

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61



Применение помалидомида у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование

В.Г. Потапенко¹, Е.В. Баумерт², А.А. Боброва³, Р.В. Ващенко¹, Н.В. Дорофеева¹, К.Д. Капранов³, Е.В. Карягина², А.Н. Леванов⁴, А.С. Лучинин⁵, С.И. Моисеев⁶, А.В. Новицкий², А.С. Низамутдинова⁷, О.В. Пирогова⁸, С.А. Повзун⁹, М.В. Платонов⁶, В.В. Порунова⁸, Д.А. Пташников¹⁰, В.В. Рябчикова¹, С.Я. Сименив¹¹, И.А. Скороход¹, Е.А. Украинченко⁷, Д.А. Чагинская¹, Т.В. Шелехова⁴, М.Н. Широкова³, А.А. Шутылев¹², Н.В. Медведева¹

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

²СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

⁶ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2;

⁷СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; Россия, 193312 Санкт-Петербург, пр-кт Солидарности, 4, корп. 3;

⁸НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; Россия, 192242 Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

¹²ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Введение. Возможности терапии пациентов с множественной миеломой при развитии двойной рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду ограничены. Помалидомид – иммуномодулятор, зарегистрированный для лечения пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость помалидомида в повседневной клинической практике при лечении пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 71 пациента (36 женщин и 35 мужчин) с двойной рефрактерностью множественной миеломы; медиана возраста – 61 (35–79) год. У 53 (79,1 %) пациентов диагностирована III стадия заболевания по классификации Durie–Salmon, у 13 (19,4 %) – II стадия, у 1 (1,5 %) – I стадия, у 4 пациентов стадия заболевания неизвестна. Нефропатия в дебюте отмечена у 10 (15 %) пациентов, функция почек в норме – у 57 (85 %), данных о 4 пациентах нет. Большая часть пациентов ($n = 68$; 95,8 %) получали помалидомид в одной линии терапии, 3 (4,2 %) пациентам препарат назначали в составе двух линий терапии. Всего помалидомид применялся 74 раза. Медиана количества препаратов до назначения помалидомида составила 4 (2–9), в том числе таргетных препаратов – 2 (2–5). У 31 (43,6 %) пациента в 1-й ремиссии проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками. Помалидомид применяли либо в комбинации с низкими дозами дексаметазона (схема «помалидомид + дексаметазон»; $n = 44$; 59,4 %), либо в составе трехкомпонентных схем терапии ($n = 30$; 40,6 %). В составе комбинированных схем назначали препараты, к которым ранее была констатирована рефрактерность ($n = 22$; 73,3 %), или полученные пациентом впервые ($n = 8$; 26,7 %). У 44 (61,9 %) пациентов

продолжительность заболевания перед назначением помалидомидсодержащих схем составила 3 года и более, медиана – 63,5 (37–184) мес. У 27 (38,1 %) пациентов помалидомид был назначен в течение менее 3 лет от начала заболевания, медиана – 21 (6–36) мес. Первичной конечной точкой исследования была оценка выживаемости без прогрессирования. В качестве вторичных конечных точек проанализированы переносимость помалидомидомидации Durie–Salmon, иммунохимического варианта, предлеченности и выбора 3-го препарата в прогнозировании ответа, нежелательных явлений и выживаемости без прогрессирования.

Результаты. Медиана общей выживаемости от начала терапии помалидомидом составила 6 (0,5–42) мес при медиане наблюдения 12 (1–50) мес. Медиана времени от верификации диагноза до назначения помалидомидомидации – 44,5 (6–184) мес. Медиана числа курсов терапии с помалидомидомидом составила 3 (1–30) (межквартильный диапазон 2–7 курсов). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 (1–30) мес. Нежелательные явления зарегистрированы в 34 (46,5 %) эпизодах помалидомидсодержащей терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями были нейтропения III–IV степеней ($n = 14$; 41,3 %), инфекционные осложнения ($n = 7$; 20,7 %), а также астенический синдром с ограничением повседневной активности ($n = 6$; 20,6 %). Частота нежелательных явлений оказалась выше у пациентов, получавших трехкомпонентные схемы, по сравнению с двухкомпонентными: 43,3 % ($n = 13$) и 27,2 % ($n = 12$) соответственно ($p = 0,008$). Частота ответа на противоопухолевую терапию составила 70 % ($n = 52$). Статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования в зависимости от варианта терапии с помалидомидомидом (двух- или трехкомпонентная схема) не выявлено.

Заключение. Схема «помалидомид + дексаметазон» менее токсична и одинаково действенна по сравнению с трехкомпонентной терапией, включающей препарат с констатированной ранее рефрактерностью. В повседневной клинической практике помалидомидсодержащие схемы эффективны у большинства пациентов, в том числе тяжело предлеченных.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, двойная рефрактерность, триплет, леналидомид, бортезомиб

Для цитирования: Потапенко В.Г., Баумерт Е.В., Боброва А.А. и др. Применение помалидомидомидации у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением множественной миеломы: многоцентровое ретроспективное исследование. Онкогематология 2022;17(3):48–61. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61

Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study

V.G. Potapenko¹, E.V. Baumert², A.A. Bobrova³, R.V. Vashchenkov¹, N.V. Dorofeeva¹, K.D. Kaplanov³, E.V. Karyagina², A.N. Levanov⁴, A.S. Luchinin⁵, S.I. Moiseev⁶, A.V. Novitskii², A.S. Nizamutdinova⁷, O.V. Pirogova⁸, S.A. Povzun⁹, M.V. Platonov⁶, V.V. Porunova⁸, D.A. Ptashnikov¹⁰, V.V. Ryabchikova¹, S.Ya. Simeniv¹¹, I.A. Skorokhod¹, E.A. Ukrainchenko⁷, D.A. Chaginskaya¹, T.V. Shelekhova⁴, M.N. Shirokova³, A.A. Shutylev¹², N.V. Medvedeva¹

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint-Petersburg 197110, Russia;

²City Hospital No. 15; 4 Avangardnaya St., Saint-Petersburg 198205, Russia;

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

⁶A.M. Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia; 4/2 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

⁷City Alexander Hospital; Build. 3, 4 Prospekt Solidarnosti, Saint-Petersburg 193312, Russia;

⁸Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

⁹I.I. Dzhaneldidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; 3 Budapeshtskaya St., Saint-Petersburg 192242, Russia;

¹⁰R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint-Petersburg 195427, Russia;

¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

¹²Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Background. The treatment options for patients with multiple myeloma who refractory to previous bortezomib and lenalidomide therapy are limited. Pomalidomide is an immunomodulatory agent that was registered for the treatment of patients with double refractory multiple myeloma.

Aim. To evaluate efficacy, safety and optimal course of the therapy with pomalidomide in routine practice in patients with double refractory multiple myeloma.

Materials and methods. Overall, 71 patients with double refractory multiple myeloma were included in the retrospective analysis. There were 36 males and 35 females. The median age was 61 years (range 35–79). According to Durie–Salmon staging system, there were 53 (79.1 %) patients in stage III, 13 (19.4 %) – stage II, and 1 (1.5 %) – stage I.

