

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Опыт применения помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при множественной миеломе с «двойной рефрактерностью»

А.В. Петров², Д.В. Моторин², О.С. Покровская¹, Е.С. Урнова¹, М.В. Нарейко¹, Д.В. Бабенецкая², Ю.А. Алексеева², Л.Л. Гиршова², Л.П. Менделеева¹, А.Ю. Зарицкий²

Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone as the Treatment of “Double Refractory” Multiple Myeloma

AV Petrov², DV Motorin², OS Pokrovskaya¹, ES Urnova¹, MV Nareiko¹, DV Babenetskaya², YuA Alekseeva², LL Girshova², LP Mendeleeva¹, AYU Zaritskii²

¹ ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

РЕФЕРАТ

Актуальность. Проблема поиска радикальной терапии множественной миеломы (ММ) до настоящего времени остается нерешенной. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и необходимостью проведения повторных курсов терапии с использованием препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Прогноз заболевания с «двойной рефрактерностью» к ключевым противоопухолевым препаратам — ингибиторам протеасом первого поколения и иммуномодулирующим средствам — остается пессимистичным. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в этой когорте больных составляет 5 и 9 мес. соответственно.

Цель. Оценить эффективность и переносимость помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы (РРММ), осложненной «двойной рефрактерностью».

Материалы и методы. С сентября 2015 г. по июль 2016 г. на базе ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ и ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ в исследование по протоколу включено 10 больных РРММ. Медиана возраста составила 62,5 года (диапазон 48–76 лет), а предшествующих линий терапии — 4 (диапазон 3–5). У всех больных имело место прогрессирование заболевания после применения бортезомиба, леналидомида, режимов с включением алкилирующих препаратов. Кроме того, 6 (60 %) из 10 больным проведена высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей аутоТГСК. Медиана курсов терапии — 6 (диапазон 4–15).

Результаты. Общий ответ составил 60 %, минимальный ответ/стабилизация заболевания — 40 % (критерии IMWG). Медиана ВБП составила 7,8 мес.; ОВ за 18 мес. —

ABSTRACT

Background. The development of radical therapy for multiple myeloma (MM) is still a pressing problem. This progressive disease requires repeated courses of therapy using drugs without cross-resistance. The prognosis of “double refractory” MM which is resistant to key antitumor drugs, first generation protease inhibitors and immunomodulating agents, remains poor. The median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in this cohort of patients are 5 and 9 months, respectively.

Aim. The aim was to assess the effectiveness and tolerability of pomalidomide in combination with low-dose of dexamethasone in “double refractory” relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).

Materials & Methods. According to study protocol, 10 patients from Hematology Research Center and Federal Almazov North-West Medical Research Centre with RRMM were included in the period from September 2015 to July 2016. The median age was 62.5 years (range 48–76 years), and the median number of therapy lines was 4 (range 3–5). All patients had a disease progression after the administration of bortezomib, lenalidomide, and alkylating agents. In addition, 6 (60 %) of 10 patients received high-dose melphalan chemotherapy followed by auto-HSCT. The median number of therapy lines was 6 (range 4–15).

Results. The overall response rate was 60 % and the minimum response (stabilization of the disease) was observed in 40 % of patients (IMWG criteria). The median PFS was 7.8 months; OS in 18 months was observed in 70 % of cases (the median not achieved). Treatment-associated grade III–IV hematologic toxicity was observed in 2 patients (5 episodes). Non-hematological adverse events of grade III–IV included acute coronary syndrome, deep vein thrombosis, neuropathic pain, and in 1 case acute delusional disorder, which required discontinuation of the therapy. The presence of ini-

70 % (медиана не достигнута). Гематологическая токсичность III–IV степени, связанная с терапией, наблюдалась у 2 больных (5 эпизодов). Негематологические нежелательные явления III–IV степени включали острый коронарный синдром, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, нейропатическую боль, а также острое бредовое расстройство в 1 наблюдении, потребовавшее прекращения терапии. Наличие исходной цитопении и почечной недостаточности до начала терапии помалидомидом не потребовало редукции доз препарата и/или прекращения лечения.

Заключение. Исследуемый режим, включающий помалидомид и малые дозы дексаметазона, продемонстрировал высокий уровень общего ответа при РРММ, а также приемлемый профиль токсичности.

Ключевые слова: множественная миелома, «двойная рефрактерность», иммуномодулирующие препараты, помалидомид.

Получено: 24 января 2017 г.

Принято в печать: 6 мая 2017 г.

Для переписки: Алексей Владиленич Петров, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(921)317-28-02; e-mail: avlpetrov@mail.ru

Для цитирования: 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. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-372-380

tial cytopenia and renal failure before therapy with pomalidomide did not require the dosage reduction or discontinuation of treatment.

Conclusion. Pomalidomide with low-dose dexamethasone demonstrated a high overall response rate an acceptable toxicity profile in patients with RRMM.

Keywords: multiple myeloma, “double-refractoriness”, immunomodulating agents, pomalidomide.

Received: January 24, 2017

Accepted: May 6, 2017

For correspondence: Aleksei Vladilenovich Petrov, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel.: +7(921)317-28-02; e-mail: avlpetrov@mail.ru

For citation: Petrov AV, Motorin DV, Pokrovskaya OS, et al. Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone as the Treatment of “Double Refractory” Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2017;10(3):372–80 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-372-380

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественная плазмоклеточная опухоль, которая биологически характеризуется многообразием цитогенетических аномалий, тесным взаимодействием опухолевых плазматических клеток с элементами костномозгового микроокружения и активацией неоангиогенеза.

По оценкам регистра SEER, в мире ежегодно регистрируется 86 000 новых случаев ММ, показатель заболеваемости составляет 4 случая на 100 000. Частота среди мужчин и женщин составляет 1:1,4. Медиана возраста — 70 лет [1, 2].

