

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

# Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента с рецидивирующей множественной миеломой

С.В. Семочкин<sup>1,2</sup>, В.В. Лунин<sup>1</sup>, М.А. Вернюк<sup>1</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Сергей Вячеславович Семочкин [semochkin\\_sv@rsmu.ru](mailto:semochkin_sv@rsmu.ru)

Единственным иммуномодулирующим препаратом (IMiD), одобренным в настоящее время для поддерживающей терапии пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, получивших высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), является леналидомид. В серии рандомизированных исследований III фазы в данной когорте больных применение леналидомида показало преимущество по сравнению с плацебо или наблюдением в отношении как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. В случае длительного ответа после 1-й трансплантации или, если эта опция вообще не была реализована, salvage ауто-ТГСК может быть выполнена после рецидива заболевания. Помалидомид представляет собой IMiD 3-го поколения, одобренный для лечения рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, эффективный у пациентов с устойчивостью к леналидомиду и ингибиторам протеасом. Структурно леналидомид и помалидомид близки, в связи с чем последний также может рассматриваться в качестве препарата для поддерживающей терапии, однако соответствующих рандомизированных исследований III фазы не проводилось. В данной статье мы представляем клинический случай пациента 60 лет с впервые диагностированной множественной миеломой, у которого зафиксировано прогрессирование после 2 линий индукционной терапии, включавшей леналидомид и 2 ингибитора протеасом (бортезомиб, иксазомиб). Применение комбинации Pd (помалидомид, дексаметазон) позволило получить повторный ответ и реализовать опцию salvage ауто-ТГСК. В условиях текущей пандемии COVID-19 вторая ауто-ТГСК была реализована лишь через 12 мес после 1-й. Последующая длительная поддерживающая терапия помалидомидом позволила достичь полного ответа и негативного ответа по минимальной остаточной болезни. Полученный ответ сохраняется на момент подготовки статьи на протяжении более 2 лет. Для обсуждения представленного клинического случая привлечены данные французского исследования II фазы IFM 2013-01, в котором пациенты с нереализованной трансплантацией в 1-й линии в случае рецидива получали индукцию Pcd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), salvage ауто-ТГСК и поддерживающую терапию Pd до прогрессирования заболевания. Представленные данные позволяют рассматривать помалидомид в качестве приемлемой замены леналидомиду у пациентов с предшествующей непереносимостью или рефрактерностью к этому препарату.

**Ключевые слова:** множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поддерживающая терапия, помалидомид

**Для цитирования:** Семочкин С.В., Лунин В.В., Вернюк М.А., Феденко А.А. Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента с рецидивирующей множественной миеломой. Онкогематология 2023;18(4):51–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

**Case report: pomalidomide as maintenance after salvage autologous stem cell transplantation in a patient with relapsed multiple myeloma**

S. V. Semochkin<sup>1,2</sup>, V. V. Lunin<sup>1</sup>, M. A. Vernyuk<sup>1</sup>, A. A. Fedenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 <sup>2nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Sergey Vyacheslavovich Semochkin [semochkin\\_sv@rsmu.ru](mailto:semochkin_sv@rsmu.ru)

Currently, lenalidomide is the only immunomodulatory drug (IMiD) approved for maintenance therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma who have received high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). The maintenance with lenalidomide showed an advantage over placebo or observation for both progression-free and overall survival in a series of phase 3 randomized trials. Salvage ASCT can be performed after disease relapse in case of a long-term response after the first transplantation or if this option has not been performed before. Pomalidomide is a third-generation IMiD approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma, which is efficient in patients with resistance to lenalidomide and proteasome inhibitors. Structurally, lenalidomide and pomalidomide are similar, and therefore the latter can also be considered as a drug for maintenance, however, there are no relevant phase 3 randomized trials.