The stage was unknown in 4 patients. Kidney impairment at the onset was in 10 (15 %) patients, the normal function was in 57 (85 %) patients and 4 patients had no data. Most patients ($n = 68$, 95.8 %) received pomalidomide in one therapy line, in 3 (4.2 %) patients – drug was given in two lines, totally 74 episodes of use. Median number of drugs prescribed prior to pomalidomide were 4 (2–9) drugs, including target ones – 2 (2–5). In the first remission 31 (43.6 %) patients received high-dose therapy with autologous stem cell transplantation. Pomalidomide was administered in combination with low doses of dexamethasone (PomDex, $n = 44$; 59.4 %) and as a part of triple regimens ($n = 30$; 40.6 %). Previously exposed ($n = 22$; 73.3 %) and new drugs ($n = 8$; 26.7 %) were used in the combination treatment. In 44 (61.9 %) patients pomalidomide was administered more than 3 years after the onset of the disease, median 63.5 (37–184) months. In 27 (38.1 %) patients it was given within less than 3 years after the onset, median 21 (6–36) months. The primary endpoint was progression-free survival. Secondary endpoints – pomalidomide tolerability, response rate and optimal third drug in the triple regimen. The dependence of progression-free survival, frequency of response and adverse events from the pretreatment, the choice of the third drug, gender, age, immunochemical variant, stage according to the International Staging System and to Durie–Salmon classification was studied.

Results. The median time from the diagnosis to the start of pomalidomide therapy was 44.5 (6–184) months. The median of cycles with pomalidomide was 3 (1–30). The response was achieved in 52 (70 %) patients. The median progression-free survival was 4 (1–30) months, overall survival – 6 (0.5–42) months. Adverse effects were noted in 34 (46.5 %) patients. The most frequent adverse events were neutropenia grade III–IV ($n = 14$; 41.3 %), infection ($n = 7$; 20.7 %) and fatigue with limitation of daily activity ($n = 6$; 20.6 %). The rate of adverse events was higher in patients with triplets than doublets regimens of therapy: 43.3 % ($n = 13$) and 27.2 % ($n = 12$) respectively ($p = 0.008$). There were no statistically significant differences in progression-free survival between pomalidomide treatment options (two- or three-component regimen).

Conclusion. Compared to the three-component therapy consisting of drugs to which refractoriness was previously diagnosed the PomDex scheme is less toxic and equally effective. Therapy with pomalidomide is effective in the majority of patients with double refractory multiple myeloma even in heavily pretreated. The toxicity is acceptable.

Keywords: multiple myeloma, pomalidomide, double refractory, triplet, lenalidomide, bortezomib

For citation: Potapenko V.G., Baumert E.V., Bobrova A.A. et al. Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma: multicenter retrospective study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):48–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-48-61

Введение

Множественная миелома (ММ) – одно из самых частых злокачественных заболеваний системы крови. Частота ММ достигает более 1,5 % в структуре всех злокачественных заболеваний и составляет до 10 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 1,8–2,7 случая на 100 тыс. населения, летальность – 2587 случаев [2, 3]. Заболевают ММ преимущественно лица старшей возрастной группы, медиана возраста – 69 лет [1].

Впервые ММ была описана Самуэлем Солли в 1844 г., однако первое лекарство с доказанной эффективностью – сарколизин (мелфалан) – появилось лишь в 1958 г. [4, 5]. С 70-х годов прошлого века началось развитие технологии высокодозной химиотерапии с поддержкой собственными стволовыми клетками, а появление в 90-х годах новых препаратов – ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов – значительно улучшило результаты лечения [4, 6].

В настоящее время применение бортезомиба и леналидомида одобрено большинством экспертных сообществ в качестве начальной терапии ММ [7, 8]. Однако со временем развивается устойчивость, так называемая двойная рефрактерность ММ (ДРММ), что ухудшает прогноз. Медианы общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости при ДРММ составляют 9 и 5 мес соответствен-

но [9]. Число пациентов с двойной рефрактерностью в повседневной практике гематологического отделения при медиане наблюдения 43,5 мес может составлять 17 % [10].

С появлением новых препаратов прогноз при ДРММ улучшился. В практику входят новые лекарственные средства, при этом по результатам исследований трехкомпонентные схемы лечения эффективнее двухкомпонентных. Результаты оценки эффективности различных лекарственных комбинаций при лечении пациентов с ДРММ приведены в табл. 1.

К препаратам, способным преодолеть двойную рефрактерность, относится помалидомид – производное талидомида. Антипролиферативный эффект у леналидомида и помалидомида одинаков, при этом перекрестной рефрактерности у них нет [11]. По силе воздействия на микроокружение, иммуномодулирующей и противовоспалительной активности помалидомид превосходит талидомид и леналидомид [11, 12]. В исследовании I фазы частота общего ответа на терапию комбинацией помалидомида и низких доз дексаметазона при ДРММ составила 29 %, медиана ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 18,3 и 4,6 мес соответственно [13].

Цель исследования – анализ эффективности и переносимости помалидомида у больных с ДРММ в условиях повседневной клинической практики.

Таблица 1. Эффективность различных лекарственных комбинаций у пациентов с ДРММ

Table 1. Efficacy of various drug combinations in patients with DRMM

Автор, год Author, year	Курс Course	Общее число пациентов Total number of patients	Число пациентов с ДРММ Number of patients with DRMM	Ответ на уровне стабилизации и выше, % Response at the level of stabilization and above, %	Медиана выживаемости без прогресси- рования, мес Median progression- free survival, months	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months
О. Десаух и соавт., 2019 [14] O. Decaux et al., 2019 [14]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	2099	2036	Не указано No data	6,2*	24,6*
J.S. Miguel и соавт., 2013 [15] J.S. Miguel et al., 2013 [15]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	225		82	3,7	11,1
А.В. Петров и соавт., 2017 [16] A.V. Petrov et al., 2017 [16]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	10		100	7,8	Не достигну- та Not achieved
М. Dimopoulos и соавт., 2021 [17] M. Dimopoulos et al., 2021 [17]	Изатуксимаб + НДД Isatuximab + LDD	66	42	54,5*	10,2	17,3
Z. Gross и соавт., 2018 [18] Z. Gross et al., 2018 [18]	Элотузумаб + НДД Elotuzumab + LDD	21	11	81,8	1,8*	Не указано No data
S. Ailawadhi и соавт., 2020 [19] S. Ailawadhi et al., 2020 [19]	Карфилзомиб + НДД Carfilzomib + LDD	121	Не указано No data	83*	5–8**	22–26*
S. Lonial и соавт., 2016 [20] S. Lonial et al., 2016 [20]	Даратумумаб Daratumumab	106	101	77,6*	3,7*	17,5*
М. Attal и соавт., 2019 [21] M. Attal et al., 2019 [21]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	153		93	6,5	Не достигну- та Not achieved
	Изатуксимаб + помалидомид + НДД Isatuximab + Pomalidomide + LDD	154		78	11,5	Не достигну- та Not achieved
М. Dimopoulos и соавт., 2016 [22] M. Dimopoulos et al., 2016 [22]	Помалидомид + НДД Pomalidomide + LDD	682	547	82,3	4,2	11,9
М. Dimopoulos и соавт., 2018 [23] M. Dimopoulos et al., 2018 [23]	Элотузумаб + помалидомид + НДД Elotuzumab + Pomalidomide + LDD	60	59	81*	10,3*	Не достигну- та Not achieved
А. Ларосса и соавт., 2013 [24] A. Larocca et al., 2013 [24]	Циклофосфан + помалидомид + НДД Cyclophosphamide + pomalidomide + LDD	69	Не указа- но No data	58*	8,6*	Не достигну- та Not achieved
Н.С. Ли и соавт., 2020 [25] H.S. Lee et al., 2020 [25]	Циклофосфамид + помалидомид + НДД Cyclophosphamide + pomalidomide + LDD	55	39	72,7*	6,9*	18,5*

*Указано для всей группы. **Исследованы 2 дозы карфилзомиба, разница в группах статистически не значима.

