 10.1182/blood-2011-09-379164.
31. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
32. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621–31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.
33. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621–34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
34. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(5):679–86. doi: 10.1182/blood-2010-02-268862.
35. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed multiple myeloma according to risk status: Results from the FORTE trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):8002. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002.
36. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood.* 2020;136(8):936–45. doi: 10.1182/blood.2020005288.
37. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10218):132–41. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
38. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104–15. doi: 10.1056/NEJMoa1817249.
39. 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.
40. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e456–e468. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30099-5.
41. Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2016;127(9):1102–8. doi: 10.1182/blood-2015-08-662627.
42. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M, et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. *Leukemia.* 2020;34(2):604–12. doi: 10.1038/s41375-019-0595-5.
43. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018;182(2):222–30. doi: 10.1111/bjh.15261.
44. Hoff FW, Banerjee R, Khan A, et al. Retrospective Observational Study on Real-World Bortezomib Prescribing Patterns and Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):544. doi: 10.1182/blood-2023-178950.
45. Banerjee R, Wang B, Anderson LD, 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):1–3. doi: 10.1038/s41408-023-00937-0.
46. Bhutani M, Usmani SZ. Quadruplets come of age for newly diagnosed multiple myeloma. *Lancet.* 2020;395(10218):94–6. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33063-6.
47. Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood.* 2011;117(11):3025–31. doi: 10.1182/blood-2010-09-307645.
48. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica.* 2018;103(2):197–211. doi: 10.3324/haematol.2017.174573.
49. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):57–73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.
50. Goldschmidt H, Mai EK, Durig J, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia.* 2020;34(7):1853–65. doi: 10.1038/s41375-020-0724-1.
51. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
52. Derman BA, Fonseca R. Measurable Residual Disease and Decision-Making in Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024. doi: 10.1016/j.hoc.2023.12.009.
53. Fan H, Wang B, Shi L, et al. Monitoring minimal residual disease in patients with multiple myeloma by targeted tracking serum M-protein using mass spectrometry (EasyM). *Clin Cancer Res.* 2024;30(6):1131–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2767.
54. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(1):28–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3160.
55. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(12):1565–8. doi: 10.1038/bmt.2016.222.
56. Lahuerta J-J, Paiva B, Vidrales M-B, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2900–10. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517.
57. Owen RG. Minimal residual disease (MRD) in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications (including imaging). *HemaSphere.* 2019;3(Suppl):124–6. doi: 10.1097/HS9.0000000000000243.
58. Goicoechea I, Puig N, Cedena M-T, et al. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood.* 2021;137(1):49–60. doi: 10.1182/blood.2020006731.
59. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(23):2456–64. doi: 10.1182/blood-2018-06-858613.
60. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40(25):2901–12. doi: 10.1200/JCO.21.01935.
61. Dhakal B, Usmani S. Daratumumab and Lenalidomide Maintenance Guided by Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. *Hematologist.* 2021;18(6). doi: 10.1182/hem.718.6.202166.
62. Askeland FB, Rasmussen A-M, Lysen A, et al. P889: Will outcome improve by treating multiple myeloma patients at MRD relapse? the remnant study (relapse from MRD negativity as indication for treatment). *HemaSphere.* 2022;6(Suppl):781–2. doi: 10.1097/01.HS9.00000846432.28047.c0.
63. Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1726–37. doi: 10.1056/NEJMoa1817226.
64. Moreau P, Zweegman S, Perrot A, et al. Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the Cassiopeia Companion Study. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):692. doi: 10.1182/blood-2019-123143.
65. Dhakal B, Sharma S, Balcioglu M, et al. Assessment of Molecular Residual Disease Using Circulating Tumor DNA to Identify Multiple Myeloma Patients at High Risk of Relapse. *Front Oncol.* 2022;12:786451. doi: 10.3389/fonc.2022.786451.
66. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997. doi: 10.1038/ncomms3997.
67. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132(6):587–97. doi: 10.1182/blood-2018-03-840132.
68. Ernst T, Aebi S, Zander A, Zander T. Partial response to dabrafenib and trametinib in relapsed BRAF V600E-mutated multiple myeloma and possible mechanisms of resistance. *BMJ Case Rep.* 2022;15(4):e246264. doi: 10.1136/bcr-2021-246264.
69. Sharmar JP, Chmielecki J, Morosini D, et al. Vemurafenib response in 2 patients with posttransplant refractory BRAF V600E-mutated multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(5):e161–3. doi: 10.1016/j.clml.2014.06.004.
70. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell.* 2014;25(1):91–101. doi: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
71. Srkalovic G, Hussein MA, Hoering A, et al. A phase II trial of BAY 43-9006 (sorafenib) (NSC-724772) in patients with relapsing and resistant multiple myeloma: SWOG S0434. *Cancer Med.* 2014;3(5):1275–83. doi: 10.1002/cam4.276.
72. Yordanova A, Hose D, Neben K, et al. Sorafenib in patients with refractory or recurrent multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2013;31(4):197–200. doi: 10.1002/hon.2043.
73. Badawi M, Coppola S, Eckert D, et al. Venetoclax in biomarker-selected multiple myeloma patients: Impact of exposure on clinical efficacy and safety. *Hematol Oncol.* 2024;42(1):e3222. doi: 10.1002/hon.3222.
74. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):578–98. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.01.003.
75. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1630–42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8.
76. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, et al. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). *J Clin Oncol.* 2021;39(32):3602–12. doi: 10.1200/JCO.21.00443.

77. 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-EP1 Study. *Cancers*. 2023;15(5):1508. doi: 10.3390/cancers15051508.

78. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020;10(8):82. doi: 10.1038/s41408-020-00348-5.

79. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411–7. doi: 10.1182/blood-2014-11-612069.

80. Bobin A, Manier S, De Keizer J, et al. P891: Ixazomib, Pomalidomide and Dexamethasone (IXPD) In Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Characterized with High-Risk Cytogenetics. *HemaSphere*. 2022;6(Suppl):783–4. doi: 10.1097/01.HS9.0000846440.48761.8d.