В Российской Федерации за 2015 г. выявлено 3622 впервые диагностированных случая ММ *de novo*, показатель заболеваемости составил 2,47 случая на 100 000, соотношение мужчин и женщин 1:1,35, медиана возраста — 63 года [3, 4].

Диагноз симптоматической ММ служит показанием к началу специфической терапии. В настоящее время общепризнанной считается стратификация больных на группы лечения в зависимости от возраста и функционального статуса, определяемого биологическим возрастом и сопутствующими заболеваниями.

Больные в возрасте до 65 лет с удовлетворительным общим статусом (38–68 %) получают индукционную терапию с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и аутологичной транспланта-

цией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). У остальных больных применяется противоопухолевая терапия, адаптированная с учетом возраста и клинической переносимости [5].

С начала 2000 г. включение в лечебные режимы при ММ новых препаратов направленного действия — ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих средств (IMiD) первого поколения — в сочетании с ВДХТ/аутоТГСК способствовало значительному увеличению общего ответа (ОО), улучшению контроля над заболеванием и повышению показателей выживаемости [6–10].

Лучшие результаты терапии первичной ММ продемонстрированы в исследовании Total Therapy III с применением в индукционной фазе бортезомиба и талидомида, высокодозной консолидирующей и продолжительной поддерживающей терапии. Показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составили 65 и 74 % соответственно с частотой ОО 83 %, в т. ч. 56 % — полных ответов [11, 12].

В когорте больных, не являющимися кандидатами на ВДХТ/аутоТГСК, медиана ОВ на текущем этапе варьирует от 39,3 до 56 мес. [13]. Однако развитие рецидивов заболевания требует использования дополнительных курсов терапии с применением препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью к использовавшимся ранее [14]. Эффективность по-

следующих линий терапии прогрессивно снижается и цель долговременного контроля над заболеванием у большинства пациентов остается труднодостижимой.

Медиана ОВ у больных с рецидивами ММ после ВДХТ/аутоТГСК составляет около 1,5 года [15].

Развитие «двойной рефрактерности» к основным классам препаратов (ингибиторам протеасом и IMiD первого-второго поколения) резко ухудшает ближайший прогноз заболевания. Медиана ВВП и ОВ у таких больных составляет 4 и 9 мес. соответственно [6].

Кроме того, дополнительные трудности представляет лечение больных, относящихся к группе высокого цитогенетического риска. Показатель 5-летней ВВП среди них не превышает 15 % даже при использовании всего арсенала таргетных препаратов и ВДХТ/аутоТГСК [12, 16].

Внедрение в клиническую практику препаратов новых классов (моноклональных антител) и препаратов следующих поколений с улучшенными свойствами представляется перспективным для преодоления рефрактерности и улучшения долгосрочных результатов терапии.

Помалидомид — новый представитель класса IMiD, иммуномодулятор третьего поколения с цитостатической активностью, структурный аналог талидомида.

В 2015 г. препарат разрешен к применению в Российской Федерации в комбинации с дексаметазоном при рецидивах и рефрактерных формах множественной миеломы (РРММ) после двух линий терапии, включающих леналидомид и бортезомиб.

Предпосылкой к разработке IMiD 2-го и 3-го поколений послужила попытка улучшить противоопухолевые свойства талидомида, связанные с ингибированием фактора некроза опухолей (TNF- α), и получить более благоприятный профиль токсичности. С этой целью синтезировано 2 новых производных талидомида с дополнительной аминогруппой в положении 4 фталоилового кольца: СС-5013 (леналидомид) и СС-4047 (помалидомид), которые показали высокую TNF-ингибирующую активность в исследованиях *in vitro* (активность в 50 000 раз выше в сравнении с исходной молекулой) [17, 18].

Важными особенностями собственно помалидомида считаются сочетание структурных черт талидомида и леналидомида, наибольшая анти-TNF-активность в своем классе, сохранение цитостатической активности в условиях резистентности к леналидомиду, подтвержденной в исследованиях на биологических моделях опухолей [19].

Противоопухолевый эффект препарата связан с непосредственным цитостатическим действием на опухолевые плазматические клетки за счет ингибирования циклин-зависимых киназ (усиление экспрессии p21). В результате происходит арест клеточного цикла в фазе G0/G1, подавление активности ядерного фактора транскрипции (NF- κ B), снижение экспрессии антиапоптотических белков cIAP2 (клеточный ингибитор белка апоптоза 2) и FLIP (FLICE-ингибирующий белок), что приводит к активации каспазы-8 и запуску программы клеточной гибели [19, 20].

Большое значение имеет воздействие на опухолевое микроокружение с подавлением экспрессии

ключевых цитокинов опухолевой пролиферации (интерлейкинов [IL-6, IL-1 β] и TNF- α), а также нарушение неоангиогенеза вследствие ингибирования активности эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) ([21, 22].

Супрессивное влияние помалидомида на транскрипционный фактор PU.1 опосредует положительный антиостеолитический эффект препарата за счет воздействия на пролиферацию предшественников остеокластов, а также вызывает нарушение созревания предшественников гранулоцитов и развитие нежелательного явления — нейтропении [23].

Иммуномодулирующий эффект помалидомида реализуется за счет активации пролиферации NK- и цитотоксических Т-клеток с усилением синтеза противовоспалительных цитокинов IL-2 и интерферона- γ , а также механизма антителозависимой цитотоксичности [24].

Молекулярной мишенью препарата является белок цереблон (ген CRBN, локализация 3p26.3), компонент комплекса E2-убиквитинлигазы, обеспечивающего убиквитин-протеасомную деградацию ряда ключевых регуляторных белков. Ингибирование комплекса в экспериментальных моделях *in vivo* показало его значение в процессе формирования конечностей на этапе эмбрионального развития, а также влияние на экспрессию фактора роста фибробластов (FGF8), что лежит в основе тератогенного эффекта талидомида [25].

В опухолевых плазматических клетках связывание помалидомида с белком цереблоном приводит к усилению деградации транскрипционных факторов клеток Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), важных регуляторных белков В-клеточной пролиферации [26].