Примечание. ДРММ – двойная рефрактерность множественной миеломы; НДД – низкие дозы дексаметазона.

*Indicated for total group. **Two doses of carfilzomib were studied; the difference between the groups was not statistically significant.

Note. DRMM – double refractory multiple myeloma; LDD – low doses of dexamethasone.

Материалы и методы

Условия проведения исследования. Представленное исследование ретроспективное и неинтервенционное. В анализ включены данные 71 пациента. Большая часть больных ($n = 51$; 72 %) получали лечение под наблюдением участников исследования в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови ФМБА, Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского, Ордена «Знак почета» Пермской краевой клинической больнице, Волгоградском областном клиническом онкологическом диспансере, Городской клинической больнице им. С.П. Боткина ДЗМ, а также в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга: Городской клинической больнице № 31, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, Городской Александровской больнице, Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Городской больнице № 15. Информация о части пациентов была получена из медицинской документации, присланной для заочной консультации ($n = 10$; 14 %), а также при анализе региональных регистров ($n = 10$; 14 %). Терапию проводили в период с июля 2017 г. по январь 2021 г.

Большая часть пациентов ($n = 68$; 95,8 %) получали помалидомид в составе одной линии терапии, 3 (4,2 %) пациентам препарат назначали в составе двух линий терапии. Всего проанализировано 74 эпизода применения помалидомида.

Критерии включения. В исследование включены данные пациентов с диагнозом ММ, установленным на основании критериев Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG) [26]. У всех пациентов на момент включения в исследование констатирована неэффективность минимум 2 препаратов: леналидомида и бортезомида.

Режим дозирования помалидомида, действия при развитии нежелательных явлений (НЯ), сопроводительная терапия. Помалидомид назначали в дозе 4 мг/сут ежедневно в течение 21 дня 28-дневного цикла. Все пациенты получали дексаметазон по 20–40 мг еженедельно. Дозу подбирали в зависимости от переносимости и коморбидности. Третий препарат из числа используемых ранее или применяемых впервые был добавлен 30 (42,2 %) пациентам. В составе трехкомпонентных схем назначали бортезомиб (1,3 мг/м² в дни цикла 1, 4, 8 и 11), карфилзомиб (20 мг/м² в дни цикла 1 и 2; 27 мг/м² в дни цикла 8, 9, 15 и 16), даратумумаб (16 мг/кг в дни цикла 1, 8 и 15), иксазомиб (4 мг в дни цикла 1, 8 и 15), кларитромицин (500 мг 2 раза с 1-го дня цикла по день 21), элутузумаб (10 мг/кг в дни цикла 1, 8 и 15)¹. Дозы корректировали в зависимости от токсичности в соответствии с инструкцией к препаратам. При не-

обходимости снижения дозы в связи с недоступностью лекарственной формы с меньшим содержанием помалидомида дозу снижали за счет кратности приема препарата.

Все пациенты получали первичную антитромботическую профилактику ацетилсалициловой кислотой, низкомолекулярным гепарином или пероральными ингибиторами фактора Ха в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [24].

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой исследования была оценка ВБП. В качестве вторичных конечных точек проанализированы переносимость помалидомида и частота ответа. Исследованы также зависимости выживаемости от предлеченности, выбора 3-го препарата, пола, иммунохимического варианта, стадии по Международной системе стадирования (ISS) и классификации Durie–Salmon, длительности терапии от начала заболевания до назначения помалидомида (исследуемые периоды 24 и 36 мес).

Для оценки ОВ рассчитывали период от назначения помалидомида до последнего контакта с пациентом или смерти по любой причине, а ВБП – от даты назначения до прогрессирования или смерти по любой причине.

Ответ на терапию оценивали с помощью критериев IMWG, принятых в 2014 г. [9, 27]. В связи с тем, что часть пациентов были недообследованы, авторами введен термин «клиническое улучшение». Клиническое улучшение диагностировали, если уменьшалась слабость, разрешались симптомы опухолевой интоксикации и не было объективных или лабораторных признаков прогрессирования: усиления боли, увеличения или появления новых плазмочитом, нарастания анемии, нефропатии, гиперкальциемии и гиперпротеинемии.

Статистическая обработка. При статистическом анализе для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различных значений для бинарных показателей определяли с помощью критерия Фишера. Сравнения 2 групп по количественным переменным проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Сравнение выживаемости выполняли с применением логарифмического рангового критерия. Различия считали достоверными при статистической значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Для описания количественных показателей рассчитаны медианы, минимальные и максимальные значения, межквартильный диапазон. Для представления выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.

Этическая экспертиза. Проведение ретроспективного анализа одобрено этическим комитетом АНО

¹Комбинации препаратов, не зарегистрированные в России, назначали по решению врачебной комиссии.

«Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 3, заседания № 25-01/2021 от 25 января 2021 г.

Характеристика больных. В исследование были включены данные 71 пациента: 36 женщин и 35 мужчин.

Формирование выборки исследования приведено рис. 1.

Медиана возраста составила 61 (35–79) год. Общая характеристика группы приведена в табл. 2.

Медиана периода от верификации диагноза до начала лечения помалидомидом составила 44,5 (6–184) мес. У 44 (61,9 %) пациентов продолжительность заболевания при назначении схем, содержащих помалидомид, составила 3 года и более, медиана – 63,5 (37–184) мес. У 27 (38,1 %) пациентов помалидомид назначали в течение менее 3 лет от начала заболевания, медиана – 21 (6–36) мес.

Все пациенты в составе предшествующей терапии получали лечение бортезомибом и леналидомидом. Препараты предшествующей терапии, на фоне которых было прогрессирование, приведены в табл. 3.

Медиана количества препаратов составила 4 (2–9), медиана таргетных препаратов – 2 (2–5).

Результаты

Медиана ВБП составила 4 (1–30) мес (рис. 2). Медиана ОВ от начала терапии помалидомидом – 6 (0,5–42) мес при медиане наблюдения 12 (1–50) мес (рис. 3).

За период наблюдения умерли 36 пациентов. Большая часть погибли от прогрессирования заболевания ($n = 21$; 58,3 %), тяжелые инфекционные осложнения (бактериальный сепсис – у 1, инфекция SARS-CoV – у 2) были причиной смерти у 3 (8,3 %) больных, декомпенсация хронической обструктивной болезни легких – у 1 (2,7 %). Об 11 (30,6 %) пациентах данных нет.

Ответ на лечение при назначении терапии, включающей помалидомид, зарегистрирован в 72 эпизодах. Положительный эффект достигнут в 51 (69,4 %) наблюдении. Частота общего ответа составила 23 % ($n = 17$), из них у 1 больного отмечен очень хороший частичный ответ, у 1 – полный ответ; стабилизация заболевания зарегистрирована у 29 % ($n = 21$) пациентов, минимальный ответ – у 1 % ($n = 1$), клиническое улучшение – у 15 % ($n = 11$). У 22 (30 %) пациентов ответа на терапию не получено. Нет данных об 1 (1 %) пациенте (рис. 4).

