

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36



Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы

С.В. Волошин^{1,2}, С.Ю. Линников¹, А.Д. Гарифуллин^{1,3}, А.А. Кузьяева¹, А.В. Шмидт¹, А.Ю. Кувшинов¹, А.Н. Богданов^{3,4}, М.А. Михалева¹, И.С. Мартынкевич¹, М.Н. Зенина¹, С.В. Сидоркевич¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Владимирович Волошин servolos@gmail.com

Введение. Терапевтический «прорыв» в лечении множественной миеломы, наблюдаемый в течение последних 15 лет, в значительной степени обусловлен появлением новых лекарственных препаратов. Поскольку заболевание характеризуется хроническим течением с последовательными периодами ремиссий и рецидивов, поиск новых эффективных вариантов лечения при каждом последующем рецидиве/прогрессировании является критически важным для увеличения выживаемости больных.

Цель исследования – оценить роль помалидомида в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм множественной миеломы.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов использования помалидомидсодержащих программ лечения (Pd (помалидомид/дексаметазон), PVd (помалидомид/бортезомиб/дексаметазон), KPd (карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон), Ixapd (иксазомиб/помалидомид/дексаметазон), DaraPd (даратумумаб/помалидомид/дексаметазон), IsaPd (изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон), EloPd (элотузумаб/помалидомид/дексаметазон)) у предлеченных больных, в том числе на основании собственных данных. На базе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА проведено лечение 17 больных с рецидивирующим/рефрактерным течением множественной миеломы, оценена частота достижения ответа и развития нежелательных явлений, описана возможность редукции дозы помалидомида без явного снижения эффективности.

Результаты. Частота общего ответа при использовании помалидомидсодержащих программ составила 53 % (в мировой литературе – 38–86 %). Данный препарат рекомендован пациентам с множественной миеломой, в том числе сопровождающейся поздними стадиями почечной недостаточности. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степеней (у 30 % пациентов). У 3 пациентов проводилась коррекция дозировки помалидомида (со снижением до 2 мг/сут) и у 2 пациентов терапия была прекращена в связи с развитием тромбоэмболии легочной артерии и двусторонней пневмонии. У 1 пациента после 3 курсов DaraPd достигнут полный ответ и проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Применение помалидомидсодержащих программ у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением множественной миеломы является эффективным. Снижение дозы помалидомида при развитии нейтропении позволяет нормализовать уровень нейтрофилов ($>1 \times 10^9/\text{л}$) и продолжить противомиеломную терапию, сохранить терапевтический эффект и у отдельных больных, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, провести высокодозную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: множественная миелома, помалидомид, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, нейтропения, гематологическая токсичность

Для цитирования: Волошин С.В., Линников С.Ю., Гарифуллин А.Д. и др. Роль помалидомида в лечении рецидивирующих и рефрактерных форм множественной миеломы. Онкогематология 2022;17(1):26–36. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36.

The role of pomalidomide in treatment of relapse and refractory multiple myeloma

S. V. Voloshin^{1,2}, S. Yu. Linnikov¹, A. D. Garifullin^{1,3}, A. A. Kuzyaeva¹, A. V. Shmidt¹, A. Yu. Kuvshinov¹, A. N. Bogdanov^{3,4}, M. A. Mikhileva¹, I. S. Martynkevich¹, M. N. Zenina¹, S. V. Sidorkevich¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16^{2nd} Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²C.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

⁴City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint-Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Vladimirovich Voloshin servolos@gmail.com

Background. Over the past 15 years, the therapeutic breakthrough in the treatment of multiple myeloma observed primarily due to the emergence of new drugs. Since the characteristic of the disease is a chronic course with consecutive periods of remissions and relapses, the search for new effective treatment options with each subsequent relapse/progression is critical to increasing the survival of patients.

Objective: to evaluate the role of pomalidomide in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma.

Materials and methods. The results' analysis of using pomalidomide-based treatment (Pd (pomalidomide/dexamethasone), Pvd (pomalidomide/bortezomib/dexamethasone), KPd (carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone), IxaPd (ixazomib/pomalidomide/dexamethasone), DaraPd (daratumumab/pomalidomide/dexamethasone), IsaPd (isatuximab/pomalidomide/dexamethasone), EloPd (elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone)) in pretreated patients, including own data, was done. Based on the RosNIIGT FMBA of Russia, 17 patients with relapsed/refractory multiple myeloma were treated; the frequency of achieving a response and the development of adverse events was estimated; the possibility of pomalidomide dose reducing with the development of adverse events was described without an apparent decrease of effectiveness.

Results. The frequency of the overall response in using pomalidomide-based programs was 53 % (according to the world data, from 38 to 82 %). This drug is recommended for patients with multiple myeloma, even accompanied by the final stages of renal failure. The most frequent adverse event was grade III–IV neutropenia (30 % of patients). In 3 patients, the dosage of pomalidomide was adjusted with a decrease to 2 mg per day. In 2 patients, therapy was discontinued due to pulmonary embolism and bilateral pneumonia. After three courses of DaraPd, one patient achieved a complete response and underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Conclusion. Pomalidomide-based programs in patients with relapsed/refractory multiple myeloma are an effective treatment option. Using dose-adjusted pomalidomide after the occurrence of neutropenia makes it possible to normalize the neutrophils level (more than $1 \times 10^9/l$) and continue anti-myeloma therapy, preserving the therapeutic effect and in individual patients with unfavorable prognosis factors to conduct high-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: multiple myeloma, pomalidomide, autologous hematopoietic stem cell transplantation, neutropenia, hematological toxicity

For citation: Voloshin S.V., Linnikov S.Yu., Garifullin A.D. et al. The role of pomalidomide in treatment of relapse and refractory multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):26–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-26-36.