Убиквитин-зависимая деградация Ikaros и Aiolos приводит к подавлению транскрипционной активности факторов опухолевой прогрессии IFR4 и MYC, а также уменьшению супрессорного влияния на ген IL2 и, как следствие, к стимуляции Т/NK-клеточного противоопухолевого иммунитета [27, 28].

Кроме того, по результатам последних исследований Т. Hideshima и соавт. установлен дополнительный механизм прямого цитотоксического действия IMiD путем ингибирования активности TP53-связанной протеинкиназы (TP53PK), являющейся ключевым регулятором функции белка P53. Гиперэкспрессия TP53PK характерна для линий опухолевых плазматических клеток при трансформации индолентной ММ в симптоматическую и ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания. Выключение активности гена TP53PK приводит к активации апоптоза через p53-MYC-зависимые и независимые пути [29].

Эффективность и переносимость помалидомида изучены в рамках клинических исследований I–II фазы при РРММ. В исследовании S.A. Scheu и соавт. установлена максимально переносимая доза помалидомида 2 мг/сут и определена дозолимитирующая токсичность препарата — нейтропения III–IV степени (60 % пациентов) и тромбоз глубоких вен нижних конечностей [30].

Общая эффективность помалидомида в режиме монотерапии в среднем составила 30 % (\geq ЧО

[частичный ответ]), а в комбинации с дексаметазоном — 33–63 %. В случае рефрактерного к леналидомиду течения ММ ответ получен в 40 % случаев [31, 32].

В качестве оптимального режима использования помалидомида, согласно результатам исследований II фазы, рекомендован курсовой прием препарата по 4 мг в течение 21 дня с перерывом 7 дней [33–35].

Эффективность трехкомпонентных комбинаций помалидомида при РРММ изучалась в рамках клинических исследований. Наилучшие результаты по частоте ОО получены при использовании трехкомпонентной комбинации с бортезомибом и дексаметазоном — 81 %, циклофосфамидом и дексаметазоном — 65 %, даратумумабом и дексаметазоном — 71 % [36–39].

Основными нежелательными явлениями III–IV степени помалидомида были нейтропения (50 % случаев), анемия (33 %), тромбоцитопения (22 %), инфекция (33 %), в т. ч. пневмония (14 %). Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии наблюдались в 1 % случаев. Частота вторичных опухолей составила 4 % [35].

Применение помалидомида у пациентов с нарушением почечной функции (клиренс креатинина не менее 45 мл/мин/1,73 м²) не привело к усилению токсических эффектов, что, вероятно, обусловлено особенностями метаболизма препарата через систему цитохромов печени (CYP3A4 и CYP1A2) [40].

В исследовании группы IFM X. Leleu и соавт. представлены сведения по применению помалидомида в комбинации с низкими дозами дексаметазона (НДД) у больных ММ высокого цитогенетического риска с делецией 17p и/или транслокацией t(4;14)(p16;q32). В группе больных с del(17p) результаты терапии по сравнению с группой с t(4;14)(p16;q32) оказались лучше: ОО составил 32 и 15 % соответственно [41].

В представленном исследовании использовалась комбинированная схема помалидомид + НДД. Основанием выбора режима терапии стали результаты международных рандомизированных исследований РРММ с ОО 31–32 % и медианой продолжительности ответа 7–8,3 мес. [35, 42].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность режима помалидомид + НДД в качестве третьей и последующих линий терапии при РРММ с «двойной рефрактерностью».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 10 пациентов с РРММ и прогрессированием заболевания. Все больные находились под наблюдением в онкогематологических отделениях 2 российских федеральных центров: ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России и ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Распределение больных по стадиям ММ в соответствии с системой Durie-Salmon: II стадия — 6, III стадия — 4; по международной шкале стадирования (ISS): I–II стадия — 5, III стадия — 5. У 2 больных были выявлены экстрамедуллярные костные плазмоцитомы.

Больные были в возрасте 48–76 лет (медиана 62,5 года), соотношение женщин и мужчин было 3:2 (6/4). Оценка общего соматического статуса перед началом терапии проводилась по шкале ECOG и составила 0–3 балла (медиана 1 балл).

В начале лечения у 4 больных наблюдалась цитопения со снижением уровня гемоглобина менее 100 г/л ($n = 2$) и менее 80 г/л ($n = 2$), а числа тромбоцитов — менее 75×10^9 /л ($n = 1$) и менее 50×10^9 /л ($n = 3$).

Миеломная нефропатия наблюдалась у 2 пациентов. У одного из них имела место терминальная хроническая болезнь почек, стадия C5 (KDOQI — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), требовавшая проведения программного гемодиализа 3 раза в неделю. Характеристика включенных в исследования больных представлена в табл. 1.

Цитогенетические маркеры прогноза исследовались не у всех больных и не были включены в анализ.

Особенность включенной в исследование когорты больных была в большом объеме предшествующей терапии, включая ВДХТ/аутоТГСК ($n = 6$). Кроме того, имелись признаки рефрактерности к бортезомиб- и леналидомид-содержащим схемам терапии и традиционным методам лечения. Критерий рефрактерности определялся как прогрессирование заболевания на фоне терапии или в течение 60 дней после ее окончания. Медиана предшествующих линий терапии составила 4 (диапазон 3–6).

Схема терапии:

- помалидомид — 4 мг/сут внутрь с 1-го по 21-й день;
- дексаметазон — 8–40 мг/сут внутрь или внутривенно в 1, 8, 15 и 22-й дни.

Продолжительность курса — 28 дней.

