

**ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Кострома И.И.¹, Юдина В.А.^{1,2}, Романенко Н.А.¹, Степченкова Е.И.^{3,4}, Сидорова Ж.Ю.⁵,
Бессмельцев С.С.¹, Сидоркевич С.В.¹, Грицаев С.В.¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
191024, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»,
Санкт-Петербургский филиал, 199034, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ
«Курчатовский институт», 188300, Ленинградская область, Россия

Резюме. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) является этапом лечения больных множественной миеломой (ММ), которые по статусу коморбидности могут быть кандидатами на высокодозную химиотерапию. Эффективность АутоТГСК зависит от многих факторов, включая интенсивность режима кондиционирования и вариант ответа в посттрансплантационном периоде. Значение варианта ответа непосредственно перед проведением АутоТГСК оспаривается многими авторами. По результатам проведенного ретроспективного исследования не выявлено значимого различия в медиане беспрогрессивной и общей выживаемости больных ММ в зависимости от вида лекарственных препаратов, назначаемых в индукционном периоде. Вместе с тем анализ частоты отдельных вариантов ответа перед АутоТГСК в совокупности с необходимостью смены терапии для достижения не менее чем частичного ответа и характер назначаемого для этого лечебного пособия позволили сделать заключение о целесообразности раннего перевода на резервные комбинации препаратов.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вариант ответа, выживаемость.

**INDUCTION THERAPY AND SURVIVAL OF MULTIPLE MYELOMA
PATIENTS AFTER AUTOLOGICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION**

Kostroma I.I.¹, Yudina V.A.^{1,2}, Romanenko N.A.¹, Stepchenkova E.I.^{3,4}, Sidorova Zh.Yu.⁵, Bessmeltsev S.S.¹, Sidorkevich S.V.¹, Gritsaev S.V.¹

¹*FGBU "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia", 191024, St. Petersburg, Russia*

²*FGBU "National Medical Center named after N.N. V. A. Almazov»*

Ministry of Health of Russia, 197341, St. Petersburg, Russia

³*FGBOU VO "St. Petersburg State University", 199034, St. Petersburg, Russia*

⁴*FGBUN "Institute of General Genetics. N.I. Vavilov RAS,*

St. Petersburg branch, 199034, St. Petersburg, Russia

⁵*FGBU Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», 188300, Leningradskaya Oblast, Russia*

Summary. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AutoHSCT) is a step in the treatment of patients with multiple myeloma (MM), who, according to their comorbidity status, may be candidates for high-dose chemotherapy. The effectiveness of AutoHSCT depends on many factors, including the intensity of the conditioning regimen and the response in the post-transplant period. Many authors dispute the value of the answer option immediately before AutoHSCT. According to the results of the retrospective study, there was no significant difference in the median of progressive and overall survival of patients with MM, depending on the type of drugs prescribed during the induction period. At the same time, an analysis of the frequency of individual response options before AutoHSCT, together with the need to change therapy to achieve at least a partial response, and the nature of the therapeutic benefit prescribed for this, made it possible to conclude that an early transfer to reserve combinations of drugs is expedient.

Key words: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, response variant, survival.

Введение. Неизлечимость множественной миеломы (ММ) на современном этапе развития медицины объясняется сложными, до конца не распознанными, механизмами возникновения и развития заболевания, предполагающих вовлечение значительного числа чередующихся молекулярно-генетических событий и повреждений микроокружения [1, 2]. Как следствие – выраженная биологическая гетерогенность ММ, которая ограничивает

возможности разработки таргетных препаратов с переходом на персонифицированное лечение.

Вместе с тем, регистрация препаратов, модифицирующих принципиальные, присущие всем больным, патогномоничные процессы и воздействующих на кластеры дифференцировки, экспрессированные на поверхности плазматических клеток независимо от характера генетических нарушений, позволила значимо повысить эффективность лечения [3, 4]. В немалой мере улучшению выживаемости больных ММ способствовало понимание и применение в рутинной практике важных для корректной диагностики и выбора тактики лечения положений. Это безусловная стратификация на группы риска по результатам комплексного обследования с обязательным выполнением цитогенетического и FISH исследований. Оценка статуса коморбидности и хрупкости больного. Достижение максимально возможно ответа по причине ассоциации выживаемости с вариантом ответа и статусом минимальной остаточной болезни (МОБ). Приоритетность комбинированных схем с включением не менее двух противомиеломных препаратов. Длительное непрерывное лечение, включая поддерживающую терапию после достижения ответа [5, 6].