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественная В-клеточная лимфоидная опухоль, возникающая вследствие неконтролируемой пролиферации неопластических плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулин. ММ является 2-й по частоте онкогематологической патологией, на долю которой приходится около 10 % опухолей системы крови и 1–1,8 % всех онкологических заболеваний. Ежегодно в мире регистрируют около 140 тыс. новых случаев ММ [1]. Возрастная медиана при первичной диагностике ММ составляет 70 лет, 37 % больных моложе 65 лет, у лиц моложе 30 лет заболевание встречается крайне редко [2].

Целый комплекс генетических и эпигенетических изменений приводит к неопластической трансформации плазматических клеток и их неконтролируемой пролиферации в костном мозге и секретирует в циркуляцию больших количеств не функционирующих моноклональных антител, известных как М-протеин. Наиболее частые клинические признаки ММ в дебюте — появление остеолитических очагов (иногда с болевым синдромом и развитием патологических переломов), гиперкальциемия, почечная недостаточ-

ность (ПН), симптомы недостаточности гемопоэза (анемия, нейтропения). Спектр плазмоклеточных неоплазий включает целый ряд клинических вариантов: от доброкачественной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS) и тлеющей/индолентной ММ (SMM) до более агрессивных диссеминированных форм ММ, в том числе плазмоклеточного лейкоза. Вне зависимости от варианта заболевания для его лечения используются аналогичные группы лекарственных препаратов в различных сочетаниях.

Терапевтический «прорыв» в лечении ММ, наблюдаемый с начала 2000-х годов, в значительной степени обусловлен беспрецедентным количеством (более 25) инновационных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА), многие из которых зарегистрированы в России. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении ММ и увеличение общей выживаемости (ОВ), заболевание считается неизлечимым и характеризуется чередующимися ремиссиями и рецидивами. Применение новых препаратов, в том числе ингибиторов протеасом

(бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодулирующих препаратов (IMiDs) (талидомид, леналидомид, помалидомид), позволило увеличить ОВ с 3 лет [3] до 7–10 лет и более [4], однако 10-летняя выживаемость не превышает 17 % [5]. Внедрение моноклональных антител (элотузумаб, даратумумаб, изатуксимаб), а также препаратов с другими механизмами действия, в частности ингибитора гистондеацетилазы (панобиностат), способствует расширению терапевтических возможностей, что позволяет надеяться на дальнейшее увеличение глубины и длительности ремиссий [6].

Целью лечения ММ является увеличение ОВ. Использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в сочетании с такими препаратами, как талидомид, бортезомиб и леналидомид, позволило существенно увеличить частоту ответа и улучшить показатели выживаемости в общей популяции. Однако прогноз у пациентов при развитии 2-го рецидива по-прежнему неблагоприятный, а выбор дальнейшей программы лечения крайне сложен. На протяжении многих лет потенциально возможным подходом была паллиативная терапия или включение пациентов в клинические исследования. Поскольку ММ в настоящее время можно рассматривать как хроническое заболевание с длительными последовательными периодами ремиссий и рецидивов, поиск новых эффективных вариантов лечения при каждом последующем рецидиве является критически важным для увеличения ОВ. С течением времени выбор оптимального лечения становится все более затруднительным вследствие нарастания лекарственной резистентности и закономерного уменьшения как терапевтических возможностей, так и длительности ремиссий при использовании каждого последующего эффективного режима.

В настоящее время до 20 % пациентов с впервые выявленной ММ имеют первичную рефрактерность. При ответе на лечение даже после достижения полного ответа практически у всех пациентов развивается рецидив заболевания [7]. При рецидиве/прогрессии ММ возникают дополнительные мутации или генетические изменения, способствующие резистентному течению заболевания, уменьшению длительности ремиссий или ответа на каждую последующую линию спасительной терапии. В результате развивается рецидивирующая/рефрактерная ММ (PPMM) [8], которая определяется как прогрессирование заболевания у пациентов, достигших минимального или более глубокого ответа на фоне терапии или в течение 60 дней после ее завершения [9].

Констатация рецидива/прогрессии ММ предполагает инициацию альтернативной терапии. До определения ее характера необходимо ответить на принципиальный вопрос, является ли рецидив ММ истинным. Это особенно важно при использовании наиболее эф-

фективных индукционных режимов, в том числе с использованием ВДХТ и ауто-ТГСК, обеспечивающих достижение более глубокого ответа, чем очень хороший частичный ответ, у большинства пациентов [10]. У некоторых больных с глубоким ответом может развиваться так называемое олигоклональное воспроизведение (oligoclonal reconstitution), характеризующееся транзиторной моноклональной гаммапатией, в большинстве случаев отличающейся от исходного изотипа или, крайне редко, того же изотипа. Данный феномен может характеризоваться транзиторным (продолжительностью от нескольких недель до года) появлением измеряемого М-протеина [10–12]. Выявление такой гаммапатии чрезвычайно важно, поскольку позволяет избежать необоснованного назначения потенциально токсичной терапии, особенно в прогностически благоприятных случаях [13].

Клинически некоторые рецидивы протекают в симптоматической (манифестной) форме с наличием гиперкальциемии, почечной дисфункции, анемии, костных деструкций (CRAB-синдром) или экстрамедуллярной болезни в виде плазмоклеточного лейкоза или экстрамедуллярной плазмоцитомы, что предполагает немедленную инициацию противорецидивной терапии. Во многих случаях рецидив/прогрессия ММ характеризуется появлением или нарастанием измеряемого М-протеина при отсутствии каких-либо симптомов активности заболевания. Биохимический рецидив определяется как 25 % нарастание уровня М-протеина, что в абсолютном выражении составляет 5 г/л и обычно не является показанием для начала альтернативной терапии. Часть биохимических рецидивов протекает индолентно, некоторые характеризуются агрессивным течением с быстрым удвоением количества М-протеина [14]. В зависимости от скорости и уровня прироста уровня М-протеина на основании 2 последовательных измерений в течение 2 мес выделяют значимый (агрессивный) биохимический рецидив: 1) удвоение М-компонента в абсолютном выражении ≥ 5 г/л; 2) абсолютный прирост уровня сывороточного М-протеина ≥ 10 г/л, или М-протеина мочи ≥ 500 мг/сут, или вовлеченных свободных легких цепей ≥ 20 мг/дл (при их аномальном соотношении) [15].