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 10$)

Параметр	Показатель
Медиана (диапазон) возраста, лет	62,5 (48–76)
Медиана (диапазон) времени от первичной диагностики ММ, мес.	71,5 (37–185)
Соотношение мужчины/женщины	4/6
Иммунохимический вариант	
G/A	7/1
Бенс-Джонса	2
Стадия ММ по Durie-Salmon	
II/III	6/4
Подстадия ММ по Durie-Salmon	
A/B	8/2
Стадия по ISS	
I–II/III	5/5
Медиана (диапазон) статуса по ECOG, баллы	1 (0–3)
Медиана (диапазон) предшествующих линий терапии	4 (3–6)
Число больных с рефрактерностью к бортезомибу	6
Число больных с рефрактерностью к леналидомиду	10
Предшествующее лечение бендамустином	3
Предшествующее лечение карфилзомибом	2
Предшествующая ВДХТ/аутоТГСК	6
Предшествующее применение алкилирующих препаратов	10

Редукция дозы дексаметазона допускалась в учетом возраста — до 20 мг/нед. у пациентов старше 75 лет, а также при появлении симптомов токсичности [43]. Больному с программным гемодиализом помалидомид назначался в стандартной дозе с приемом препарата после процедуры. Всем пациентам проводилась стандартная профилактика тромбозов с применением ацетилсалициловой кислоты по 100 мг/сут внутрь. При наличии факторов риска тромбозов назначались профилактические дозы низкомолекулярного гепарина. Оценка ответа на лечение проводилась с использованием критериев международной рабочей группы IMWG-2014 как минимум на каждом втором курсе терапии [44]. Нежелательные явления регистрировались в течение всего периода терапии с использованием критериев нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE, версия 4.02). Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 23, расчет показателей выживаемости выполнен с помощью метода Каплана—Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования режим помалидомид + НДД продемонстрировал хорошую воспроизводимость в рутинной клинической практике. К февралю 2017 г. медиана времени наблюдения больных в исследовании составила 17 мес. (диапазон 7–18 мес.). Медиана проведенных курсов терапии — 6 (диапазон 5–16).

ОО, включающий категорию «как минимум ЧО», составил 60 % ($n = 6$), в т. ч. у 1 пациента достигнут полный ответ, у 2 — очень хороший частичный ответ (ОХЧО), у 3 — ЧО, у 1 — минимальный ответ. У 3 (30 %) больных отмечена только стабилизация заболевания. Медиана времени до наступления ответа составила 2 мес. (диапазон 1–6 мес.), медиана времени до наилучшего ответа — 5 мес. (диапазон 1–6 мес.). Медиана продолжительности ответа на терапию в группе пациентов достигших ОО (\geq ЧО) была 10 мес. В течение периода наблюдения медиана ВВП составила 7,8 мес. (диапазон 5–18 мес.) (рис. 1).

Раннее прогрессирование заболевания на фоне лечения или в течение 2 мес. после его окончания наблюдалось у 5 (50 %) больных.

Ранняя отмена терапии по причине серьезного нежелательного явления потребовалась только у 1 больного на 5-м курсе в связи с развитием бредового расстройства на фоне приема дексаметазона и снижением приверженности к лечению. В дальнейшем терапия не возобновлялась.

Основные нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии, представлены в табл. 2.

Суммарно у 10 больных на протяжении терапии наблюдалось 28 эпизодов нежелательных явлений любой степени. Гематологические нежелательные явления отмечены у 6 больных (14 случаев), из них III–IV степени — у 3 (5 случаев), I–II степени — у 5 (9 случаев). В структуре гематологической токсичности следует выделить лейкопению ($n = 4$, 10 случаев), тромбоцитопению ($n = 1$, 2 случая) и анемию ($n = 2$, 2 случая).

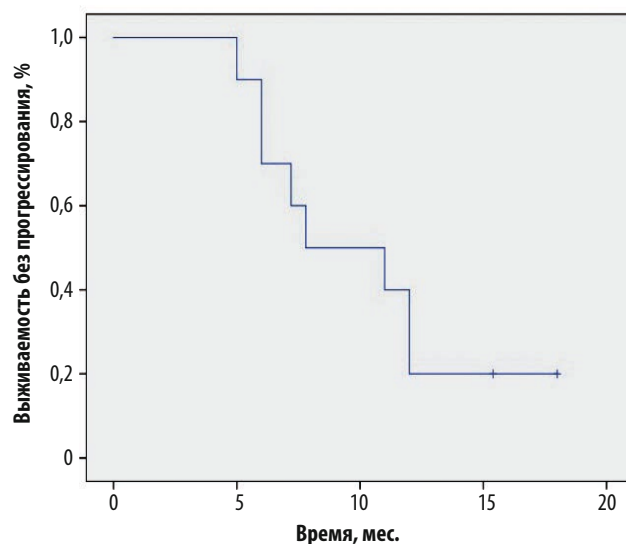


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных, получавших помалидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона ($n = 10$)

Fig. 1. Progression-free survival of patients treated with pomalidomide/low dose dexamethasone ($n = 10$)

Таблица 2. Нежелательные явления

Нежелательное явление	Число эпизодов		
	I–II степени	III степени	IV степени
Анемия	1	1	
Тромбоцитопения	1	1	
Лейкопения	7		3
Периферическая сенсорная нейропатия	2		
Нейропатическая боль	1		
Мышечная слабость	1		
Гастрит	1		
Тремор	1		
Острый бронхит	2		
Пневмония	1		
Кожный зуд	1		
Гипогаммаглобулинемия		1	
Острое бредовое расстройство			1
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей		1	
Острый коронарный синдром			1

У 6 пациентов имели место негематологические нежелательные явления, в т. ч. III–IV степени ($n = 4$), I–II степени ($n = 6$). Преобладали неврологические нарушения (сенсорная нейропатия, тремор, нейропатическая боль) — у 3 больных (3 случая), респираторные инфекции — у 2 (3 случая). В целом нежелательные явления III–IV степени зафиксированы у 5 (50 %) больных. Серьезные нежелательные явления в виде острого коронарного синдрома, массивного тромбоза глубоких вен нижних конечностей с формированием флотирующего тромба, острого бредового расстройства возникли у 3 больных. Взаимосвязь серьезных нежелательных явлений с терапией помалидомидом прослеживается у 2 больных с острым коронарным синдромом и тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Однако во втором случае пациент нарушил

режим приема антикоагулянтов, что могло послужить причиной развития осложнения.