Помалидомид назначали в комбинации с низкими дозами дексаметазона (схема «помалидомид + дексаметазон» (ПомДекс); $n = 44$; 59,4 %), а также в составе трехкомпонентных схем ($n = 30$; 40,6 %). Препараты, применявшиеся в комбинированной терапии, приведены в табл. 4.

Частота ответа после трехкомпонентных схем составила 72,4 % ($n = 21$), после ПомДекс – 67,4 % ($n = 29$). Медиана ВБП – 3 (1–10) и 5 (1–30) мес соответственно

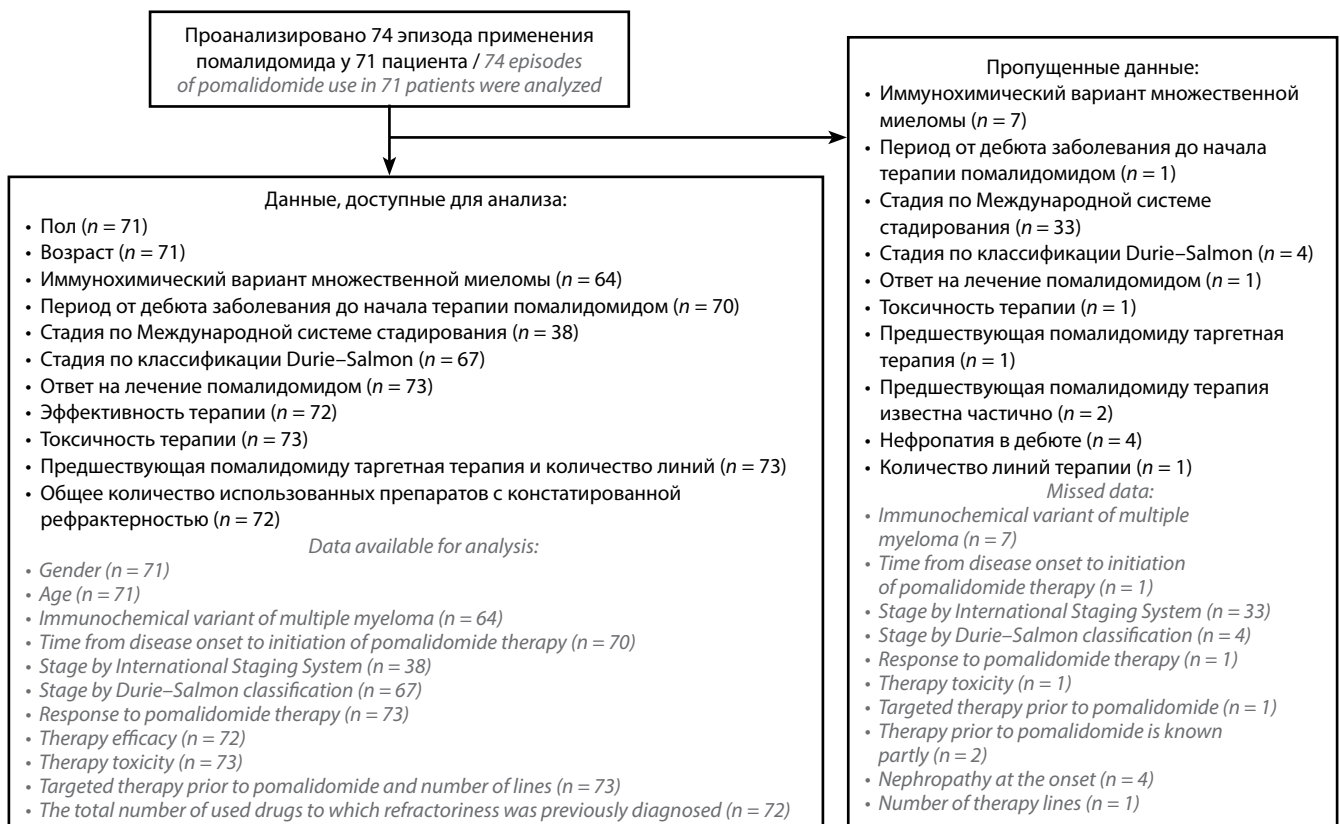


Рис. 1. Формирование выборки исследования

Fig. 1. Formation of data sampling for analysis

Таблица 2. Общая характеристика группы

Table 2. General characteristics of the group

Характеристика Characteristic	n	%
Иммунохимический вариант множественной миеломы: Immunochemical variant of multiple myeloma:		
IgA	12	18,7
IgG	41	64,1
IgD	1	1,6
несекретирующая non-secreting	1	1,6
легких цепей light chains	9	14
всего total	64	100
нет данных no data	7	
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon classification:		
I	1	1,5
II	13	19,4
III	53	79,1
всего total	67	100
нет данных no data	4	
Нефропатия в дебюте: Nephropathy at the onset:		
да yes	10	15
нет no	57	85
нет данных no data	4	
Стадия по Международной системе стадирования: Stage by International Staging System:		
I	10	25,0
II	9	22,5
III	21	52,5
всего total	40	100
нет данных no data	31	

Таблица 3. Предшествующая терапия

Table 3. Previous therapy

Характеристика Characteristic	n	%
Препараты Drugs		
Ингибиторы протеасом: Proteasome inhibitors:		
бортезомиб bortezomib	74	100
карфилзомиб carfilzomib	10	14,0
иксазомиб ixazomib	4	5,4

Иммуномодуляторы: Immunomodulators:		
леналидомид lenalidomide	74	100
талидомид thalidomide	5	7
Моноклональные антитела: Monoclonal antibodies:		
даратумумаб daratumumab	6	8,1
изатуксимаб isatuximab	2	2,7
элотузумаб elotuzumab	1	1,3
ниволумаб nivolumab	1	1,3
Алкилирующие агенты: Alkylating agents:		
циклофосфан cyclophosphamide	63	85,1
мелфалан melphalan	25	33,7
бендамустин bendamustine	7	9,5
Другие: Other:		
этопозид etoposide	8	10,8
доксорубицин doxorubicin	3	4,0
цитарабин cytarabine	3	4,0
ломустин lomustine	2	2,6
соединения платины platinum preparations	2	2,6
прокарбазин procarbazine	1	1,3
курс неизвестен course unknown	10	14,0
Объем предшествующей терапии Volume of prior therapy		
Количество линий терапии: Number of therapy lines:		
2	25	34,2
3	20	27,4
4	5	6,9
5	11	15,0
более 6 more than 6	12	16,5
Общее количество препаратов в составе химиотерапии: Total number of drugs in chemotherapy:		
≥4	34	49,3
<4	35	50,7
нет данных no data	5	
Количество примененных таргетных препаратов: Number of targeted drugs used:		
2	73	100
3	19	26,0
3 и более 3 or more	28	38,3
4 и более 4 or more	9	12,3
нет данных no data	1	
Аутологичная трансплантация стволовых клеток крови Autologous blood stem cell transplant	31	43,6