In this article, we present a clinical case of a 60-year-old patient with newly diagnosed multiple myeloma who progressed after 2 lines of induction therapy, which included lenalidomide and two proteasome inhibitors (bortezomib, ixazomib). The use of Pd combination (pomalidomide, dexamethasone) made it possible to achieve a repeated response and implement of salvage ASCT. The second ASCT was carried out only 12 months later after the first due to the COVID-19 pandemic. Subsequent long-term maintenance therapy with pomalidomide resulted in a complete response and minimal residual disease negativity. The resulting response has persisted at the time of this writing for over 2 years. To discuss the presented clinical case, the data of the French phase 2 IFM 2013-01 study were used, in which patients with failed first-line transplantation in case of relapse received PCd (pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) induction, salvage ASCT, and maintenance by Pd until disease progression. Pomalidomide may be an acceptable substitute for lenalidomide in patients with prior intolerance or refractory to this IMiD.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, maintenance, pomalidomide

**For citation:** Semochkin S.V., Lunin V.V., Vernyuk M.A., Fedenko A.A. Case report: Pomalidomide as maintenance after salvage autologous stem cell transplantation in a patient with relapsed multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(4):51–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-4-51-57>

Ведение пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) традиционно подразумевает 2 подхода в зависимости от того, выполнима опция высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) или нет. Кроме того, ауто-ТГСК сохраняет свою значимость у пациентов с рецидивом после ранее проведенной ауто-ТГСК, даже несмотря на доступность инновационных методов лечения. Так, по данным австрийского регистра ММ, ауто-ТГСК во 2-й линии терапии была реализована у 5,6 % пациентов, внесенных в базу данных в 2000–2005 гг., у 13,2 % — в 2006–2010 гг. и у 18,7 % — в 2011–2014 гг. [1]. Условием для реализации данной опции является длительный безрецидивный интервал после 1-й ауто-ТГСК, который должен быть не менее 18 мес, если никакая дальнейшая терапия не проводилась, и не менее 36 мес, если пациент получал поддерживающее лечение леналидомидом [2]. Кроме этого, ауто-ТГСК при рецидиве ММ может быть реализована у пациентов, не получивших ее по каким-то причинам в 1-й линии терапии. Очевидным препятствием для проведения ауто-ТГСК может стать отсутствие или недостаточное количество гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оставшихся после 1-й трансплантации. Вероятность успешной повторной мобилизации ГСК в случае рецидивирующей/рефрактерной ММ (р/р ММ) существенно ниже, чем у первичных больных.

После ауто-ТГСК пациенты могут получать консолидацию с помощью нескольких циклов химиотерапии, аналогичных использованным в индукционной программе, а затем поддерживающую терапию [3]. Завершающий этап терапии проводится вплоть до прогрессирования болезни или как минимум в течение минимум 1–2 лет после ауто-ТГСК. Последнее условие придает особую значимость хорошей переносимости препарата для поддерживающей терапии и удобства его применения. В настоящее время наилучшей опцией поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, одобренной в США, Европе, России и ряде других стран, является применение леналидомида (уровень доказательности IA). Использование бортезомиба в поддерживающей терапии менее доказано и сопряжено с риском персистирования периферической нейропатии [4]. Еще одной недавно одобренной опцией поддерживающей терапии стало применение орального ингибитора протеасом иксазомиба (уровень доказательности IIb) [5]. Предполагается, что ингибиторы протеасом позволяют преодолеть известную резистентность у пациентов с del17p, поскольку в этой ситуации иммуномодуляторы менее эффективны [6].

У большинства пациентов с впервые диагностированной ММ возможно получить глубокий ответ на начальную индукционную терапию. Первая ремиссия обычно самая продолжительная и связана с лучшим качеством жизни. Целью поддерживающей терапии является пролонгирование ремиссии и общей выживаемости

(ОВ) [7]. Поддерживающее лечение направлено на максимальную эрадикацию резидуальных злокачественных клеток за счет прямой цитотоксичности и/или опосредованно — через стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа.