При выборе противорецидивной терапии необходимо учитывать целый ряд факторов, включающих возраст пациента (существует ли возможность проведения повторной ауто-ТГСК), длительность ответа на предшествующую терапию или ауто-ТГСК, характер побочных эффектов на фоне терапии предшествующих линий, в частности развитие периферической сенсорной нейропатии, коморбидный фон, ограничивающий использование леналидомида при почечной дисфункции или карфилзомиба при сердечной недостаточности, общесоматический статус, наличие прогностически неблагоприятных цитогенетических нарушений (del17p), которые предполагают непродолжительный

ответ на ВДХТ с использованием 2-й ауто-ТГСК в режиме salvage [16], а также результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) (прежде всего III фазы) по оценке эффективности различных противорецидивных режимов.

В экономически благополучных странах развитие рецидива/прогрессии ММ чаще отмечается на фоне поддерживающей терапии леналидомидом. При индолентном рецидиве возможны попытка эскалации дозы леналидомида и/или добавление ингибиторов протеасом или моноклональных антител в комбинации с дексаметазоном, при этом рекомендации большинства РКИ III фазы предостерегают от такого сценария. Предпочтительными считаются трехкомпонентные режимы с включением препаратов других классов, в частности ингибиторов протеасом и моноклональных антител. Выбор препаратов при раннем рецидиве чрезвычайно широк. Несмотря на отсутствие стандартного алгоритма лечения РРММ у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду, общей практикой в США является переход к программам на основе помалидомида или ингибиторов протеасом с возможным добавлением моноклональных антител.

После появления в терапевтическом арсенале IMiDs для лечения РРММ использовалась комбинация **талидомид/дексаметазон**, однако вследствие клинически значимой токсичности режима на смену талидомиду пришел леналидомид. Комбинации **леналидомид/дексаметазон** и **бортезомиб/дексаметазон** стали стандартом лечения после публикации результатов крупных РКИ, в которых было убедительно продемонстрировано преимущество данных программ в сравнении с монотерапией дексаметазоном [17–19]. В результате широкого использования леналидомида и бортезомиба для первичного и противорецидивного лечения увеличилось число пациентов с рефрактерностью к одному или обоим препаратам. Прогноз у пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду крайне неблагоприятный, медиана выживаемости не превышает 3–9 мес на фоне последующих линий терапии [20].

В настоящее время отсутствует общепринятый алгоритм лечения после терапии 2-й линии. На фоне последующих линий терапии заболевание становится менее чувствительным к лечению, а длительность ремиссий (ответа на лечение) уменьшается. Применение препаратов новых поколений и классов позволило существенно улучшить прогноз у таких пациентов.

Применение помалидомида при рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломе

Иммуномодуляторы, в том числе помалидомид, эффективны у пациентов с РРММ. Помалидомид представляет собой более мощный IMiDs 3-й генерации, структурно сходный с талидомидом и леналидомидом, который оказывает антипролиферативное и проапо-

птотическое воздействие на опухолевые плазматические клетки, иммуномодулирующее действие на Т- и НК-лимфоциты, увеличивая их противоопухолевую активность, а также на регуляторные Т-лимфоциты, снижая их активность. Кроме этого, благодаря антиангиогенному и противовоспалительному действию помалидомид способствует репрограммированию микроокружения [21]. Важным для клинической практики представляется синергичный эффект комбинации **помалидомид/дексаметазон (Pd)** [22]. По результатам РКИ III фазы ММ-003 комбинация Pd в 2013 г. была одобрена FDA и EMA в качестве 3-й линии терапии для пациентов с РРММ, которые ранее получали бортезомиб и леналидомид, препараты, являющиеся основой 1-й и 2-й линий лечения [23].

В исследованиях ММ-003 и ММ-010 [24] было продемонстрировано существенное увеличение частоты общего ответа (ЧОО), беспрогрессивной выживаемости (БПВ), ОВ при использовании помалидомида в комбинации с дексаметазоном в малых дозах по сравнению с высокими дозами. В исследовании ММ-003 пациенты с рефрактерностью получали комбинацию Pd (4 мг, дни 1–21) и были рандомизированы в 2 группы: 1-я — малые дозы дексаметазона (40 мг ежедневно, 4-недельный межкурсовый интервал); 2-я — высокие дозы дексаметазона (40 мг, дни 1–4, 9–12, 17–20). ЧОО, полный ответ и глубже, очень хороший частичный ответ и глубже составили 31, 1, 6 % в 1-й группе и 10, 0, 1 % во 2-й группе соответственно. При этом медиана БПВ составила 4,0 мес против 1,9 мес (отношение рисков 0,48; $p = 0,0001$), медиана выживаемости — 13,1 мес против 8,1 мес соответственно.

В РКИ III фазы OPTIMISM оценивалась трехкомпонентная комбинация **помалидомид/бортезомиб/дексаметазон (PVd)**. Все пациенты ранее получали леналидомид. В группе PVd по сравнению с пациентами, получавшими комбинацию бортезомиб/дексаметазон (Vd), зарегистрировано увеличение ЧОО (82 % против 50 %) и БПВ (11 мес против 7 мес). В группе PVd отмечена более высокая частота нейтропении (42 % против 9 %), инфекций (31 % против 18 %), тромбозов эпизодов (4 % против 1 %) и периферической сенсорной нейропатии (9 % против 3 %), чем в группе Vd [25, 26]. Отличительной особенностью данного исследования является большое число обследованных больных ($n = 226$), из которых более половины (57,1 %) имели рефрактерность к леналидомиду. На основании полученных данных программа PVd одобрена EMA в 2019 г. и рекомендована для лечения пациентов с рефрактерностью к леналидомиду.