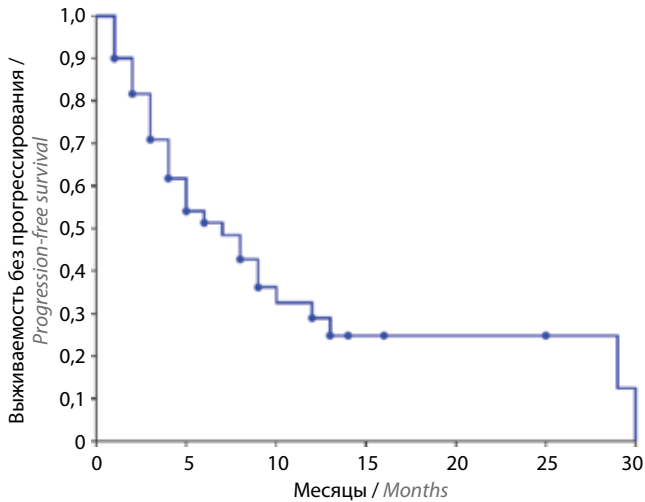


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования
Fig. 2. Progression-free survival

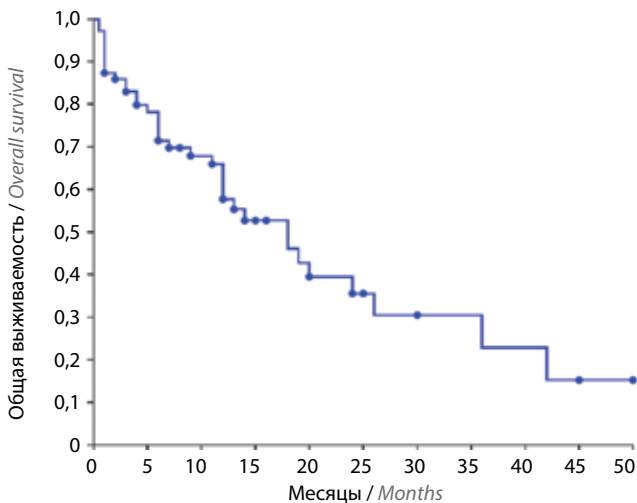


Рис. 3. Общая выживаемость
Fig. 3. Overall survival

(рис. 5). Различия статистически недостоверны ($p = 0,79$ и $0,77$ соответственно).

Медиана количества курсов терапии с помалидомидом составила 3 (1–30) (межквартильный диапазон 2–7 курсов). НЯ зарегистрированы в 34 (46,5 %) эпизодах применения препарата (табл. 5).

У 3 (8,3 %) больных инфекционные осложнения (бактериальный сепсис ($n = 1$) и инфекция SARS-CoV ($n = 2$)) привели к гибели. У 2 (2,8 %) пациентов терапия была прекращена из-за возникновения НЯ: делирия ($n = 1$) и анасарки ($n = 1$). Остальные больные продолжили лечение до прогрессирования.

Частота НЯ оказалась выше у пациентов, получавших трехкомпонентные схемы, по сравнению с двухкомпонентными: 43,3 % ($n = 13$) и 27,2 % ($n = 12$) соответственно ($p = 0,008$).

Частота ответа на терапию у пациентов, получивших 4 и более цитостатических препарата, была ниже, чем у пациентов, получавших меньшее число препа-

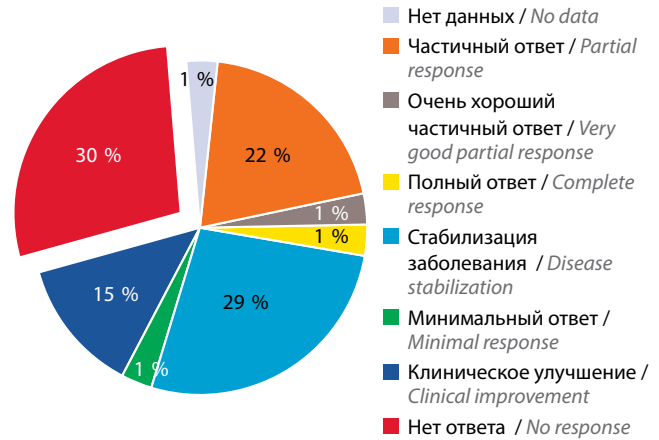


Рис. 4. Эффективность помалидомидсодержащих курсов химиотерапии у пациентов с двойной рефрактерностью множественной миеломы
Fig. 4. Efficacy of pomalidomide-containing chemotherapy courses in patients with double refractory multiple myeloma

Таблица 4. Комбинированные схемы терапии с помалидомидом
Table 4. Combination regimens with pomalidomide

Препарат Drug	n	%
Препараты с зафиксированной рефрактерностью Drugs to which refractoriness was previously diagnosed		
Циклофосфан Cyclophosphamide	9	30,0
Бортезомиб Bortezomib	6	20,0
Даратумумаб Daratumumab	5	16,7
Элотузумаб Elotuzumab	1	3,3
Карфилзомиб Carfilzomib	1	3,3
Всего Total	22	73,3
Препараты, полученные пациентами впервые Drugs received for the first time		
Даратумумаб Daratumumab	4	13,3
Карфилзомиб Carfilzomib	2	6,7
Кларитромицин Clarithromycin	1	3,3
Иксазомиб Ixazomib	1	3,3
Всего Total	8	26,7

ратов: 54,2 % ($n = 19$) и 82,8 % ($n = 29$) соответственно ($p = 0,019$).

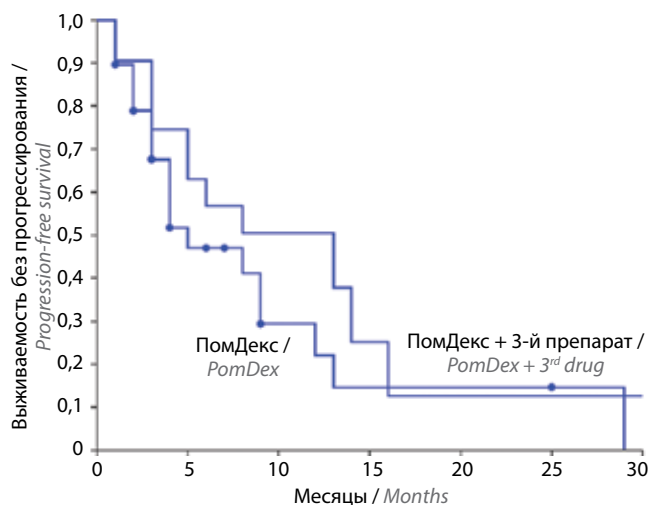


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования после двух- и трехкомпонентных схем химиотерапии. ПомДекс – схема «помалидомид + дексаметазон»

Fig. 5. Progression-free survival after two- and three-component chemotherapy regimens. PomDex – pomalidomide + dexamethasone

Таблица 5. Нежелательные явления, зарегистрированные при проведении помалидомидсодержащих курсов химиотерапии

Table 5. Adverse events during pomalidomide-containing chemotherapy courses

Нежелательное явление Adverse event	n	%
Гематологические Hematological		
Нейтропения Neutropenia	14	41,3
Сочетание тромбоцитопении и нейтропении Combination of thrombocytopenia and neutropenia	1	2,9
Панцитопения Pancytopenia	1	2,9
Негематологические Non-hematological		
Инфекционные осложнения Infectious complications	7	20,7
Слабость Weakness	6	17,7
Делирий Delirium	1	2,9
Полинейропатия Polyneuropathy	1	2,9
Отек мягких тканей и лихорадка Soft tissue edema and fever	1	2,9
Сыпь Rash		
Уртикарная сыпь Urticarial rash	1	5,8
Васкулитическая сыпь Vasculitic rash	1	
Всего Total	34	100

Статистически значимых различий в достижении ответа на терапию и в показателях ВБП в зависимости от пола, стадии по классификации Durie–Salmon и ISS, линий химиотерапии, количества таргетных препаратов в предшествующем лечении не выявлено.