Эффективность поддерживающей терапии после ВДХТ и ауто-ТГСК у пациентов с впервые диагностированной ММ хорошо изучена, и ее значимость не вызывает сомнения. В то же время оптимальная стратегия терапии после трансплантации, выполненной во 2-й линии у пациентов с р/р ММ, не определена. Доступная информация по данному вопросу ограничена.

В информационной базе Международного центра исследований по трансплантации крови и костного мозга (CIBMTR) в период с 2010 по 2018 г. было зарегистрировано 522 пациента с р/р ММ, получивших ауто-ТГСК после рецидива [8]. Ретроспективно больных разделили на получивших после salvage ауто-ТГСК поддерживающую терапию ( $n = 342$ ) и завершивших лечение без нее ( $n = 180$ ). В схеме поддерживающей терапии чаще всего использовали леналидомид (42 %), реже — карфилзомиб (14 %), помалидомид и бортезомиб (по 13 %), комбинацию бортезомиба и леналидомида (8 %), иксазомиб (5 %) и другие агенты (5 %). В части случаев препараты комбинировали с дексаметазоном. Медиана наблюдения составила 58,0 и 61,5 мес для 2 групп соответственно. Показатели 5-летней выживаемости были существенно лучше в группе поддерживающей терапии: выживаемость без прогрессирования (ВБП) 27,8 % против 9,8 % ( $p < 0,01$ ); ОВ 54 % против 30,9 % ( $p < 0,01$ ). При проведении многофакторного анализа поддерживающая терапия сохранила свою прогностическую значимость. Применение иммуномодуляторов (леналидомида, помалидомида) ассоциировалось с улучшением показателей 5-летней ВБП и ОВ (36,4 % и 62,5 %) по сравнению с использованием ингибиторов протеасом (10,5 % и 34,8 %) или их комбинации (26,2 % и 51,6 % соответственно) со статистической достоверностью  $p < 0,01$ . Авторы пришли к выводу, что поддерживающая терапия после salvage ауто-ТГСК при р/р ММ является обоснованной опцией.