Острое бредовое расстройство расценено как не связанное с помалидомидом и было, по всей вероятности, осложнением терапии кортикостероидами.

Отсроченное начало курса допускалось при возникновении серьезных нежелательных явлений, а также при лейкопении IV степени ($n = 3$), нейропатической боли ($n = 1$), респираторных инфекциях ($n = 2$).

При лейкопении III–IV степени назначались гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) и антибактериальная профилактика, что позволяло сохранять терапевтическую дозу препарата.

Редукция дозы дексаметазона в начале лечения потребовалась у 2 больных старше 75 лет. Вследствие токсичности на фоне лечения доза дексаметазона была снижена у 3 пациентов (тремор, респираторная инфекция, гастроинтестинальная токсичность, мышечная слабость).

У 2 больных в дебюте заболевания была диагностирована миеломная нефропатия, которую не удалось купировать на этапе индукционной терапии. В 1 случае терапия по схеме помалидомид + НДД начата на фоне снижения клиренса креатинина до 43,5 мл/мин (расчет по формуле Кокрофта—Голта). Проведено 5 курсов терапии в полных дозах с достижением стабилизации заболевания. Гематологическая токсичность развивалась в первые 3 курса терапии (нейтропения IV степени, тромбоцитопения III степени), что потребовало назначения Г-КСФ и отсроченного начала курса. Отрицательного влияния терапии помалидомидом на почечную функцию не отмечено.

У другого больного с диализ-зависимой миеломной нефропатией терапия проводилась на фоне программного гемодиализа в режиме 3 раза в неделю. Помалидомид назначался в полной дозе, суммарное количество курсов терапии — 11. Наблюдавшаяся гематологическая токсичность (лейкопения II степени) после первых курсов послужила причиной увеличения интервала между курсами лечения до 2 нед.

У 4 больных терапия помалидомидом в комбинации с НДД была начата на фоне цитопении, обусловленной выраженной плазмоклеточной инфильтрацией костного мозга. Во время терапии у 2 пациентов отмечалось нарастание анемии до II–III степени, что потребовало заместительных гемотрансфузий. Кроме того, у 1 больной зафиксировано 2 эпизода тромбоцитопении II–III степени без кровоточивости и необходимости трансфузии тромбоконцентрата. У всех пациентов с цитопенией после начала терапии произошло частичное восстановление показателей крови, медиана времени до гематологического улучшения составила 3,5 мес. (диапазон 2–4 мес.).

При анализе данных с применением метода четырехпольных таблиц с расчетом точного критерия Фишера выявлен фактор, отрицательно влияющий на достижение противоопухолевого ответа и возможность длительного контроля над заболеванием. Таким фактором было число предшествующих линий терапии более 4 ($p = 0,023$).

ОО и вероятность контроля над опухолью в течение не менее 2 мес. статистически не различались в зависимости от стадии заболевания по Durie-Salmon

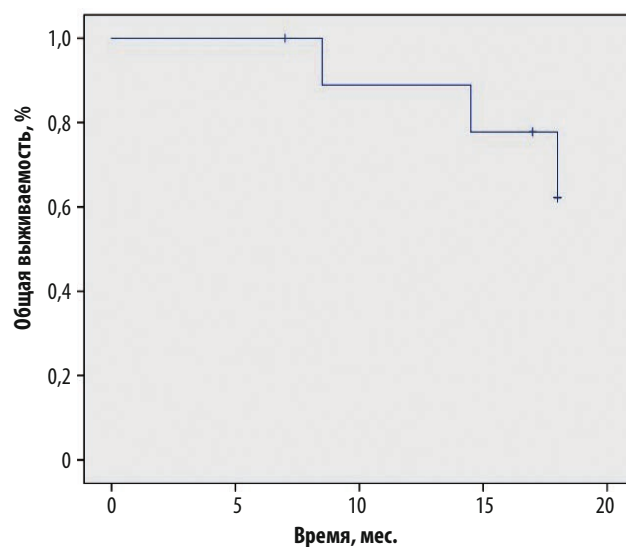


Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой, получавших помалидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона ($n = 10$)

Fig. 2. Overall survival of patients with multiple myeloma treated with pomalidomide/low dose dexamethasone ($n = 10$)

($p = 0,285$), по ISS ($p = 0,603$), от характера специфической цитопении к началу терапии ($p = 1,0$), наличия экстрамедуллярных поражений ($p = 0,222$), выполнения ВДХТ/аутоТГСК на предшествующих этапах ($p = 1,0$), наличия почечной недостаточности ($p = 1,0$).

Применение в последней линии терапии бортезомиба и/или леналидомида не повлияло на эффективность помалидомида и продолжительность контроля над заболеванием.

Летальный исход у 3 пациентов имел место после завершения терапии на фоне РРММ и не был связан с проведенным лечением.

ОВ за 18 мес. составила 70 %, медиана не достигнута (рис. 2).

По результатам проведенного исследования продемонстрирован высокий уровень ОО (ЧО ≥ 60 %) в когорте больных ММ с «двойной рефрактерностью» (медиана предшествующих линий терапии — 4).

Данные были сопоставлены с результатами ряда исследований II–III фазы, в которых режим помалидомид + НДД использовался в сходных когортах больных.

В исследовании II фазы клиники Мейо M.Q. Lacy и соавт. изучали непрерывный режим терапии помалидомидом в дозе 2 мг/сут в комбинации с НДД. В исследование включено 60 больных с 1–3 линиями предшествующей терапии. ОО составил 63 %. Медиана ВБП — 11,2 мес. Наиболее частым нежелательным явлением III–IV степени была миелосупрессия (38 %). Пневмония диагностирована у 8 % больных [31].