Высокодозная химиотерапия с последующей инфузией собственных, предварительно заготовленных и криоконсервированных, гемопоэтических стволовых клеток или, другими словами, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) занимает позицию консолидирующей терапии в этапном лечении больных вновь диагностированной ММ, которые по статусам коморбидности и хрупкости могут быть кандидатами на данный вид высокотехнологичной медицинской помощи. Вклад АутоТГСК в улучшение результативности лечения больных ММ был продемонстрирован в ряде проспективных исследований и подтвержден результатами сравнительных исследований с новыми лекарственными препаратами [7 – 12].

Несмотря на тенденцию к усилению интенсивности индукционных схем путем включения в их состав препаратов резерва, моноклональных анти-CD38 антител и/или дополнительного, четвертого, препарата, особенно при обнаружении неблагоприятных хромосомных aberrаций [8], большинство авторов улучшение беспрогрессивной и общей выживаемости связывает с достижением полного ответа (ПО) и устойчивого МОБ негативного статуса непосредственно после проведения АутоТГСК [8,13–15]. Существует и противоположное мнение о более важной роли индукционной терапии [16, 17]. Учитывая, что выполнение АутоТГСК, одиночной или тандемной, не во всех случаях сопровождается углублением качества ответа [18], вопрос об обязательном достижении

ПО или очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) в предтрансплантационном периоде путем перевода больных на новые схемы остается дискуссионным.

Цель. Сравнить выживаемость больных вновь диагностированной ММ в зависимости от состава индукционной терапии перед проведением одиночной АутоТГСК.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели выполнен ретроспективный анализ выживаемости 86 больных впервые диагностированной ММ, которым АутоТГСК была выполнена в период с 2011 по 2022 годы.

Критериями отбора историй болезни были: 1. наличие информации о характере лечения, предшествовавшего проведению АутоТГСК; 2. одиночная трансплантация независимо от вида режима мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь и режима кондиционирования; 3. отсутствие прогрессии ММ и смерти больного во время и после проведения АутоТГСК в течение 3-х месяцев.

В зависимости от характера лекарственных препаратов, назначаемых в предтрансплантационном периоде, были сформированы 3 группы больных.

В группу 1 вошли 17 больных с медианой возраста 56 (24 – 63) лет, которым трансплантация была выполнена в период с 2019 по 2022 годы. В индукционном периоде помимо бортезомиба, который получали все без исключения больные, назначался карфилзомиб (n = 13; 76,5 %), леналидомид (n = 8; 47,1 %), моноклональные анти-CD38 антитела (n = 7; 41,2 %) и помалидомид (n = 1, 5,9 %). Только один из названных препаратов получили 7 (41,2 %) больных: 6 – карфилзомиб в составе схемы Kd и 1 – даратумумаб в монорежиме. Два препарата получили 8 (47,1 %) больных и три препарата – 2 (11,7 %) больных. Наряду с уже указанными схемами применялись следующие комбинации препаратов: Rd, RVd, KRd, D-Kd, D-Rd и Isa-Pd. Основаниями для перевода на новые схемы лечения была неэффективность первой, стандартно назначаемой бортезомиб-содержащей, схемы, что проявлялось в виде стабилизации заболевания или минимального ответа. Выбор схемы в большинстве случаев был мотивирован возможностями лечебного учреждения.

Группа 2 была составлена из 29 больных с медианой возраста 55,5 (42 – 69) года, которым трансплантация была выполнена с 2016 по 2022 годы. Все больные в период, предшествующий выполнению АутоТГСК, получали бортезомиб и леналидомид. Последний назначался преимущественно в составе схемы VRd и реже – Rd.

В третью, самую многочисленную группу, были включены 40 больных, медиана возраста которых была 58 (34 – 68) лет и которым АутоТГСК была проведена с 2011 по 2022 годы. Больным назначались только бортезомибсодержащие схемы: преимущественно VCD и реже PAD.

В посттрансплантационном периоде всем больным была рекомендована поддерживающая терапия.