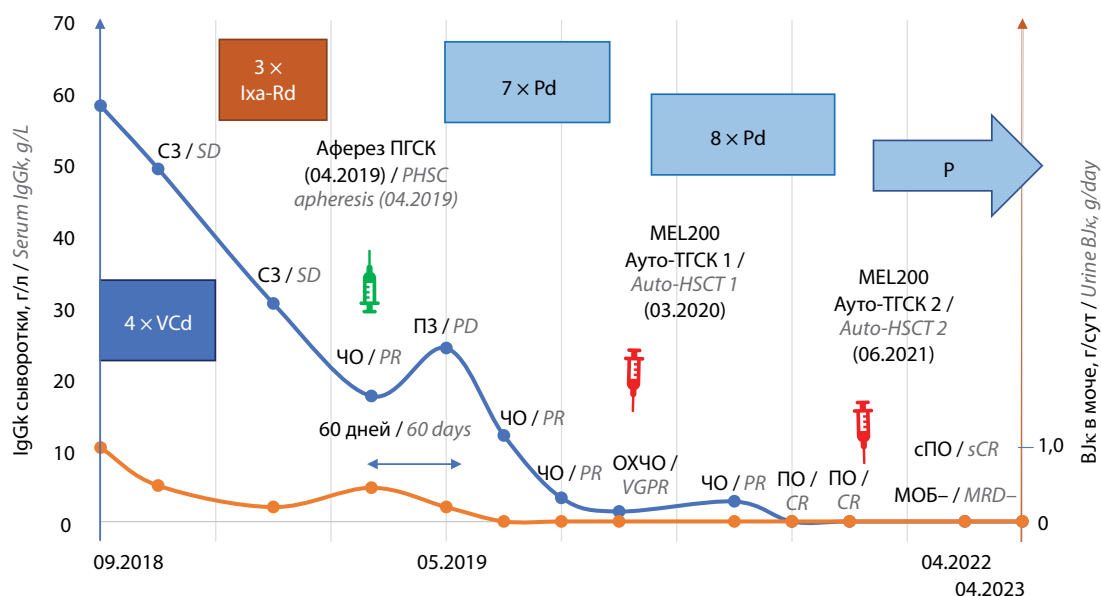
### Клинический случай

**Мужчина, 60 лет, в сентябре 2018 г. начал жаловаться на редкий непродуктивный кашель, повышение температуры тела до фебрильных значений, боль в левой половине грудной клетки при глубоком вдохе, одышку при физической нагрузке и общую слабость. По поводу указанных проблем пациент обследовался в нескольких учреждениях терапевтического профиля и в конце концов оказался в гематологическом стационаре Городской клинической больницы № 52 ДЗМ, где был установлен диагноз ММ. Далее представлены данные основных лабораторных и инструментальных исследований, позволившие верифицировать диагноз.**

**Общий анализ крови:** уровни гемоглобина 68 г/л, лейкоцитов  $5,1 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула без отклонений, количество тромбоцитов  $254 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 74 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровни общего белка 102 (нормальные значения 66–83) г/л, альбумина 28 (35–52) г/л, мочевины 32,7 (2,8–7,2) ммоль/л, креатинина 556 (74–110) мкмоль/л, лактатдегидрогеназы 360 (0–248) Ед/л, калия 6,0 (3,3–5,5) ммоль/л,  $\beta_2$ -микроглобулина 11,7 (0,9–2,0) мг/л и С-реактивного белка 12,4 (0–6) мг/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI 9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Остальные биохимические показатели в норме. Популяция клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга составила 5,2 %. Флуоресцентная гибридизация *in situ* генетических аберраций не выполнена ввиду малого количества выделенных с помощью магнитной селекции CD138<sup>+</sup>-клеток. Морфологически диагноз подтвержден с помощью гистологического исследования трепанобиоптата очага деструкции подвздошной кости. При иммунохимическом исследовании выявлены моноклональная секреция иммуноглобулина Gk (IgGk) 58 г/л в сыворотке крови и протеинурия белка Бенс-Джонса к (BJк) 1,03 г за 24 ч. Исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке не проводилось по техническим причинам. На рентгеновских снимках были обнаружены остеолитические очаги в костях свода черепа и правой подвздошной кости. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены ателектазы сегментов S3–S5 левого легкого и сопутствующий плевральный выпот объемом около 200 мл, трактованные как результат перенесенной пневмонии. Таким образом, пациенту была диагностирована ММ, протекающая с секрецией IgGk и протеинурией BJк, IIIB стадия по классификации Durie–Salmon, III стадия по ISS и R-ISS (Международной системе стадирования и пересмотренной Международной системе стадирования), осложненная остеодеструктивным процессом и миеломной нефропатией.

Объем проведенной терапии и оценка ответа представлены на рис. 1.

Инициальная индукционная терапия включала 4 цикла VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Полученный ответ оказался неудовлетворительным и соответствовал лишь стабилизации со снижением секреции IgGk на 48 % с 58 до 30 г/л. Далее было проведено 3 цикла Ixa-Rd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) с достижением в итоге частичного ответа (снижение секреции IgGk на 70 % с 58 до 17,5 г/л). Мобилизация периферических ГСК была выполнена с использованием циклофосфамида в дозе 4 г/м<sup>2</sup> с последующей стимуляцией гемопоэза с помощью гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. За 2 сеанса афереза собрано  $1,73$  и  $3,29 \times 10^6$ /кг CD34<sup>+</sup>-клеток соответственно. Противоопухолевый ответ оказался нестабильным и был утрачен в ближайшие 60 дней (повышение секреции IgGk на 37 % с 17,5 до 24 г/л). ВДХТ и ауто-ТГСК были отложены.