В исследованиях I и II фаз продемонстрирована впечатляющая ЧОО на фоне терапии комбинацией **карфилзомиб/помалидомид/дексаметазон** — 87 % у пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. Однако, в отличие от других режимов, данные III фазы РКИ отсутствуют. С учетом эффективности и предсказуемого профиля токсичности этот режим может быть

рекомендован для пациентов, ранее получавших CD38-моноклональные антитела и не получавших карфилзомиб.

В доклинических исследованиях продемонстрированы активность перорального ингибитора протеасом иксазомиба у пациентов с ММ, рефрактерной к бортезомибу, и его синергизм в комбинации с IMiDs. Это явилось предпосылкой для проведения РКИ комбинации **иксазомиб/помалидомид/дексаметазон** для лечения больных РРММ с двойной рефрактерностью (к леналидомиду, ингибитору протеасом), в котором оценивались безопасность и предварительная эффективность режима [27]. Для изучения эскалации доз были установлены максимальные значения для помалидомида (4 мг) и дексаметазона (20/40 мг). У 29 пациентов отмечена высокая эффективность терапии: ЧОО (частичный ответ и глубже) составила 51,7 % при средней длительности ответа 16,8 мес (от 56 дней до 4,1 года), медиана БПВ — 4,4 мес (95 % доверительный интервал 3,0–18,4), медиана ОВ — 34,3 мес (95 % доверительный интервал 19,2 мес—не достигнута). Профиль токсичности соответствовал описанным ранее для используемой комбинации препаратов. Результаты исследования являются предпосылкой для дальнейшей оценки данной комбинации пероральных препаратов при РРММ.

В США и России для лечения ММ одобрены 2 анти-CD38-моноклональных антитела: даратумумаб и изатуксимаб. Выбор между этими препаратами неочевиден, поскольку механизм их действия сходен, а сравнительные исследования отсутствуют. Преимуществом даратумумаба является возможность подкожного введения фиксированной дозы препарата. Чрезвычайно важным представляется вопрос об эффективности изатуксимаба у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне применения даратумумаба. При ретроспективном анализе результатов терапии 9 пациентов, получавших в предшествующих линиях помалидомид и даратумумаб, использование программы **изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон (IsaPd)** позволило достичь объективного ответа у 55 % пациентов, что дает возможность предположить различия в механизме действия этих моноклональных антител [28].

В нерандомизированном исследовании комбинации **даратумумаб/помалидомид/дексаметазон (DaraPd)** с участием 103 пациентов (89 % с рефрактерностью к леналидомиду, 71 % — к бортезомибу, 64 % — с двойной рефрактерностью), ранее получавших в среднем 4 линии предшествующей терапии, ЧОО составила 60 % (58 % в группе пациентов с двойной рефрактерностью), средняя БПВ — 9 мес [29]. На основании результатов данного исследования комбинация DaraPd была одобрена FDA в 2017 г. В исследовании D. Siegel и соавт. ($n = 112$; меньшая интенсивность предшествующей терапии) ЧОО на терапию DaraPd составила 78 %, медиана БПВ не была достигнута [30]. В РКИ APOLLO ($n = 304$), в котором сравнивалась комбина-

ция DaraPd (подкожное введение даратумумаба) с Pd, преимущества трехкомпонентной программы подтверждены показателями БПВ (12 мес против 7 мес) и ЧОО (69 % против 46 %). Частота инфузионных реакций составила 5 % [31]. В перечисленных исследованиях выявлена более высокая частота нейтропении \geq III степени (63–78 %) при применении DaraPd [29–31]. Режим DaraPd одобрен FDA для терапии 2-й и последующих линий у пациентов с двойной рефрактерностью.

В РКИ III фазы ICARIA-MM оценивалась эффективность трехкомпонентной программы IsaPd в сравнении с комбинацией Pd у 307 пациентов, ранее получавших в среднем 3 линии предшествующей терапии. Констатировано увеличение ЧОО (60 % против 35 %), БПВ (12 мес против 7 мес). При этом инфузионные реакции отмечены более чем у трети пациентов. В группе IsaPd частота нейтропении \geq III степени составила 86 % против 70 % в группе Pd, при этом многие пациенты нуждались в использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и редукции дозы препаратов в исследуемой группе. Кроме этого, у пациентов, получавших лечение по программе IsaPd, наблюдались инфекции верхних дыхательных путей и диарея. Режим одобрен EMA для пациентов с двойной рефрактерностью в качестве 3-й и последующих линий терапии [32].

Режим с использованием анти-SLAMF7 моноклональных антител **элотузумаб/помалидомид/дексаметазон (EloPD)** в сравнении с комбинацией помалидомид/дексаметазон изучался в РКИ II фазы Eloquent-3, включившем 117 пациентов с рефрактерностью к леналидомиду. Показано увеличение ЧОО (53 % против 26 %) и БПВ (10 мес против 5 мес) в группе EloPd при сходной частоте развития инфекций и других нежелательных явлений [33]. Эффективность (ЧОО 50–64 %) и безопасность данного режима были продемонстрированы в другом ретроспективном исследовании у интенсивно предлеченных пациентов, что позволило оценить режим как эффективный (в частности, для пациентов, ранее получавших помалидомид) с приемлемой токсичностью, в которой превалировала нейтропения [34]. Использование данного трехкомпонентного режима представляется приемлемой опцией для пациентов с рефрактерностью к леналидомиду и ингибитору протеасом. Режим одобрен FDA и EMA для пациентов с двойной рефрактерностью в качестве 3-й и последующих линий терапии.

В целях улучшения прогноза у больных ММ при проведении ауто-ТГСК в 1-й линии противомиеломной терапии с учетом эффективности поддерживающей терапии леналидомидом естественным представляется поиск варианта и оптимальной длительности поддерживающей терапии после проведения 2-й ауто-ТГСК у пациентов с РРММ. Препаратом выбора для этой цели представляется помалидомид с учетом его эффективности у пациентов с двойной рефрактерностью

(к бортезомибу и леналидомиду). Добавление элутумаба к помалидомиду может увеличить глубину и длительность ответа после проведения 2-й ауто-ТГСК в рамках лечения рецидива ММ. В ноябре 2017 г. было инициировано открытое международное клиническое исследование для оценки эффективности программы EloPd в качестве поддерживающей терапии после 2-й ауто-ТГСК у пациентов с РРММ (NCT03030261). На сегодняшний день в исследование включены 25 из планируемых 40 пациентов. Дизайн исследования включает трехкомпонентную индукцию EloPd, проведение ВДХТ (MEL200) с последующим возобновлением (в период с 80-го по 120-й дни) после терапии EloPd до потенциальной прогрессии.