Из-за небольшого числа исследований кариотипа, выполненных в дебюте заболевания, характер хромосомных повреждений в данном исследовании не рассматривался. Также на учитывались данные оценки МОБ статуса по причине единичных данных в третьей группе. Варианты ответа определяли согласно критериям IMWG [19].

Обработка результатов проводилась по точному методу Фишера с использованием показателя отношения рисков (ОР) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) и значения $p < 0,05$. Точкой отсчета для построения кривых Каплана – Мейера была дата выполнения АутоТГСК. Законченными событиями при построении кривой ВБП были даты констатации прогрессирования или рецидива заболевания, включая биохимический в случае инициации специфической терапии.

Результаты. Варианты ответа перед проведением АутоТГСК представлены в таблице 1.

Таблица 1

Варианты ответа, констатированные перед проведением АутоТГСК

Варианты ответа	Группы больных		
	1	2	3
Полный ответ, n (%)	5 (29,4)	9 (31,1)	14 (35,0)
Очень хороший частичный ответ, n (%)	6 (35,3)	5 (17,2)	12 (30,0)
Полный ответ и очень хороший частичный ответ, n (%)	11 (64,7)	14 (48,3)	26 (65,0)
Частичный ответ, n (%)	4 (23,5)	15 (51,7)	13 (32,5)
Стабилизация / Прогрессия, n (%)	2 (11,8)	0	1 (2,5)

Частота отдельных вариантов ответа между группами значимо не различалась. Вместе с тем число больных с частичным ответом (ЧО) было наименьшим в группе 1 по сравнению со второй и третьей группами: 23,5 %, 51,7 % и 32,5 % соответственно. Различие в частоте ЧО между первой и второй группами приближается к значимому: 0,060. При практически идентичных показателях полного ответа, число больных с ОХЧО было наименьшим во второй группе: 17,2 % против 35,3 % и 30,0 % в первой и третьей группах соответственно, но различия не достигали значимых величин. Суммарное число больных с ПО и ОХЧО было наименьшим во второй группе: 48,3 % против 64,7 % в группе 1 и 65,0 % в группе 3. Немаловажным фактом для интерпретации результатов

проведенного анализа является наибольший процент больных с биохимической прогрессией в первой группе: 11,8 % против 2,5 % в третьей группе и отсутствии таковых в группе 2.

Режимы кондиционирования, использованные в качестве предтрансплантационной подготовки, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Режимы кондиционирования, использованные в группах больных

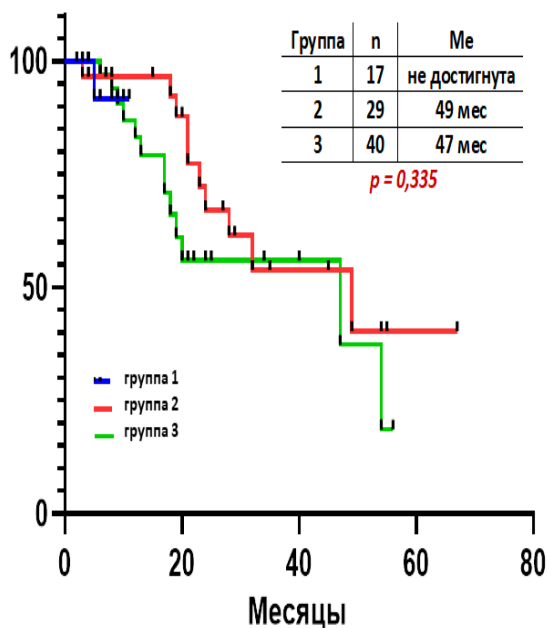
Режимы кондиционирования	Группы больных		
	1	2	3
Мелфалан в монорежиме, n (%)	10 (58,8)	23 (79,3)	32 (80,0)
Мелфалан и карфилзомиб, n (%)	7 (41,2)	5 (17,2)	5 (12,5)
Мелфалан и тиотепа, n (%)	0	1 (3,5)	3 (7,5)

Случаи с назначением мелфалана в монорежиме в дозе 200 и 140 мг/м² были объединены. Различие по числу больных, получивших тот или иной режим кондиционирования, было значимым только для комбинации мелфалана с карфилзомибом: наибольшая частота назначения данного режима была в первой группе (41,2 %), несколько меньше в группе 2 (17,2 %; $p = 0,074$) и значимо меньше в группе 3 (12,5 %; $p = 0,015$). Основной причиной включения карфилзомиба в состав режима кондиционирования была медленная скорость достижения ЧО или необходимость перевода больного на новую схему из-за неэффективности предыдущей.