**Рис. 1.** Динамика противоопухолевого ответа в процессе лечения (клиническое наблюдение). IgGk — иммуноглобулин Gk; BJk — белок Бенс-Джонса κ; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; Ixa-Rd — иксазомиб, леналидомид, дексаметазон; P — помалидомид; Pd — помалидомид, дексаметазон; ПГСК — периферические гемопоэтические стволовые клетки; МОБ — минимальная остаточная болезнь; MEL200 — мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ОХЧО — очень хороший частичный ответ; ПО — полный ответ; сПО — строгий полный ответ

**Fig. 1.** Antitumor response dynamics during treatment (case report). IgGk — immunoglobulin Gk; BJk — Bence Jones protein κ; VCD — bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Ixa-Rd — ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; P — pomalidomide, dexamethasone; PHSC — peripheral hematopoietic stem cells; MRD — minimal residual disease; MEL200 — melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; SD — stable disease; PR — partial response; PD — progression disease; VGPR — very good partial response; CR — complete response; sCR — strong complete response

В качестве 3-й линии пациенту было проведено 7 циклов терапии Pd (помалидомид, дексаметазон) (16.09.2019–11.03.2020) с достижением очень хорошего частичного ответа (снижение секреции IgGk на 95 % с 24 до 1,4 г/л) и последующей консолидацией высокодозным мелфаланом с ауто-ТГСК (20.03.2020). Пациент находился на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена с октября 2020 г. В связи со сложной эпидемиологической обстановкой в период пандемии COVID-19 вторая ауто-ТГСК была реализована только через 1 год (04.06.2021). В промежутке между трансплантациями было выполнено еще 8 циклов Pd (18.06.2020–03.03.2021). Терапию пациент перенес удовлетворительно. Снижения дозы препаратов не требовалось. Через 3 мес после 2-й ауто-ТГСК была инициирована поддерживающая терапия помалидомидом в стандартной дозе 4 мг (по схеме 1–21/28), которая продолжалась на момент подготовки этой статьи.

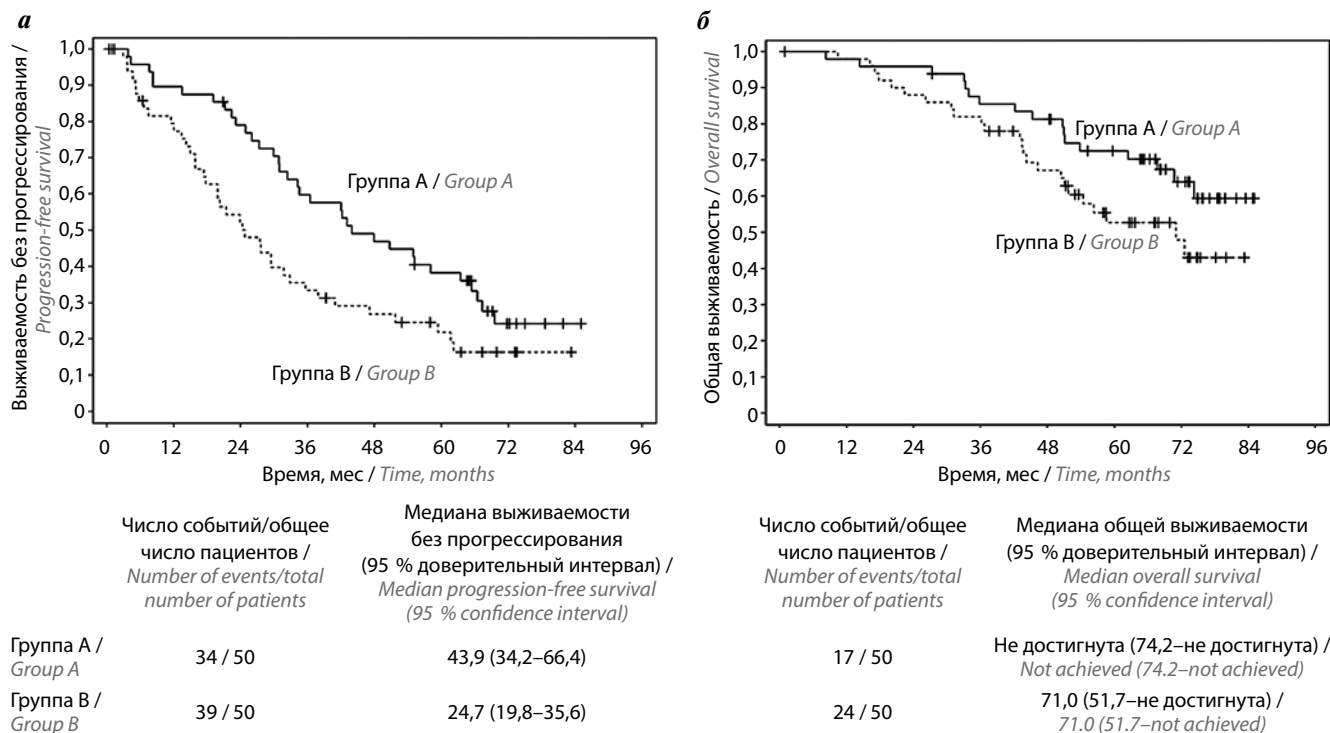
По данным обследования в апреле 2022 г. и апреле 2023 г. с помощью проточной цитофлуориметрии (10<sup>-4</sup>) аспирата костного мозга и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой дважды подтверждался негативный ответ по минимальной остаточной болезни. Представленный случай демонстрирует эффективность помалидомидомид как противомиеломного агента, применяемого при рефрактерности к леналидомиду.