Приобретение пролиферативной способности миеломным субклоном за пределами костного мозга приводит к развитию так называемой экстрамедуллярной болезни. Частота ее развития при ММ составляет 6–8 % в дебюте заболевания и 10–30 % при развитии рецидивов [35], частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) при этом – около 1 % [36]. В настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации по лечению таких пациентов, при этом ближайший прогноз крайне неблагоприятный: медиана ОВ в подобной клинической ситуации не превышает 3–6 мес [37]. При поражении ЦНС часто используется интратекальная комбинированная терапия с применением метотрексата, цитозара и дексаметазона (15, 40 и 4 мг соответственно), которая проводится до санации спинномозговой жидкости. Интратекальное введение обычно комбинируется с ВДХТ, включающей препараты со способностью пенетрации в ЦНС (метотрексат, цитозар, идарубин, тиотепа) в сочетании с высокими дозами дексаметазона или без него. Данные литературы свидетельствуют о способности IMiDs к проникновению в спинномозговую жидкость. В частности, сообщалось о хорошей проникающей способности помалидомида и его эффективности при экстрамедуллярной болезни с вовлечением ЦНС [38]. Использование IMiDs, в частности помалидомида, может быть рекомендовано в качестве важной составляющей комбинированной терапии, включающей интратекальную и локальную лучевую терапию. Ретроспективные данные свидетельствуют о целесообразности проведения краниокаудальной лучевой терапии с последующей ауто-ТГСК [39].

Активная ММ часто сопровождается повреждением почек с развитием миеломной нефропатии и ПН. Последняя выявляется у 20–30 % пациентов при первичной диагностике, при этом до 10 % больных нуждаются в проведении диализа [40]. Развитие ПН на фоне противомиеломной терапии ухудшает прогноз и уменьшает медиану ОВ (<2 лет) [41]. Кроме этого, ПН приводит к нарушению фармакокинетики препаратов, экскретируемых преимущественно почками, что, в свою очередь, ограничивает терапевтические возможности. Помалидомид метаболизируется в пе-

чени и лишь около 2 % активных метаболитов экскретируется почками [42], что свидетельствует о возможности использования препарата (обычно в комбинации с дексаметазоном) у пациентов с ПН. Это является важным преимуществом помалидомида перед леналидомидом, экскретируемым в основном почками, для которого необходима коррекция дозы у пациентов с ПН. В упоминаемом ранее регистрационном РКИ ММ-003 была продемонстрирована возможность безопасного использования помалидомида в суточной дозе 4 мг у пациентов с ПН, включая больных, нуждающихся в проведении диализа. В ретроспективном британском исследовании показаны клиническая эффективность и безопасность помалидомида в полной дозе (4 мг) у больных РРММ ($n = 12$) с ПН (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин): ЧОО составила 50 %, медиана БПВ – 3,2 мес, медиана ОВ – 7,4 мес [43]. При этом частота нежелательных явлений, приводящих к редукции дозы помалидомида, была сходной с таковой в контрольной группе (пациенты с интактной почечной функцией), что подтвердило целесообразность применения помалидомида у пациентов с различной степенью ПН. В настоящее время назначение помалидомида рекомендуется после завершения гемодиализа, поскольку данная процедура эффективно удаляет препарат из крови. Таким образом, помалидомид в дозе 4 мг/сут в сочетании с низкими дозами дексаметазона эффективен и безопасен для пациентов с умеренной или тяжелой ПН, включая лиц, нуждающихся в проведении диализа.

Кроме этого, сообщалось об эффективности помалидомида у пациентов с неблагоприятными цитогенетическими маркерами del17p и/или t(4:14) [44].

Наиболее частые нежелательные реакции III–IV степеней тяжести при использовании помалидомида – проявления гематологической токсичности: нейтропения, анемия и тромбоцитопения. Частота нежелательных явлений среди пациентов, принимавших помалидомид в клинических исследованиях, распределилась следующим образом: нейтропения – 48 %, инфекции – 34 % (в основном пневмонии), анемия – 33 %, тромбоцитопения – 22 %, фебрильная нейтропения – 10 %, лейкопения – 9 % [45].

Возникающая токсичность приводит к необходимости коррекции дозы помалидомида. В России на данный момент доступны 2 дозы лекарственного средства помалидомид: 2 и 4 мг.

Возможность перорального (амбулаторного) использования помалидомида также увеличивает привлекательность препарата в качестве важнейшей составляющей различных комбинированных режимов терапии у пациентов с РРММ.

Собственный опыт использования помалидомида

На базе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА

проведено лечение 17 больных с РРММ. Оценена частота достижения ответа и развития нежелательных явлений. Подробная характеристика больных, терапевтические программы, эффективность лечения и нежелательные явления представлены в таблице.