В качестве иллюстрации эффективности комбинации помалидомида с низкими дозами дексаметазона приводим клиническое наблюдение пациента с ДРММ.

Клиническое наблюдение

У пациента Н. ММ дебютировала в возрасте 54 лет с распространенного остеодеструктивного синдрома, боли в костях и плазмоцитомы левого VI ребра.

После верификации диагноза больному было проведено 2 курса по программе «винкрестин + доксорубицин + дексаметазон», 3 курса «бортезомиб + доксорубицин + дексаметазон», 2 курса «бортезомиб + леналидомид + дексаметазон», по 1 курсу «бортезомиб + мелфалан + циклофосфан + преднизолон» и «бортезомиб + дексаметазон». Несмотря на проводимое лечение, отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, в том числе с появлением плазмоцитом позвоночного столба, а также пальпируемых плазмоцитом лобной кости.

К 6-му месяцу после верификации диагноза из-за миелокомпрессии в шейном отделе развился тетрапарез. Нейрохирургическое вмешательство не было проведено по причине тяжелого состояния из-за активного прогрессирования, интоксикационной энцефалопатии, сонливости, эпизодов дезориентации, роста плазмоцитом.

Пациенту начата терапия по схеме ПомДекс. В связи с сахарным диабетом общая доза дексаметазона была снижена до 80 мг на курс. Первый цикл осложнился развитием нозокомиальной пневмонии. В дальнейшем переносимость была удовлетворительной.

В течение 1-го месяца приема отмечены регресс плазмоцитом лобных костей и появление чувствительности в правой верхней конечности. Через 2 мес терапии пациент мог самостоятельно сидеть и держать ложку. В дальнейшем состояние не менялось.

Результаты магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника до лечения и через 2 мес после начала терапии помалидомидом приведены на рис. 6, 7.

В связи с нерегулярным обеспечением пациент препарат принимал с перерывами. Всего в течение 15 мес проведено 11 курсов по программе ПомДекс, после чего возобновилось прогрессирование и наступил летальный исход.

Обсуждение

Развитие неизбежной устойчивости к проводимому лечению относится к нерешенным проблемам терапии пациентов с ММ. В представленной работе показано значение помалидомида в лечении больных с рефрактерными формами ММ.

Частота ответа, ОВ и ВБП после помалидомидсодержащих схем в представленной работе уступают данным других авторов [17, 28]. Вероятнее всего, это



Рис. 6. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника пациента Н., 54 лет, с множественной миеломой с очагами мягкотканного роста перед началом терапии помалидомидом. Видна плазмоцитома, сдавливающая спинной мозг

Fig. 6. Cervical spine magnetic resonance imaging of patient N., 54 years old, with multiple myeloma with soft tissue foci before pomalidomide therapy. Visible plasmacytoma compressing the spinal cord

связано с тем, что в приведенных работах предлеченность пациентов была значительно меньше. Например, моноклональные антитела отсутствовали в терапии перед назначением помалидомидом. Также необходимо учесть, что из-за низкой доступности препарата часть пациентов получали его с задержкой.

По данным проведенного анализа и результатам других исследований, предлеченность относится к факторам отрицательного прогноза [15, 16, 29]. Так, в работе А. В. Петрова и соавт. показано снижение частоты противоопухолевого ответа в группе больных после 4 и более линий химиотерапии [16]. Наиболее вероятная причина рефрактерности — эволюция с появлением устойчивых опухолевых клонов.

Профиль НЯ в целом соответствовал результатам других исследований. Наиболее частыми НЯ помалидомидом в представленном анализе, а также в исследованиях других групп были нейтропения и слабость. Так, в одном из крупнейших исследований MIROIR, в котором рассмотрены результаты лечения 2099 пациентов, частота НЯ составила 55,5 %, из них 24,9 % — нейтропения, 8,5 % — тромбоцитопения, 7,5 % — астения. Тяжесть НЯ была причиной смены терапии у 15,2 % пациентов [14]. Частота НЯ в представленной работе ниже, чем в исследованиях других групп, однако это связано, наиболее вероятно, с ретроспективным характером исследования и отсутствием очного контакта с частью пациентов. Тем не менее невысокая частота НЯ позволяет говорить о в целом удовлетворительной переносимости помалидомидом.

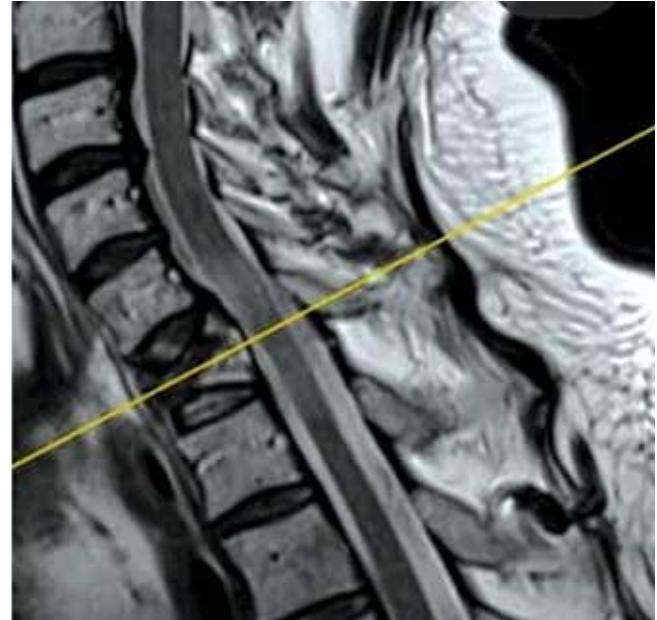


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника того же пациента через 2 мес после начала терапии помалидомидом. Плазмоцитома регрессировала

Fig. 7. Cervical spine magnetic resonance imaging of the same patient 2 months after the start of pomalidomide therapy. Plasmacytoma regressed

В представленной работе при развитии НЯ проводилось уменьшение дозы помалидомидом за счет кратности приема. В связи с тем, что до недавнего времени в России была доступна только доза 4 мг, эта мера была вынужденной. С учетом фармакокинетики препарата предпочтительнее не уменьшение кратности, а снижение ежедневной дозы препарата, что указано в протоколах лечения [7, 8, 30]. С ноября 2020 г. в России зарегистрирована лекарственная форма с содержанием помалидомидом 2 мг.

К настоящему времени работ, в которых в одном исследовании проведено сравнение эффективности помалидомидом в суточных дозах 4 и 2 мг, мало. По данным работ, проведенных в разных группах больных, можно судить о сравнимых результатах. Так, в исследовании II фазы M.Q. Ласу и соавт. в группе из 60 пациентов была проанализирована переносимость схемы ПомДекс с суточной дозой помалидомидом 2 мг. При применении дозы 2 мг ответ на уровне стабилизации и выше достигнут у 79 % пациентов, а частота нейтропении III–IV степеней составила 19 % [31]. Однако в проспективном исследовании той же группы, в котором проведено сравнение эффективности терапии по схеме ПомДекс с использованием доз 4 мг ($n = 35$) и 2 мг ($n = 35$) у больных с ДРММ, получены одинаковые результаты как по эффективности, так и по токсичности: частота общего ответа составила 43 и 49 % соответственно [32]. Возможно, дальнейшие исследования приведут к снижению стандартной дозы помалидомидом.