## Обсуждение

Помалидомид — иммуномодулирующий препарат 3-го поколения, зарегистрированный для лечения пациентов с р/р ММ, которые получили по крайней мере 2 курса терапии, включавших леналидомид и бортезомиб (двойная рефрактерность) и у которых отмечалось прогрессирование заболевания непосредственно на фоне последней линии терапии или в пределах 60 дней после ее окончания. В настоящее время сочетание помалидомидомид и дексаметазона (Pd) стало основой для тройных схем (триплетов) для лечения р/р ММ, включая комбинации с моноклональными антителами элутузумабом (Elo-Pd), изатуксимабом (Isa-Pd), даратумумабом (DPd) [9].

Детально поддерживающая терапия помалидомидом была изучена в одгрупповом проспективном исследовании II фазы IFM 2013-01 у пациентов с первым рецидивом ММ, до этого участвовавших в исследовании IFM 2009 [10]. Протокол IFM 2009 предусматривал для всех больных индукцию в объеме 3 циклов RVd (леналидомид, бортезомиб, дексаметазон), мобилизацию ГСК и далее (группа А) еще 5 циклов RVd и поддерживающую терапию леналидомидом в течение 12 мес с потенциально возможной реализацией ауто-ТГСК в 1-м рецидиве, либо (группа В) ауто-ТГСК, 2 цикла консолидации RVd и также 12 мес поддерживающей терапии леналидомидом. В обсуждаемое





**Рис. 2.** Показатели выживаемости без прогрессирования (а) и общей выживаемости (б) от момента инициации терапии PCd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон) (сравнение между группами А и В)

**Fig. 2.** Progression-free survival (a) and overall survival (б) from PCd (pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone) initiation (comparison of groups A and B)

исследование IFM 2013-01 были включены 100 пациентов с 1-м рецидивом ММ по 50 пациентов из групп А и В протокола IFM 2009. Пациенты группы А получили 4 цикла индукции PCd (помалидомид, циклофосфамид, дексаметазон), затем ауто-ТГСК и еще 2 цикла консолидации PCd. В группе В проводили 9 циклов PCd. Завершившим основную фазу лечения 75 пациентам была начата поддерживающая терапия Pd, которую проводили до начала прогрессирования. Цель состояла в том, чтобы определить безопасность и эффективность помалидомида в качестве поддерживающей терапии.