Медиана периода наблюдения за больными после АутоТГСК была 6 (3 – 15), 30 (4 – 77) и 17 (4 – 105) месяцев соответственно.

Расчетные показатели медианы БПВ были следующими: не достигнута в первой группе, 49 месяцев во второй и 47 месяцев в третьей группе. Различия как в целом ($p = 0,335$), так и между отдельными группами не достигали значимых величин. Между 1 и 2 группами: ОР = 0,64, 95 % ДИ 0,05-7,7; $p = 0,612$. Между 1 и 3 группами ОР = 0,94, 95 % ДИ 0,12-7,6; $p = 0,944$. Между 2 и 3 группами ОР = 1,7, 95 % ДИ 0,73-3,8; $p = 0,124$ (рисунок 1).

Беспрогрессивная выживаемость



Общая выживаемость

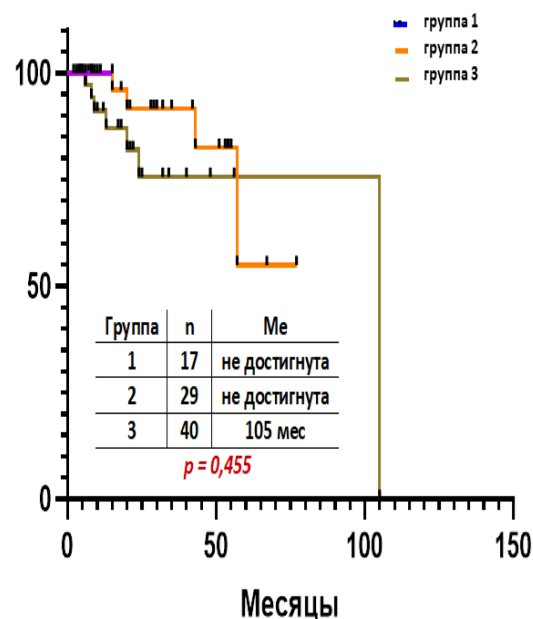


Рисунок 1. Беспрогрессивная и общая выживаемость больных

Расчетные показатели медианы ОВ были следующими: не достигнута в первой и второй группах и 105 месяцев в третьей группе. Так же, как и в случае с БПВ, различия по ОВ в целом ($p = 0,455$) и между отдельными группами были незначимы. Между 1 и 2 группами $p = 0,845$. Между 1 и 3 группами $p = 0,412$. Между 2 и 3 группами; $p = 0,138$

Обсуждение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как этап высокодозной терапии больных ММ предполагает возможность преодоления лекарственной резистентности. Биологическим эквивалентом данного феномена является дальнейшая редукция объема клеток патологического клона и подавление субклонов, нередко являющихся причиной прогрессии заболевания. Клинический аналог — длительная выживаемость [7 – 12].

Частота полного и очень хорошего частичного ответа перед проведением АутоТГСК колеблется от 40 до 90 % [7, 8, 18, 20 – 23]. Разброс показателей вполне предсказуем. Помимо специфичных для каждого исследования критериев включения, различается состав больных, в частности, по числу случаев с неблагоприятными хромосомными aberrациями. Не менее важным фактором является интенсивность индукционных курсов. Так если в исследовании MN02/HO95 больным назначалась схема VCD, то в исследованиях GRIFFIN и CASSIOPEA это были 4-хкомпонентные схемы D-VRd и D-VTd соответственно.

Улучшение качества ответа после АутоТГСК, выражаемое в достижении ПО или ОХЧО, ассоциировано со значимым улучшением выживаемости [13 – 15]. Данная находка обусловлена не только сокращением объема продуцирующих парапротеин миеломных клеток, но и снижением их количества до уровня, интерпретируемого как МОБ негативный статус. Тем самым принципиальное значение приобретает интенсивность режима кондиционирования [24, 25]. Наряду с этим, следует отметить, что высокодозная химиотерапия – один из этапов лечения больных ММ. Немаловажную роль в сохранении достигнутого эффекта или дальнейшем снижении числа патологических клеток и, следовательно, в предупреждении прогрессии заболевания отводится консолидирующей и поддерживающей терапии [26, 27].