В исследовании II фазы IFM 2009-002 X. Leleu и соавт. изучали непрерывный и 21-дневный режимы использования помалидомида в комбинации с НДД. Число больных, включенных в обе группы, составило 84, медиана предшествующих линий терапии — 5. Частота ОО существенно не различалась в группах терапии и составила 34 и 35 % соответственно, медиана длительности ответа и ВБП достигли 7,3 и 4,6 мес.

соответственно. Гематологическая токсичность III–IV степени отмечена в 73 % случаев, частота инфекций III–IV степени — в 19–27 % [34].

В крупном исследовании III фазы MM-003 J.F. San Miguel и соавт. сравнивали режим помалидомид + НДД с терапией высокими дозами дексаметазона. В первую группу лечения включено 302 больных с медианой линий предшествующей терапии 5. Рефрактерность к леналидомиду и бортезомибу имела место у 75 % больных. Частота ОО составила 31 %. Длительность ответа и медиана ВБП — 7 и 4 мес. соответственно. ВБП и ОВ также оценивали в зависимости от степени снижения концентрации М-протеина при терапии комбинацией помалидомид + НДД. При снижении уровня М-протеина на < 25, ≥ 25 и ≥ 50 % медиана ВБП составила 2,3, 7,4, и 8,4 мес. соответственно. У пациентов, достигших минимального или более глубокого ответа, установлено преимущество в ОВ, еще более выраженное при достижении как минимум ЧО (17,2 и 19,9 мес. соответственно по сравнению с 7,5 мес. у больных, не достигших минимального ответа). Профиль токсичности в целом соответствовал данным, представленным ранее [35].

Результаты, полученные в проведенном нами исследовании, соответствуют данным литературы. Однако ОО, медиана длительности ответа и ВБП в нашей работе были выше, чем в наиболее крупных регистрационных исследованиях. Выявленные различия, вероятно, объясняются объемом выборки и меньшим количеством линий предшествующей терапии в исследованной нами группе 10 больных MM с «двойной рефрактерностью».

Профиль токсичности в целом совпадает с литературными данными. Гематологические нежелательные явления наблюдались у 6 больных и составили около 50 % всех случаев токсичности. Инфекционные осложнения в виде пневмонии и острого бронхита имели место у 2 больных. Эпизодов фебрильной нейтропении не зафиксировано. У пациентов с миеломной нефропатией следует отметить большую частоту лейкопении.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

Клиническое наблюдение № 1

Больная, 64 года. MM с секрецией свободных легких цепей λ-типа, протеинурией Бенс-Джонса λ-типа, Durie-Salmon IIA, ISS II. Длительность течения заболевания 170 мес. В анамнезе 5 линий терапии (VAD, VBAR/VMCP, монотерапия бортезомибом, леналидомид/дексаметазон, бортезомиб/мелфалан/преднизолон), документирована рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду, ВДХТ не проводилась. Осложнение предшествующей терапии бортезомибом — периферическая сенсорная нейропатия нижних конечностей I–II степени. Показанием к началу терапии послужило обнаружение новых остеолитических очагов и нарастание суточной экскреции легких цепей λ-типа до 1320 мг/сут. На 4-м месяце терапии констатирован ОХЧО. На 6-м месяце лечения у больной отмечено

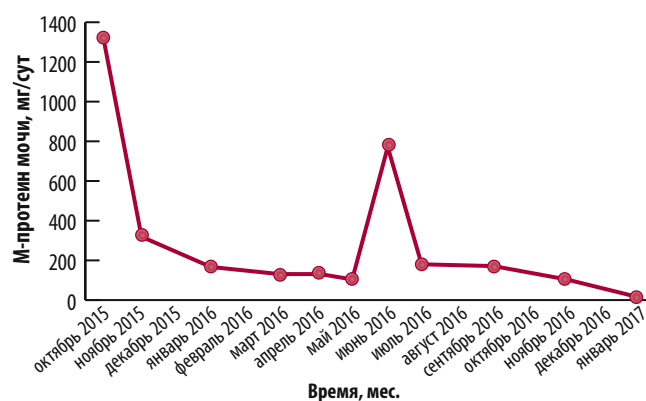


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 1. Динамика уровня М-протеина в суточной моче

Fig. 3. Case report No. 1. Urine M-protein 24h dynamics

усиление периферической сенсорной нейропатии до II степени с нейропатической болью, что потребовало временной отмены помалидомидом до купирования симптомов в течение 3 нед. и назначения прегалабина в дозе 75 мг/сут. Возобновление терапии помалидомидом без редукции дозы одновременно с приемом прегалабина не привело к повторному усилению неврологической симптоматики. Из-за отмены помалидомидом наблюдалось транзитное нарастание суточной экскреции свободных легких цепей, что расценивалось как подозрение на утрату ответа. На фоне возобновления терапии повторно достигнут ОХЧО. Прогрессирование заболевания не отмечается, терапия продолжается. Динамика уровня М-протеина в суточной моче в клиническом наблюдении № 1 представлена на рис. 3.

Клиническое наблюдение № 2

Больной, 48 лет. MM Gк-типа с протеинурией Бенс-Джонса κ-типа, Durie-Salmon IIA, ISS II. Длительность течения заболевания 86,5 мес. В анамнезе 2 линии терапии: первая — индукционная в режиме бортезомиб/дексаметазон, тандемная ВДХТ/аутоТГСК, поддерживающая — интерферон-α; вторая — карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон. У больного отмечалась рефрактерность к леналидомиду. Особенность заболевания — тяжелая исходная цитопения (гемоглобин — 54 г/л, тромбоциты — $25 \times 10^9/\text{л}$) с потребностью в гемотрансфузиях, а также тромбозы в анамнезе на фоне предшествующей терапии леналидомидом. Терапия помалидомидом начата на фоне профилактического приема ривароксабана по 10 мг/сут. ЧО отмечен к окончанию 1 мес. терапии. Повторный тромботический эпизод в виде окклюзирующего тромбоза правых общей и поверхностной бедренных, подколенной вен и глубоких вен голени произошел на 4-м курсе терапии. Дальнейшее лечение проводилось с использованием профилактических доз низкомолекулярного гепарина. Всего пациенту проведено 5 курсов терапии. Раннее завершение лечения связано с острым бредовым расстройством, вероятно обусловленным дексаметазоном и особенностями психического статуса пациента. На фоне терапии отмечалось восстановление нормального