Длительное применение помалидомида позволило увеличить частоту полных и строгих полных ответов с 9,5 до 33,3 %. Медиана ВБП, рассчитанная от начала терапии PCd, составила 33,2 мес. При медиане наблюдения 72,7 мес умерли 40 пациентов в результате прогрессии миеломы и еще 1 — от колоректального рака. Медиана ОВ не была достигнута. При этом для пациентов группы А медиана ВБП составила 43,9 мес, ОВ не была достигнута. В группе В аналогичный показатель медианы ВБП составил 24,7 мес, ОВ — 71,0 мес (рис. 2).

В среднем пациенты получили 26 (1–80) циклов поддерживающей терапии Pd. Снижение дозы помалидомида со стандартных 4 мг/сут потребовалось 75 % больных. Токсичность в основном была гематологической, поэтому, по мнению исследователей, наиболее подходящей является доза помалидомида 3 мг/сут. Вторые первичные опухоли в процессе терапии помалидомидом были выявлены у 11 (11 %) пациентов, включая 2 случая колоректального рака, 1 — острого

миелоидного лейкоза, 1 — меланомы, 1 — базального клеточного рака и 6 — других вариантов рака кожи. Частота вторых опухолей составила  $2,3 \pm 0,69$  случая на 100 пациенто-лет. Данное исследование подтверждает рациональность применения помалидомида в качестве поддерживающей терапии у пациентов, получивших salvage ауто-ТГСК. Спектр нежелательных явлений приемлем.

Исследователи из Университета Канзаса (США) применили схему DPd в качестве salvage-терапии после ВДХТ и ауто-ТГСК у 18 пациентов с р/р ММ. В обсуждаемой когорте 72 % больных были с двойной рефрактерностью и медианой линий предшествующего лечения в анамнезе 2 (1–4). Частота общего ответа на 100-й день после ауто-ТГСК достигла 100 %, включая 67 % полных и строгих полных ответов. Показатели 2-летней ВБП и ОВ составили 83,3 и 94,4 % соответственно. Самыми частыми нежелательными явлениями  $\geq$ III степени были лихорадка (67 %), нейтропения и тромбоцитопения (все пациенты) [11].

В другом американском исследовании сравнили индукцию DPd с последующей ВДХТ и ауто-ТГСК с завершением терапии против стандартной тактики проведения DPd до прогрессии или чрезмерной токсичности в группе из 83 пациентов с р/р ММ [12]. ВДХТ и ауто-ТГСК были реализованы у 21 пациента, 62 больных продолжили получать DPd без трансплантации. Все пациенты, получившие ауто-ТГСК, на момент трансплантации были как минимум с частичной ремиссией. Обе группы были сбалансированы по

возрасту, стадии заболевания и цитогенетическому риску. В результате терапии строгого полного ответа достигли 57 % пациентов группы DPd + ауто-ТГСК против 16 % в группе DPd без трансплантации. Медиана ВБП составила 42,2 мес против 17,5 мес ( $p = 0,006$ ); медиана ОВ не была достигнута против 38,1 мес ( $p = 0,009$ ) соответственно. Интерпретация данных нерандомизированных исследований всегда сложна, но тем не менее очевидно, что опция salvage ауто-ТГСК вполне может рассматриваться у отдельных пациентов с р/р ММ.