Характеристика больных ($n = 17$) и проводимой терапии

Characteristics of patients ($n = 17$) and therapy

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years Возраст >65 лет, n (%) Age >65 years, n (%)	56,5 (37–74) 9 (54)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	7 (41) 10 (59)
Статус по шкале ECOG на момент диагностики, n (%): ECOG status at the time of diagnosis, n (%): <2 ≥2	5 (29) 12 (71)
Вариант миеломы, n (%): Myeloma variant, n (%): IgG IgA миелома легких цепей light chain myeloma миелома Бенс-Джонса Bence Jones myeloma несекретирующий вариант non-secreting variant	12 (70) 1 (6) 2 (12) 1 (6) 1 (6)
Стадия по системе Durie–Salmon, n (%): Durie–Salmon stage, n (%): I II III	0 1 (6) 16 (94)
Стадия по ISS, n (%): ISS stage, n (%): I II III нет данных no data	6 (35) 1 (6) 4 (24) 6 (35)
Стадия по R-ISS, n (%): R-ISS stage, n (%): I II III нет данных no data	6 (35) 1 (6) 4 (24) 6 (35)
Медиана предшествующих линий терапии Median of previous therapy lines	3 (1–6)
Медиана циклов терапии с использованием помалидомида Median of pomalidomide-based treatment cycles	4 (1–12)

Схема терапии, n (%): Therapy regimen, n (%): помалидомид/дексаметазон pomalidomide/dexamethasone даратумумаб/помалидомид/дексаметазон daratumumab/pomalidomide/dexamethasone изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон isatuximab/pomalidomide/dexamethasone помалидомид/бортезомиб/дексаметазон pomalidomide/bortezomib/dexamethasone	7 (41) 5 (29) 3 (18) 2 (12)
Ответ, n (%): Response, n (%): полный complete очень хороший частичный very good partial частичный partial стабилизация stabilization прогрессирование progression нет данных no data	3 (18) 0 6 (36) 2 (11) 4 (24) 2 (11)
Токсичность III–IV степеней, n (%): grade III–IV toxicity, n (%): нейтропения neutropenia анемия и тромбоцитопения anemia and thrombocytopenia пневмония pneumonia COVID-19 тромбоз легочной артерии pulmonary embolism токсический гепатит toxic hepatitis мышечная слабость muscle weakness устоляемость fatigue сенсорная полинейропатия sensory polyneuropathy	5 (30) 1 (6) 1 (10) 2 (11) 1 (6) 1 (6) 1 (6) 1 (6) 1 (6)
Редукция дозы помалидомида, n (%): Pomalidomide dose reduction, n (%)	3 (17)
Отмена помалидомида, n (%): Pomalidomide discontinuation, n (%)	2 (12)

Примечание. ISS – Международная система стадирования; R-ISS – пересмотренная ISS.

Note. ISS – International Staging System; R-ISS – Revised ISS.

При использовании помалидомидсодержащих программ ЧОО (частичный ответ и глубже) составила 53 % (по данным мировой литературы – 38–86 %). Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV степеней (у 30 % пациентов). У 3 пациентов проводилась коррекция дозировки помалидомида (снижение дозы до 2 мг/сут) и у 2 пациентов терапия была прекращена в связи с развитием тромбоза легочной артерии и двусторонней пневмонии.

Клинический случай (собственное наблюдение)

У больной, 63 лет, в августе 2020 г. появились 2 новообразования в области грудины, сопровождающиеся

локальным болевым синдромом. В ноябре 2020 г. проведено комплексное обследование и установлен диагноз: ММ IgG kappa, стадия по системе Durie–Salmon IIIA, I стадия по ISS (Международной системе стадирования), I стадия по R-ISS (пересмотренной ISS). Стандартный риск tSMART 3.0. Были обнаружены плазмоцитомы грудины, крестца, V ребра справа, в теле позвонков L5, Th7, Th10, Th12.

В связи с выявленными множественными интрамедуллярными плазмоцитомами принято решение о проведении эскалированной терапии 1-й линии по программе VRD–PACE с последующей ауто–ТПСК.

При контрольном обследовании в апреле 2021 г. после 2 циклов терапии констатируется минимальный ответ (редукция размеров плазмоцитом 26 % с сохранением повышенной интенсивности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)). Попытка сбора гемопоэтических стволовых клеток оказалась неудачной в связи с недостаточным количеством $\text{CD}34^+$ -клеток в периферической крови (режим мобилизации Г–КСФ 10 мкг/кг в течение 5 сут), необходимым для эффективного афереза.

С учетом молодого возраста, удовлетворительного соматического статуса пациентка продолжала рассматриваться в качестве кандидата на проведение ауто–ТПСК. Из-за отсутствия достижения оптимального ответа на первичную противомиеломную терапию с 04.06.2021 инициирована 2-я линия терапии по программе DaraPd. Однако на 15-й день 1-го цикла у пациентки развилась нейтропения IV степени, которая расценена как токсическое действие, обусловленное помалидомидом. Терапия помалидомидом была прервана, продолжено лечение даратумумабом и дексаметазоном, инициировано введение Г–КСФ до восстановления уровня нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$. В связи с отсутствием в России

помалидомид в дозе 3 мг терапия возобновлена в дозе 2 мг. Последующее лечение не сопровождалось развитием токсичности, в том числе нейтропении выше II степени (см. рисунок).

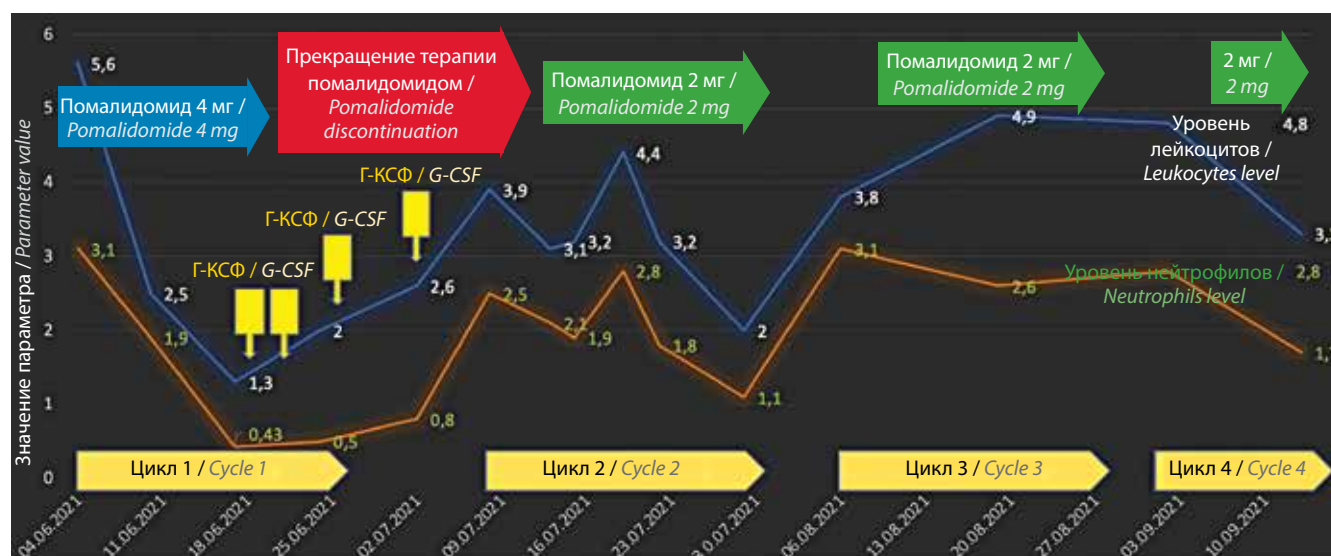
При контрольном обследовании после 3 циклов терапии DaraPd с редукцией дозы помалидомид до 2 мг/сут констатируется достижение полного ответа, отрицательного статуса минимальной остаточной болезни и по данным ПЭТ/КТ.