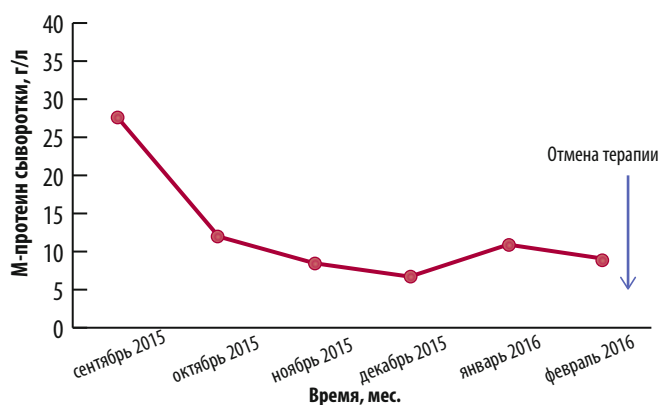


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 2. Динамика М-протеина сыворотки

Fig. 4. Case report No. 2. Serum M-protein dynamics

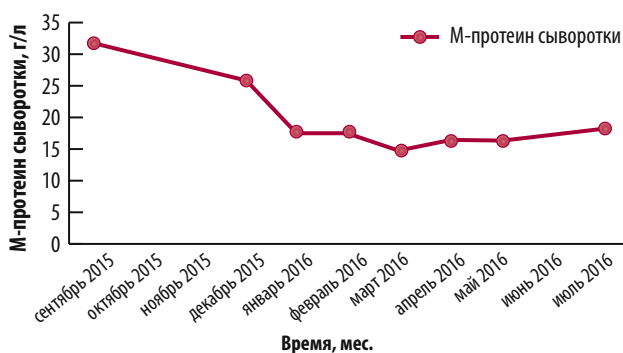


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 3. Динамика М-протеина сыворотки

Fig. 5. Case report No. 3. Serum M-protein dynamics

гемопозеза с разрешением анемии и тромбоцитопении до I степени. Прогрессирование зафиксировано через 12 мес. от начала терапии. Смерть наступила на фоне прогрессирования ММ на 18-м месяце наблюдения. Динамика М-протеина сыворотки в клиническом наблюдении № 2 представлена на рис. 4.

Клиническое наблюдение № 3

Больная, 76 лет. ММ G λ -типа с протеинурией Бенс-Джонса λ -типа, Durie-Salmon IIB, ISS III, с большим объемом опухолевой массы, терминальной стадией хронической болезни почек на фоне миеломной нефропатии (креатинин — 644 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 7,05 мл/мин). Длительность течения заболевания — 48 мес. В анамнезе 2 линии терапии: первая — бортезомиб-содержащая индукционная терапия с включением IMiD, мелфалана; вторая — леналидомид-содержащий режим. ВДХТ не проводилась, отмечалась рефрактерность к бортезомибу и леналидомиду. Особенности статуса в начале терапии: цитопения (гемоглобин — 71 г/л, тромбоциты — 52×10^9 /л, лейкоциты — $2,2 \times 10^9$ /л) на фоне прогрессирования заболевания. Наилучший ответ в рамках минимального достигнут к 5 мес. терапии, проводившейся на фоне программного гемодиализа 3 раза в неделю. К 4 мес. терапии отмечалось разрешение анемии и тромбоцитопении до I-II степени. Наиболее значимая токсичность —

эпизод нестабильной стенокардии с необходимостью перевода в отделение реанимации и проведения коронарографии после 10-го курса терапии. Улучшение почечной функции не отмечено. Прогрессирование заболевания не установлено, терапия продолжается. Динамика М-протеина сыворотки в клиническом наблюдении № 3 представлена на рис. 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование легло в основу первой в России публикации, отражающей практический опыт применения помалидомид у пациентов с интенсивной предшествующей терапией ММ в рамках стандартной клинической практики. Исследование осуществлялось без предварительного отбора пациентов с помощью критериев включения.

Режим терапии помалидомид в комбинации с НДД эффективен у больных РРММ с «двойной рефрактерностью» к бортезомибу и препаратам из группы IMiD второго поколения. Режим отличается благоприятным профилем токсичности даже у пациентов с предшествующей интенсивной терапией, специфической цитопенией, нарушением почечной функции.

Преимущество препарата для приема внутрь позволяет проводить терапию в амбулаторных условиях.

Для продления периода контроля над заболеванием обосновано использование комбинированных режимов помалидомид с алкилирующими средствами, ингибиторами протеасом.

Высокая эффективность препарата у пациентов с «двойной рефрактерностью» при условии удовлетворительной переносимости позволяют рекомендовать схему помалидомид + НДД для широкого применения у пациентов с рецидивами ММ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.П. Менделеева, А.Ю. Зарицкий, О.С. Покровская, А.В. Петров.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.П. Менделеева, А.Ю. Зарицкий, О.С. Покровская, А.В. Петров.

Подготовка рукописи: Л.П. Менделеева, А.Ю. Зарицкий, О.С. Покровская, Д.В. Моторин, А.В. Петров.

Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева, А.Ю. Зарицкий.