Одним из возражений, связанных с длительным применением иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид), является повышенный риск возникновения вторых первичных опухолей [13]. При этом ММ относится к заболеваниям, для которых при любых способах лечения существует риск вторых

опухолей. Так, в одном из популяционных исследований, охватывающих данные по 14,5 тыс. пациентов с ММ из 49 крупных медицинских центров США, при сроке наблюдения 5 лет вторые первичные злокачественные опухоли были диагностированы у 22,4 % пациентов, получивших ВДХТ и ауто-ТГСК, и у 16,6 % пациентов, не получивших трансплантации ( $p < 0,0001$ ) [14]. У пациентов, проживших 10 лет и более, данная проблема возникла уже в 42,3 и 40,8 % случаев соответственно ( $p = 0,0279$ ). Большинство исследователей в настоящее время придерживаются мнения, что рост частоты вторых опухолей скорее связан с увеличением продолжительности жизни пациентов, получающих эффективное лечение иммуномодуляторами и ингибиторами протеасом. Таким образом, длительная терапия помалидомидом в обсуждаемой клинической ситуации выглядит оправданной.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Willenbacher E., Weger R., Rochau U. et al. Real-world use of 3<sup>rd</sup> line therapy for multiple myeloma in Austria: an Austrian Myeloma Registry (AMR) analysis of the therapeutic landscape and clinical outcomes prior to the use of next generation myeloma therapeutics. *PLoS One* 2016;11(3):e0147381. DOI: 10.1371/journal.pone.0147381
- Ziogas D.C., Terpos E., Dimopoulos M.A. When to recommend a second autograft in patients with relapsed myeloma? *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):781–7. DOI: 10.1080/10428194.2016.1246729
- Cowan A.J., Green D.J., Kwok M. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA* 2022;327(5):464–77. DOI: 10.1001/jama.2022.0003
- Goldschmidt H., Lokhorst H.M., Mai E.K. et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia* 2018;32(2):383–90. DOI: 10.1038/leu.2017.211
- Dimopoulos M.A., Špička I., Quach H. et al. Ixazomib as post-induction maintenance for patients with newly diagnosed multiple myeloma not undergoing autologous stem cell transplantation: the phase III TOURMALINE-MM4 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4030–41. DOI: 10.1200/JCO.20.02060
- Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология* 2019;14(2):29–40. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40  
Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(2):29–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40
- Dimopoulos M.A., Jakubowiak A.J., McCarthy P.L. et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2020;10(2):17. DOI: 10.1038/s41408-020-0273-x
- Pasvolosky O., Yeshurun M., Fraser R. et al. Maintenance therapy after second autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(1):31–7. DOI: 10.1038/s41409-021-01455-y
- Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E., Dimopoulos M.A. Pomalidomide- and dexamethasone-based regimens in the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221090089. DOI: 10.1177/20406207221090089
- Garderet L., Kuhnowski F., Berge B. et al. Pomalidomide and dexamethasone until progression after first salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2023;201(6):1103–15. DOI: 10.1111/bjh.18772
- Abdallah A.O., Mohyuddin G.R., Mahmoudjafari Z. et al. Outcomes of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone, followed by high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(2):e212–9. DOI: 10.1016/j.clml.2020.08.026
- Hashmi H., Atrash S., Jain J. et al. Daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone (DPd) followed by high dose chemotherapy – autologous stem cell transplantation leads to superior outcomes when compared to DPd-alone for patients with relapsed refractory multiple myeloma. *Transplant Cell Ther* 2023;29(4):262.e1–6. DOI: 10.1016/j.jtct.2023.01.013
- Musto P., Anderson K.C., Attal M. et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017;28(2):228–45. DOI: 10.1093/annonc/mdw606
- Miles B., Mackey J.D. Increased risk of second primary malignancy and mortality at ten years after stem cell transplant for multiple myeloma: an analysis of 14,532 patients. *Cureus* 2021;13(7):e16372. DOI: 10.7759/cureus.16372

**Вклад авторов**

С.В. Семочкин, В.В. Лунин, М.А. Вернюк, А.А. Феденко: разработка концепции статьи, обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.

**Authors' contributions**

S.V. Semochkin, V.V. Lunin, M.A. Vernyuk, A.A. Fedenko: article concept development, review of publications of the article topic, provision of research materials, analysis of the research results, article writing, final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

М.А. Вернюк / M.A. Vernyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1497-2436>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.