Появление плазмоцитом относится к факторам отрицательного прогноза [33, 34]. Так, в работе

R. Jiménez-Segura и соавт. рассмотрена эффективность схемы ПомДекс у 21 пациента с плазмочитомами и ДР-ММ. Медиана ВВП составила 1,7 мес [35]. Длительный эффект лечения у представленного пациента, вероятно, был обусловлен коротким временем от дебюта заболевания и небольшим количеством опухолевых субклонов. Возможно, присутствовали и не идентифицированные пока биологические особенности, которые привели к длительному противоопухолевому эффекту помалидомида.

В представленном исследовании помалидомид применяли в сочетании с низкими дозами дексаметазона и 3-м препаратом, однако эффективность трех- и двухкомпонентных схем оказалась одинаковой. В то же время результаты многих других исследований показывают, что эффективность лечения при включении 3-го препарата выше. Так, в исследовании ICARIA-ММ добавление изатуксимаба приводило к двукратному увеличению медианы ВВП: с 6,5 до 11,5 мес [21]. Однако частота тяжелых НЯ в группе с изатуксимабом была выше, чем у пациентов, получавших ПомДекс: 62 и 54 % соответственно [25]. В исследовании M. Dimitroulos и соавт., посвященном использованию комбинации помалидомида с элутузумабом, тоже показано значимое увеличение медианы ВВП с 4,7 до 10,3 мес при одинаковой частоте НЯ [23]. В обеих работах указано, что в лечении всех пациентов препараты моноклональных антител были использованы впервые. Циклофосфан в качестве 3-го препарата тоже может быть эффективным. Так, в исследовании A. Lagossa и соавт. у пациентов без предшествующей терапии циклофосфаном комбинация помалидомида, циклофосфана и низких доз дексаметазона позволила достичь медианы ВВП 10,4 мес [24]. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях [28, 36].

В представленном исследовании к большинству препаратов, применяемых в составе трехкомпонентных схем, уже была ранее констатирована рефрактерность. Последнее, наиболее вероятно, оказалось причиной низкой эффективности комбинированных режимов. Аналогичные результаты получены и в других наблюдениях. Так, в исследовании OPTIMISM изучена эффективность комбинации помалидомида, бортезомиба и низких доз дексаметазона у 64 пациентов, рефрактерных к леналидомиду, из них только 9,4 % были рефрактерны к бортезомибу. Медиана ВВП составила 17,8 мес [37]. В исследовании H.S. Lee и соавт. число пациентов с ДРММ, устойчивой к бортезомибу, было больше (70,9 %), что привело к уменьшению выживаемости: медиана ВВП составила 6,9 мес ($n = 55$) [25]. В работе A.K. Nooka и соавт. сравнивались

группы пациентов, которым была впервые проведена терапия помалидомидом, дексаметазоном и даратумумабом ($n = 12$), и пациентов, у которых уже была констатирована неэффективность помалидомида или даратумумаба ($n = 22$). Частота общего ответа составила 91,7 и 40,9 % соответственно. При медиане наблюдения 41 мес медиана ВВП в 1-й группе не достигнута, во 2-й составила 3,2 мес [29]. В обеих работах показано, что ВВП пациентов, получивших трехкомпонентную терапию с включением препарата с уже известным исчерпанным эффектом, оказалась аналогичной выживаемости больных с ДРММ после стандартного режима ПомДекс – 3,7–6,2 мес [14, 15]. Преимущество трехкомпонентных схем определяется использованием новых препаратов, которые не применялись ранее.

Несмотря на то что выживаемость при применении трехкомпонентных схем статистически значимо выше, у таких схем есть недостатки: необходимость в стационарном лечении, частом лабораторном контроле, токсичность, в том числе усугубление иммунодефицита. Перечисленные минусы ухудшают качество жизни пациентов, заставляют их чаще обращаться в медицинские учреждения. Последнее стало особенно актуально в период пандемии инфекции SARS-CoV, когда крупными медицинскими сообществами рекомендовано максимально амбулаторное и щадящее ведение больных [38–40]. Эффективность большинства новых препаратов, в том числе помалидомида, у пациентов с ДРММ схожа: медианы ВВП составляют от 1,8 до 10,2 мес (см. табл. 1). Возможно, пациенты с вялотекущим течением ММ нуждаются не в агрессивном лечении трехкомпонентными схемами, а в последовательной смене препаратов, что снизит общий период пребывания в стационаре, улучшит качество жизни больных и снизит риск инфекционных осложнений. Такой подход требует проведения исследований.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в повседневной клинической практике помалидомидсодержащие схемы эффективны у большинства пациентов, в том числе тяжело предлеченных. Удобство использования и удовлетворительная переносимость позволяют применять препарат амбулаторно, что способствует повышению качества жизни. Схема ПомДекс менее токсична и одинаково действенна по сравнению с трехкомпонентной терапией, состоящей из препаратов, к которым ранее была диагностирована рефрактерность. Использование помалидомида с ранее не применявшимися препаратами может улучшить прогноз пациентов с ДРММ.

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

- SEER stat fact sheets: myeloma. National Institutes of Health, National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed January 16, 2016).
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
- Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. Онкогематология 2017;12(3):50–6. [Luchinin A.S., Semochkin S.V., Minaeva N.V. et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):50–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
- Kyle R.A., Steensma D.P. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:3–23. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_1
- 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.
- Стволовые клетки – от трансплантации костного мозга к клеточной терапии. Актовая речь Б.В. Афанасьева к 115-летию ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (20.12.2012). [Stem cells – from bone marrow transplantation to cell therapy. B.V. Afanasiev Commencement Address dedicated to the 115th anniversary of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (20.12.2012). (In Russ.)].
- Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под руководством И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2018. 324 p. (In Russ.)].
- Kumar S.K., Lee J.H., Lahuerta J.J. et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26(1):149–57. DOI: 10.1038/leu.2011
- Потапенко В.Г., Котова Н.А., Забутова Ю.В. и др. Частота развития резистентности к бортезомибу и леналидомиду у больных с множественной миеломой. Опыт одного центра. Тезисы XIV симпозиума памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная клеточная терапия». Клеточная терапия и трансплантация 2021;10(3):35–6. [Potapenko V.G., Kotova N.A., Zabutova Yu.V. et al. The incidence of bortezomib and lenalidomide resistance in patients with multiple myeloma. Single center experience. Abstracts of the XIV Symposium in memory of R.M. Gorbacheva “Transplantation of hematopoietic stem cells. Gene and Cell Therapy”. *Kletochnaya terapiya i transplantatsiya = Cellular Therapy and Transplantation* 2021;10(3):35–6. (In Russ.)].
- Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L. et al. *In vivo* murine model of acquired resistance in myeloma reveals differential mechanisms for lenalidomide and pomalidomide in combination with dexamethasone. *Leukemia* 2015;29(3):705–14. DOI: 10.1038/leu.2014.238
- Quach H., Ritchie D., Stewart A.K. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010;24(1):22–32. DOI: 10.1038/leu.2009.236
- Richardson P.G., Siegel D., Baz R. et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 2013;121(11):1961–7. DOI: 10.1182/blood-2012-08-450742
- Decaux O., Macro M., Gourgou S. et al. Four-year interim analysis of Miroir, a French multicenter, non-interventional study of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134(Suppl 1):1836. DOI: 10.1182/blood-2019-124484
- Miguel J.S., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone *versus* high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1055–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
- Петров А.В., Моторин Д.В., Покровская О.С. и др. Опыт применения помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при множественной миеломе с «двойной рефрактерностью». Клиническая онкогематология 2017;10(3):372–80. [Petrov A.V., Motorin D.V., Pokrovskaya O.S. et al. Pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone as the treatment of “double refractory” multiple myeloma. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(3):372–80. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-372-380
- Dimopoulos M., Brinngen S., Anttila P. et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2021;137(9):1154–65. DOI: 10.1182/blood.2020008209
- Gross Z., Rahbari A., Wirtschauer E. et al. Elotuzumab and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a retrospective study. *Eur J Haematol* 2018;100(6):621–3. DOI: 10.1111/ejh.13058
- Ailawadhi S., Sexton R., Lentzsch S. et al. Low-dose *versus* high-dose carfilzomib with dexamethasone (S1304) in patients with relapsed-refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3969–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1997
- Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
- Attal M., Richardson P.G., Rajkumar S.V. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone *versus* pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- Dimopoulos M.A., Palumbo A., Corradini P. et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(4):497–503. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700872
- Dimopoulos M.A., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med* 2018;379(19):1811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1805762
- Larocca A., Montefusco V., Brinngen S. et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and prednisone for relapsed/refractory