Благодаря возможности применения помалидомид в дозе 2 мг и достижения полного ответа проведена мобилизация гемопоэтических стволовых клеток с использованием гемцитабина. Заготовлено $2,5 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ -клеток, выполнены кондиционирование (MEL200) и ауто–ТПСК. Запланированы контрольное обследование на +100-й день и проведение поддерживающей терапии помалидомидом.

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность помалидомид у больной ММ, у которой не был достигнут оптимальный ответ на терапию с использованием бортезомиба и леналидомид. С учетом неэффективности предшествующей терапии прогноз у таких пациентов при недоступности препаратов последних поколений неблагоприятный (медиана БПВ <5 мес, ОВ – 9 мес) [20].

Заключение

Пациенты с РРММ представляют собой чрезвычайно уязвимую популяцию прежде всего вследствие длительного использования различных препаратов с перекрестной токсичностью, что часто приводит к недостаточности костномозговых резервов, нарушению почечной функции и развитию периферической нейропатии. Это, в свою очередь, затрудняет выбор противомиеломных препаратов следующих генераций и может отрицательно отразиться на выживаемости.



Динамика уровня нейтрофилов и его влияние на ход терапии. Г–КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Dynamics of neutrophils level and its impact on the therapy. G-CSF – granulocyte colony stimulating factor

В то же время доступность различных форм и дозировок отдельных препаратов (например, помалидомида в дозе 2 и 4 мг) делает возможность редукции доз комфортной, позволяя успешно лавировать между наилучшей эффективностью и проявлениями токсичности.

Все возрастающее использование трех- и четырехкомпонентных режимов в рамках первичной и последующих линий терапии для пациентов с ММ позволило существенно улучшить прогноз. Используется множество разнообразных комбинаций препаратов, однако большинство пациентов с РРММ после проведения 2–3 линий терапии уже получали как минимум один IMiD, ингибитор протеасом и моноклональное антитело. Важно отметить, что применение тех или иных препаратов в предшествующих линиях терапии