Административная поддержка: Л.П. Менделеева, А.Ю. Зарицкий, Ю.А. Алексева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer*. 2004;101(11):2667–74. doi: 10.1002/cncr.20652.
3. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2014;1(приложение 3):2–24. [Mendeleva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OM, et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;1(Suppl 3):2–24. (In Russ)]
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smernost')*. (Malignant tumors in Russia in 2015 (incidence and mortality)). Moscow: FGBU MNI OI im. PA Gertsena Minzdrava Rossii Publ.; 2017. 250 p. (In Russ)]
5. Doo NW, Coory M, White V. Low Uptake of Upfront Autologous Transplantation for Myeloma in a Jurisdiction With Universal Health Care Coverage: A Population-Based Patterns of Care Study in Australia. *Clin Lymph Myel Leuk*. 2014;14(1):61–7. doi: 10.1016/j.clml.2013.09.011.
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, 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.
7. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–20. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
8. Harsousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621–9. doi: 10.1200/JCO.2009.27.9158.
9. Sonneveld P, Salwender HJ, Van Der Holt B, et al. Bortezomib Induction and Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Blood*. 2015;126(27):23.
10. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. GIMEMA Italian Myeloma Network Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.
11. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007;138(2):176–85. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06639.x.
12. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing Multiple Myeloma (MM) with Total Therapy (TT). *Blood*. 2014;124(21):195.
13. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Continued overall survival benefit after 5 years' follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: Final results of the phase 3 VISTA trial. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology. Abstract 476. Presented December 12, 2011.
14. Мещерякова Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В. Аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток у пациентов с множественной миеломой. Опыт трансплантации после терапии леналидомидом. *Трансляционная медицина*. 2012;6:82–90. [Meshcheryakova DV, Motorin DV, Petrov AV. Autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: experience of successful transplantation after lenalidomide treatment. *Translyatsionnaya meditsina*. 2012;6:82–90. (In Russ)]
15. Kumar S, Therneau T, Gertz M, et al. Clinical Course of Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proceed*. 2004;79(7):867–74. doi: 10.4065/79.7.867.
16. Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Покровская О.С. и др. Анализ общей выживаемости больных множественной миеломой в отдельных цитогенетических группах. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1 Suppl 1):30. [Abramova TV, Obukhova TN, Pokrovskaya OS, et al. Analysis of overall survival in patients with multiple myeloma in different cytogenetic groups. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016;61(1 Suppl 1):30. (In Russ)]
17. Marriotti JB, Muller GW, Stirling D. Immunotherapeutic and anti-tumour potential of thalidomide analogues. *Exp Opin Biol Ther*. 2001;1:675–82. doi: 10.1517/14712598.1.4.675.
18. Muller GW, Chen R, Huang S-Y, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- α production. *Bioorg Med Chem Lett*. 1999;9(11):1625–30. doi: 10.1016/S0960-894X(99)00250-4.
19. Rychak E, Mendy D, Shi T, et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic anti-tumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016;172(6):889–901. doi: 10.1111/bjh.13905.
20. Семочкин С.В. Помалидомид в лечении рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(4):379–89. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389. [Semochkin SV. Pomalidomide for Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):379–89. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-379-389. (In Russ)]
21. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010;24(1):22–32. doi: 10.1038/leu.2009.236.
22. Dredge K, Marriotti JB, Macdonald CD, et al. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects. *Br J Cancer*. 2002;87(10):1166–72. doi: 10.1038/sj.bjc.6600607.
23. Pal R, Monaghan S, Hassett A. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood*. 2010;115(3):605–14. doi: 10.1182/blood-2009-05-221077.
24. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98(1):210–6. doi: 10.1182/blood.v98.1.210.
25. Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010;327(5971):1345–50. doi: 10.1126/science.1177319.
26. Lindner S, Jan Kronke. The Molecular Mechanism of Thalidomide Analogs in Hematologic Malignancies. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(12):1327–34. doi: 10.1007/s00109-016-1450-z.
27. Bjorund CC, Lu L, Kang J, et al. Rate of CRL4CRBN substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells regulation of c-Myc and IFR4. *Blood Cancer J*. 2015;5(10):e354. doi: 10.1038/bcj.2015.66.
28. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia*. 2012;26(11):2326–35. doi: 10.1038/leu.2012.119.
29. Hideshima T, Cottini F, Nozawa Y. p-53-related protein kinase confers poor prognosis and represents a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Blood*. 2017;129(10):1308–19. doi: 10.1182/blood-2016-09-738500.
30. Schey SA, Fields P, Bartlett JB, et al. Phase I study of an immunomodulatory thalidomide analog, CC-4047, in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3269–76. doi: 10.1200/JCO.2004.10.052.
31. Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, 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. Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase 1 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.
33. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, 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.
34. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood*. 2013;121(11):1968–75. doi: 10.1182/blood-2012-09-452375.
35. Miguel JS, 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/S1473-0750(13)70380-2.
36. Baz RC, Martin TG, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter Phase II study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561–8. doi: 10.1182/blood-2015-11-682518.
37. Lacy MQ, La Plant BR, Laumann KM, et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVD) for patients with relapsed lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Blood*. 2014;124(21):304.
38. Richardson PG, Hofmeister C, Raje NS, et al. A Phase 1, multicenter study of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone in patients with proteasome inhibitor exposed and lenalidomide-refractory myeloma (Trial MM-005). *Blood*. 2015;126(23):3036.
39. Chari A, Lonial S, Suvannasankha A, et al. Open-label, multicenter, Phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in patients with at least 2 lines of prior therapy and relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(23):508.
40. Ramasamy K, Dimopoulos M, van de Donk NWCJ, et al. Safety of treatment (Tx) with pomalidomide (POM) and low-dose dexamethasone (LoDEX) in patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment (RI), including those on dialysis. *Blood*. 2015;126(23):374.
41. Leleu X, Karlin L, Macro M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. *Blood*. 2015;125(9):1411–7. doi: 10.1182/blood-2014-11-612069.
42. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized Phase II study. *Blood*. 2014;123(12):1826–32. doi: 10.1182/blood-2013-11-538835.
43. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: In International Myeloma Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187.
44. 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/S1473-0750(16)30206-6.