Значение глубины ответа перед проведением АутоТГСК как принципиального предиктора рецидива в посттрансплантационном периоде было продемонстрировано в нескольких публикациях [16, 17]. Так С. Goswami с соавт. [16] наряду с прогрессией ММ до проведения трансплантации и нарушением функции почек выделили еще один, третий, показатель, сопряженный с риском рецидивирования после АутоТГСК. Это – ответ на индукционную терапию хуже, чем ОХЧО.

L. Garderet с соавт. [28] по результатам анализа 1 222 историй болезни установили, что длительность индукционного периода, необходимого для достижения $\geq$ ОХЧО, также как вариант индукционной схемы (VRD и VTD vs VD, VCD и PAD vs CTD) не оказывали влияния на БПВ и ОВ в посттрансплантационном периоде. Улучшение БПВ зависело только от варианта ответа в первые 4 – 5 месяцев индукционной терапии, что подтверждает значение чувствительности миеломных клеток к проводимой терапии.

Принимая во внимание данные литературы, следует предположить, что несмотря на отсутствие информации о характере молекулярно-генетических изменений, состав больных в сформированных нами группах различался по биологическому фенотипу заболевания. В первой группе больные имели преимущественно менее благоприятные варианты. Для достижения ответа им потребовалась смена терапии. Более того, у 12 % больных на момент выполнения АутоТГСК была констатирована биохимическая прогрессия. Напротив, третью группу составили больные с относительно благоприятными вариантами: у них миеломные клетки сохраняли чувствительность к бортезомибу.

К недостаткам собственного исследования относятся его ретроспективный характер, а также небольшое число больных и короткий период наблюдения в первой группе. Тем не менее отсутствие значимой разницы в БПВ и ОВ между группами дает основание предположить, что АутоТГСК уравнивает шансы больных ММ с $\geq$ ЧО на выживаемость независимо от характера и интенсивности индукционных курсов.

При сроке наблюдения от 3 до 15 месяцев медиана БПВ в первой группе не была достигнута. Как долго сохранится данная тенденция зависит от многих причин, среди которых – вариант ответа, частота и глубина МОБ негативного статуса в посттрансплантационном периоде. Тем не менее, учитывая идентичность медианы БПВ больных во второй и третьей группах (49 и 47 месяцев), высокую частоту ЧО у больных второй группы после перевода на схемы Rd или RVD (52 %), а также данные клинических исследований [3, 4], сделано заключение об оправданности раннего перевода больных с отсутствием или минимальным ответом на бортезомибсодержащие схемы на новые комбинации препаратов с включением, в частности, анти-CD38 моноклональных антител, особенно в случае неблагоприятных хромосомных аберраций.

Заключение. Ухудшение выживаемости больных ММ с каждым последующим рецидивом оправдывает усилия, направленные на достижение максимально возможного по глубине ответа и длительное его поддержание [29, 30]. Решение сформулированной цели обеспечивается этапностью лечения, в которой роль высокодозной консолидации отводится АутоТГСК. Наряду со значением качества ответа после АутоТГСК, предиктором риска развития рецидива в посттрансплантационном периоде является и вариант ответа непосредственно перед проведением трансплантации.

Эффективность высокодозного мелфалана, как препарата стандартно назначаемого в качестве режима кондиционирования, зависит от многих причин [18, 25] и ее не всегда удастся спрогнозировать.

Результаты проведенного анализа в совокупности с данными клинических исследований, в которых продемонстрирована возможность преодоления резистентности миеломных клеток с неблагоприятным биологическим фенотипом комбинацией ингибитора протеасомы второго поколения (карфилзомиб) и иммуномодулятора третьего поколения (помалидомид) с анти-CD38 моноклональными антителами (даратумумаб, изатуксимаб) [3,4], дают основание рекомендовать ранний перевод на новые 3- и 4-хкомпонентные схемы при неэффективности первой индукционной схемы. Предполагается, что рекомендуемая тактика ведения больных будет способствовать быстрейшему купированию симптомов заболевания с улучшением качества жизни, раннему достижению ПО и ОХЧО и увеличению кандидатов на аутологичную трансплантацию.