не всегда отражает уже имеющуюся рефрактерность, поскольку прогрессия может развиваться и по прошествии нескольких месяцев после прекращения использования этих лекарственных средств. Комбинированные режимы терапии, включающие IMiDs в сочетании с новыми препаратами, усиливающими/модифицирующими механизмы воздействия на опухоль (в частности, селинексор, белантамаб мафодотин (беламаф), мелфалан флуфенамид (мелфуфен), венетоклакс), могут улучшить результаты лечения пациентов не только с РРММ. Результаты недавних крупных исследований, оценивающих комбинированное лечение с применением инновационных лекарственных препаратов в инициальной противомиеломной терапии и ауто-ТГСК, свидетельствуют о возможности излечения более 15 % пациентов [46, 47].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rolig C., Knop S., Bornhauser M. Multiple myeloma. *Lancet* 2015;385(9983):2197–208. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. *Semin Oncol* 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
3. Rajkumar S., Fonseca R., Dispenzieri A. et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):897–901. DOI: 10.4065/75.9.897.
4. Richardson P., Laubach J., Munshi N., Anderson K.C. Early or delayed transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapy: does one size fit all? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):255–61. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.255.
5. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28(5):1122–28. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
6. Touzeau C., Moreau P., Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Leukemia* 2017;31(5):1039–47. DOI: 10.1038/leu.2017.60.
7. Bazarbachi A., Al Hamed R., Malard F. et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* 2019;33(10):2343–57. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.
8. Egan J., Shi C.X., Tembe W. et al. Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* 2012;120(5):1060–6. DOI: 10.1182/blood-2012-01-405977.
9. Nooka A., Kastritis E., Dimopoulos M. et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015;20:3085–99. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568923.
10. Harousseau J., Attal M., Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(15):3139–46. DOI: 10.1182/blood-2009-03-201053.
11. Chim C., Chan E. Oligoclonal reconstitution masquerading as myeloma relapse. *Ann Hematol* 2013;92(6):847–8. DOI: 10.1007/s00277-012-1624-x.
12. Tovar N., de Larrea C., Arostegui J. et al. Natural history and prognostic impact of oligoclonal humoral response in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: long-term results from a single institution. *Haematologica* 2013;98(7):1142–6. DOI: 10.3324/haematol.2013.084350.
13. Alejandro M., Madalena L., Pavlovsky M. et al. Oligoclonal bands and immunoglobulin isotype switch during monitoring of patients with multiple myeloma and autologous hematopoietic cell transplantation: a 16-year experience. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(5):727–31. DOI: 10.1515/CCLM.2010.050.
14. Zamarin D., Giral S., Landau H. et al. Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(5):419–4. DOI: 10.1038/bmt.2012.151.
15. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101(4):396–406. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005220.
16. Gaballa S., Saliba R., Srour S. et al. Outcomes in patients with multiple myeloma with TP53 deletion after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol* 2016;91(10):442–7. DOI: 10.1002/ajh.24487.
17. Richardson P., Sonneveld P., Schuster M. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352(25):2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa043445.
18. Weber D., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357(21):2133–42. DOI: 10.1056/NEJMoa070596.
19. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123–32. DOI: 10.1056/NEJMoa070594.
20. Kumar S., Lee J., Lahuerta 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.2011.196.
21. Larocca A., Mina R., Gay F. et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(6):60656–72. DOI: 10.18632/oncotarget.19269.
22. Jagannah S., Hofmeister C., Siegel D. et al. Pomalidomide (POM) with low-dose dexamethasone (LoDex) in patients (Pts) with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior therapy with lenalidomide (LEN) and bortezomib (BORT): updated phase 2 results and age subgroup analysis. *Blood* 2012;120(21):450. DOI: 10.1182/blood.V120.21.450.450.
23. Miguel J., Weisel K., Moreau P. 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.
24. Dimopoulos M., 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.
 25. Richardson P., Oriol A., Beksac M. et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):781–94.
DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
 26. 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.
 27. Voorhees P., Suman V., Tuchman S.A. et al. A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202). *Am J Hematol* 2021;96(12):1595–603.
DOI: 10.1002/ajh.26361.
 28. Becnel M., Horowitz S., Thomas S., Iyer S.P. Descriptive analysis of isatuximab use following prior daratumumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020;136(Suppl 1):20–1. DOI:10.1182/blood-2020-140526
 29. Chari A., Suvannasankha A., Fay J. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017;130(8):974–81.
DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246.
 30. Siegel D.S., Schiller G.J., Samaras C. et al. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. *Leukemia* 2020;34(12):3286–97.
DOI: 10.1038/s41375-020-0813-1.
 31. Dimopoulos M., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone *versus* pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):801–12.
DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
 32. Attal M., Richardson P., Rajkumar S. 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, multicenter, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10214):2096–107.
DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
 33. Dimopoulos M., Dytfield D., Grosicki S. et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2018;379(19):1811–22.
DOI: 10.1056/NEJMoa1805762.
 34. Hose D., Schreder M., Hefner J. et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147(1):205–12.
DOI: 10.1007/s00432-020-03323-6.
 35. Bergantim R., Bastos J., Soares M. et al. Aggressive central nervous system relapse after autologous stem cell transplant in multiple myeloma: case reports and literature review. *Case Rep Hematol* 2020;2020:8563098.
DOI: 10.1155/2020/8563098.
 36. Jurczynski A., Grzasko N., Gozzetti A. et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol* 2016;91(1):575–80.
DOI: 10.1002/ajh.24351.
 37. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood* 2016;127(8):971–6.
DOI: 10.1182/blood-2015-07-635383.
 38. Short K., Rajkumar S., 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.
 39. Chen C., Masih-Khan E., Jiang H. et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162(4):483–8.
DOI: 10.1111/bjh.12414.
 40. Dimopoulos M., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57.
DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
 41. Offidani M., Corvatta L. Renal failure in multiple myeloma: something new on the horizon. *Br J Haematol* 2017;176(6):845–46.
DOI: 10.1111/bjh.14548.
 42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата помалидомид. [Instructions for the medical use of pomalidomide drug. (In Russ.)].
 43. Maciocia N., Melville A., Cheesman S. et al. Real-world use of pomalidomide and dexamethasone in double refractory multiple myeloma suggests benefit in renal impairment and adverse genetics. A multicentre UK experience. *Br J Haematol* 2017;176(6):908–17.
DOI: 10.1111/bjh.14547.
 44. Dimopoulos M., Weisel K., Song K. et al. Cytogenetics and long-term survival of pomalidomide and low-dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2015;100(10):1327–33.
DOI: 10.3324/haematol.2014.117077.
 45. Ludwig H., Delforge M., Facon T. et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018;32(7):1542–60.
DOI: 10.1038/leu.2017.353.
 46. Usmani S., Hoering A., Cavo M. et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma – an IMWG Research Project. *Blood Cancer J* 2018;8(12):123.
DOI: 10.1038/s41408-018-0155-7.
 47. Joseph N., Kaufman J., Dhodapkar M. et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1928–37.
DOI: 10.1200/JCO.19.02515.

Вклад авторов

С.В. Волошин: разработка дизайна исследования, организация проведения исследования, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;
С.Ю. Линников: сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, предоставление материалов для исследования;
А.Д. Гарифуллин: предоставление материалов для исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
А.А. Кузьева, А.Ю. Кувшинов: предоставление материалов для исследования;
А.В. Шмидт: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, предоставление материалов для исследования;
А.Н. Богданов: научное редактирование, разработка дизайна исследования;
М.А. Михалева: предоставление материалов для исследования, перевод на английский язык;
И.С. Мартынкевич, М.Н. Зенина: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
С.В. Сидоркевич: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

S.V. Voloshin: research design development, research organization, data analysis and interpretation, scientific editing;
 S.Yu. Linnikov: data collection and analysis, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, providing research materials;
 A.D. Garifullin: providing research materials, data analysis and interpretation, article writing;
 A.A. Kuzyaeva, A.Yu. Kuvshinov: providing research materials;
 A.V. Shmidt: review of publications on the article topic, article writing, providing research materials;
 A.N. Bogdanov: scientific editing, research design development;
 M.A. Mikhileva: providing research materials, English translation;
 I.S. Martynkevich, M.N. Zenina: review of publications on the article topic, scientific editing;
 S.V. Sidorkevich: review of publications on the article topic, scientific editing, and article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>
 А.Д. Гарифуллин / A.D. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0003-0946-383X>
 А.Ю. Кувшинов / A.Yu. Kuvshinov: <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>
 М.А. Михалева / M.A. Mikhileva: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency.

All patients gave written informed consent to participate in the study.