- multiple myeloma: a multicenter phase 1/2 open-label study. *Blood* 2013;122(16):2799–806. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488676
25. Lee H.S., Kim K., Kim S.J. et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-164 study). *Am J Hematol* 2020;95(4):413–21. DOI: 10.1002/ajh.25726
 26. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th revise. Lyon, France: IARC Press, 2017.
 27. Kumar S., Paiva B., Anderson K. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 28. Baz R.C., Martin T.G.^{3rd}, Lin H.Y. et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127(21):2561–8. DOI: 10.1182/blood-2015-11-682518
 29. Nooka A.K., Joseph N.S., Kaufman J.L. et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: utility of re-treatment with daratumumab among refractory patients. *Cancer* 2019;125(17):2991–3000. DOI: 10.1002/cncr.32178
 30. Инструкция к препарату «Помалидомид». [Pomalidomide Instructions for use. (In Russ.)].
 31. Lacy M.Q., Hayman S.R., Gertz M.A. et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5008–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.6802
 32. Lacy M.Q., Allred J.B., Gertz M.A. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011;118(11):2970–5. DOI: 10.1182/blood-2011-04-348896
 33. Порунова В.В. Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в сочетании с костными и/или экстрамедуллярными плазмочитомами. Гематология и трансфузиология 2020;65(прил. 1):204. [Porunova V.V. Therapy results of multiple myeloma patients with bone and/or extramedullary plasmacytomas. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(Suppl 1):204. (In Russ.)].
 34. Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D. et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia* 2011;25(6):906–8. DOI: 10.1038/leu.2011.29
 35. Jiménez-Segura R., Granell M., Gironella M. et al. Pomalidomide-dexamethasone for treatment of soft-tissue plasmacytomas in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2019;102(5):389–94. DOI: 10.1111/ejh.13217
 36. Soekojo C.Y., Kim K., Huang S.Y. et al. Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001) – a trial by the Asian Myeloma Network. *Blood Cancer J* 2019;9(10):83. DOI: 10.1038/s41408-019-0245-1
 37. Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse. *Leukemia* 2021;35(6):1722–31. DOI: 10.1038/s41375-020-01021-3
 38. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Современная онкология 2020;22(3):45–58. [Poddubnaya I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(3):45–58. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152
 39. Terpos E., Engelhardt M., Cook G. et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia* 2020;34(8):2000–11. DOI: 10.1038/s41375-020-0876-z
 40. Malard F., Mohty M. Management of patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e435–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30124-1

Благодарность. Авторский коллектив благодарит заведующего патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России профессора Юрия Александровича Криволапова за помощь в подготовке статьи.

Acknowledgment. The authors would like to thank Professor Yuri Aleksandrovich Krivolapov, Head of Clinical Molecular Morphology Department of Clinic named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, for his help in preparing the article.

Вклад авторов

В.Г. Потапенко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
 Е.В. Баумерт, А.А. Боброва, Р.В. Ващенко, Н.В. Дорофеева, К.Д. Капланов, Е.В. Карягина, А.Н. Леванов, А.С. Лучинин, С.И. Моисеев, А.В. Новицкий, А.С. Низамутдинова, О.В. Пирогова, С.А. Повзун, М.В. Платонов, В.В. Порунова, Д.А. Пташников, В.В. Рябчикова, С.Я. Сименив, И.А. Скороход, Е.А. Украинченко, Д.А. Чагинская, Т.В. Шелехова, М.Н. Широкова, А.А. Шутылев: сбор и обработка данных, подготовка рукописи;
 Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko: concept and design development, data collection and analysis, article writing;
 E.V. Baumert, A.A. Bobrova, R.V. Vashchenkov, N.V. Dorofeeva, K.D. Kaplanov, E.V. Karyagina, A.N. Levanov, A.S. Luchinin, S.I. Moiseev, A.V. Novitskii, A.S. Nizamutdinova, O.V. Pirogova, S.A. Povzun, M.V. Platonov, V.V. Porunova, D.A. Ptashnikov, V.V. Ryabchikova, S.Ya. Simeniv, I.A. Skorokhod, E.A. Ukrainchenko, D.A. Chaginskaya, T.V. Shelekhova, M.N. Shirokova, A.A. Shutylev: data collection and analysis, article writing;
 N.V. Medvedeva: data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

К.Д. Капланов / K.D. Kaplanov: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

А.Н. Леванов / A.N. Levanov: <https://orcid.org/0000-0003-4742-0881>

А.С. Лучинин / A.S. Luchinin: <https://orcid.org/0000-0002-5016-210X>

С.И. Моисеев / S.I. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-2473-3175>
О.В. Пирогова / O.V. Pirogova: <https://orcid.org/0000-0003-4223-764X>
С.А. Повзун / S.A. Povzun: <https://orcid.org/0000-0001-9252-0852>
Д.А. Пташников / D.A. Ptashnikov: <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>
В.В. Рябчикова / V.V. Ryabchikova: <https://orcid.org/0000-0003-1492-5939>
С.Я. Сименив / S.Ya. Simeniv: <https://orcid.org/0000-0002-2867-2840>
Т.В. Шелехова / T.V. Shelekhova: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>
Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Конфликт интересов. В.Г. Потапенко: чтение лекций, поддержанных фирмами Sanofi, P-Фарм, Roche, Novartis.
Conflict of interest. V.G. Potapenko: lectures supported by Sanofi, R-Pharm, Roche, Novartis.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Проведение ретроспективного анализа одобрено этическим комитетом АНО «Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 3, заседания № 25-01/2021 от 25.01.2021.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The retrospective analysis was approved by the ethical committee of Research Institute of Public Health. Protocol No. 3, session No. 25-01/2021 dated 25.01.2021.

The patient gave written informed consent to the publication of his data.