Работа поддержана грантом РНФ № 20–15–00081.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aksenova A.Y., Zhuk A.S., Lada A.G. et al. Genome instability in multiple myeloma: facts and factors. *Cancers*. 2021; 13: 5949. <https://doi.org/10.3390/cancers13235949>.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК; 2016; 516 с.
3. Бессмельцев СС. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1). *Вестник гематологии*. 2022; 2: 4–26.
4. Бессмельцев СС. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 2). *Вестник гематологии*. 2022; 3: 4–31.
5. Rajkumar S. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97: 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>.
6. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2021; 5: e528. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000528>.
7. 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: e456–e468. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30099-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30099-5).
8. Voorhees P.M., Rodriguez C., Reeves B. et al. Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN. *Blood Adv*. 2021; 5: 1092–1096. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003642>.
9. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1311–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>.
10. Kwee Y., William W., de Tute R. et al. Upfront autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone consolidation with carfilzomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma in England and Wales (CARDAMON): a randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2023; 10: e93–e106. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00350-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00350-7).
11. Gay F., Musto P., Rota-Scalabrini D. et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma

- (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1705–1720. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00535-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00535-0).
12. Richardson P., Jacobus S., Weller E. et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med.* 2022; 387:132–147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204925>.
 13. Aggarwal M., Agrawal N., Yadav N. et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2018; 97: 1869–1877. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3370-1>.
 14. Zhang B.L., Zhou J., Lin Q.D. et al. Retrospective analysis of the efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Artif Organs.* 2019; 43:1028–1034. <https://doi.org/10.1111/aor.13468>.
 15. Zhou H., Jian Y., Du J. et al. Prognostic nomogram for multiple myeloma early relapse after autologous stem cell transplant in the novel agent era. *Cancer Med.* 2023. <https://doi.org/10.1002/cam4.5630>.
 16. Goswami C, Poonia S, Kumar L, et al. Staging system to predict the risk of relapse in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Front Oncol.* 2019; 9: 633. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00633>.
 17. Harousseau J.L., Avet-Loiseau H., Attal M. et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 trials. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5720–5726. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1060>.
 18. Кострома И.И., Сидорова Ж.Ю., Семенова Н.Ю. и др. Возможные предикторы и качество ответа после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология.* 2021; 3: 333–339. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339>.
 19. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e328–e46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).
 20. Moreau P., Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019; 394: 29–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1).
 21. Byun J.M., Park S.S., Yoon S.S. et al. Advantage of achieving deep response following frontline daratumumab-VTd compared to VRd in transplant-eligible multiple myeloma: multicenter study. *Blood Res.* 2023. <https://doi.org/10.5045/br.2023.2023005>.

22. Gagelmann N., Eikema D.J., Koster L. et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the chronic malignancies working party of the european society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25: 2134–2142. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.004>.
23. Stadtmauer E., Pasquini M., 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: 589–597. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00685>.
24. Kumar L., Sahoo R., Kumar S. et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma: Impact of melphalan dose on the transplant outcome. *Leuk Lymphoma.* 2023; 64: 378–387. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2148214>.
25. Кострома И.И., Жук А.С., Сидорова Ж.Ю. и др. Эффективность режимов комбинированной лекарственной предтрансплантационной подготовки у пациентов с однократной трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология.* 2023; 16: 88–95. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-88-95>.
26. Moreau P., Cyrille H., Aurore P. et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1378–1390. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00428-9).
27. Pasvolsky O., Milton D., Rauf M. et al. Lenalidomide-based maintenance after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with high-risk multiple myeloma. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28: 752.e1–752.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.07.028>.
28. Garderet L., Sbianchi G., Iacobelli S. et al. Prognostic impact of early-versus-late responses to different induction regimens in patients with myeloma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation: Results from the CALM study by the CMWP of the EBMT. *Eur J Haematol.* 2021; 106: 708–715. <https://doi.org/10.1111/ejh.13602>.
29. Girvan A., Yu J., Kamalakar R. et al. Treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma receiving ≥ 3 lines of therapy: a real-world evaluation in the United States. *Blood.* 2022; 140 (Suppl 1): 5288–5290. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-156225>.
30. Lee Y., Yoon J., Park B., Eom H.S. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with newly diagnosed multiple myeloma: an analysis using National Health Insurance service database. *Blood.* 2022; 140 (Suppl 1): 5156–5157. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157676>.