

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

### Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ)

*Н.В. Скворцова<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, Г.С. Солдатова<sup>2</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

<sup>3</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Гематологический центр, ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская Федерация, 630051

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Анализ основных эпидемиологических показателей множественной миеломы (регистрируемая заболеваемость, распространенность, летальность, выживаемость) в крупном мегаполисе — г. Новосибирске (Сибирский федеральный округ).

**Материалы и методы.** Объектом исследования служила медицинская документация 335 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ), наблюдавшихся с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2016 г. в Городском гематологическом центре Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 30–89 лет), женщин было 218 (65 %), мужчин — 117 (35 %).

**Результаты.** Средняя регистрируемая заболеваемость ММ в Новосибирске за последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза, а распространенность — в 4,9. Эти показатели составили 2,4 и 13,8 случая на 100 000 населения в год соответственно с линейным трендом роста, что указывает не только на повышение числа пациентов с впервые диагностированной ММ, но и на увеличение продолжительности их жизни. Показатели заболеваемости и распространенности ММ статистически значимо выше среди женщин, чем мужчин, что, вероятнее всего, объясняется особенностями административных факторов региона. Ежегодная летальность больных ММ уменьшилась с 28,3 до 8,2 % с отрицательным линейным трендом на протяжении всего анализируемого периода, что, вероятнее всего, связано с возможностью использовать новые лекарственные средства и трансплантационные технологии.

**Заключение.** Полученные эпидемиологические данные позволят планировать оказание своевременной и эффективной помощи пациентам с ММ, а также разработать систему обоснованного распределения дорогостоящего оборудования и лекарственных препаратов.

## LYMPHOID TUMORS

### Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District)

*NV Skvortsova<sup>1</sup>, TI Pospelova<sup>1</sup>, IB Kovynev<sup>1</sup>, GS Soldatova<sup>2</sup>, IN Nechunaeva<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

<sup>2</sup> Novosibirsk National Research State University, 2 Pirogova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

<sup>3</sup> Municipal Clinical Hospital No. 2 of Novosibirsk Region, Center of Hematology, 21 Polzunov str., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

#### ABSTRACT

**Aim.** To analyze major epidemiological parameters of multiple myeloma, i.e. registered incidence, prevalence, mortality, and survival in Novosibirsk, megalopolis in Siberian Federal District.

**Materials & Methods.** The study covered medical records of 335 patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) treated from January 1, 2006 to December 31, 2016 at the Center of Hematology in Novosibirsk. Median age was 67 years (range 30–89), the trial enrolled 218 (65 %) women and 117 (35 %) men.

**Results.** Over the last decade the mean registered MM incidence in Novosibirsk increased by 1.6 times, and MM prevalence increased by 4.9 times. These parameters correspond to 2.4 and 13.8 per 100,000 population per year, respectively, with the linear trend of growth which demonstrates not only the increased number of patients with newly diagnosed MM, but the increased longevity of them. MM incidence and prevalence parameters are significantly higher in women than in men, which most probably can be accounted for by specific administrative factors in the Novosibirsk region. Yearly mortality of MM patients decreased from 28.3 % to 8.2 % with a negative linear trend over the entire analyzed period, which is most likely to be associated with availability of new drugs and transplantation procedures.

**Conclusion.** The obtained epidemiological data will enable to plan the provision of timely and effective care for MM patients and to elaborate a system of judicious allocation of costly equipment and drugs.

**Ключевые слова:** множественная миелома, эпидемиология, регистрируемая заболеваемость, распространенность, летальность, выживаемость.

**Keywords:** multiple myeloma, epidemiology, registered incidence, prevalence, mortality, survival.

**Получено:** 24 сентября 2018 г.

**Принято в печать:** 27 декабря 2018 г.

**Received:** September 24, 2018

**Accepted:** December 27, 2018

*Для переписки:* Наталия Валерьевна Скворцова, канд. мед. наук, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; тел.: +7(905)955-59-91; e-mail: nata\_sk78@mail.ru.

*Для цитирования:* Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). Клиническая онкогематология. 2019;12(1):86–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94

*For correspondence:* Nataliya Valer'evna Skvortsova, MD, PhD, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; Tel.: +7(905)955-59-91; e-mail: nata\_sk78@mail.ru.

*For citation:* Skvortsova NV, Pospelova TI, Kovynev IB, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). Clinical oncohematology. 2019;12(1):86–94.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

Средний возраст больных ММ ко времени установления диагноза составляет около 70 лет. Только 37 % пациентов с впервые выявленным заболеванием моложе 65 лет, у 26 % больных миелома диагностируется в возрасте 65–74 года, а у 37 % — в 75 лет и старше. Кроме того, число пожилых пациентов с ММ со временем, вероятно, будет возрастать ввиду улучшения показателей их выживаемости на фоне применения новых препаратов и увеличения продолжительности жизни населения в целом [2–4].

ММ является третьей по распространенности гематологической опухолью после неходжкинских лимфом и лейкозов. ММ составляет 15 % всех случаев гематологических опухолей и 1 % всех злокачественных новообразований [1, 5, 6].

Ежегодная заболеваемость ММ неуклонно возрастает и во всем мире составляет 1,5 случая на 100 000 мужчин и 1,3 случая на 100 000 женщин [7, 8]. Максимальная заболеваемость ММ отмечается в индустриальных районах Европы (5,3–6,5 случая на 100 000 человек), в Северной Америке (среди афроамериканцев этот показатель составляет 6,7–10,2 на 100 000 населения в год, а среди представителей белой расы — 3,2–4,7), Австралии и Новой Зеландии [9–11]. В Восточной Азии (Японии) этот показатель, напротив, значительно ниже и не превышает 1,2 случая на 100 000 населения в год [12]. К другим странам с низкой заболеваемостью ММ относятся Южная Корея (1,4 случая на 100 000 населения в год) [13], Китай (1,3 случая) [14] и Тайвань (1,8 случая) [15, 16].

В последние годы одновременно с улучшением понимания биологии ММ и разработкой новых противоопухолевых препаратов значительно повысилась эффективность лечения пациентов с этим заболеванием, что привело к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) во всех возрастных группах.

Такой прогресс объясняется не только появлением новых лекарственных средств, но и улучшением диагностики, своевременной терапией, а также доступностью трансплантационных технологий. Вместе с тем увеличение показателей ОВ по-прежнему ограничено у больных старше 70 лет в связи с большей частотой побочных эффектов противоопухолевого лечения на фоне сопутствующих заболеваний. Это приводит к снижению переносимости и сокращению доз лекарственных препаратов, что ухудшает результаты лечения и прогноз у пожилых пациентов с ММ [17–19].

Так, оценка 5-летней ОВ в разных возрастных группах больных ММ в Соединенных Штатах за период с 1990–1992 до 2002–2004 гг. показала, что более существенное увеличение 5-летней ОВ наблюдалось у пациентов моложе 50 лет — с 45 до 57 %, а у пациентов в возрасте 50–59 лет — с 39 до 48 % [20, 21].

В то же время значительно менее выраженное увеличение показателя 5-летней ОВ наблюдается у пациентов в возрасте 60–69 лет (с 31 до 36 %), а у больных старше 70 лет статистически значимого улучшения ОВ не отмечено (5-летняя ОВ увеличилась с 27 до 29 %) [21, 22].

По данным официальной статистики, в 2015 г. заболеваемость ММ в целом по России составила 2,47 случая на 100 000 населения. При этом наибольшей она была у пациентов старшей возрастной группы — 60–75 лет (7,66–10,12 случая на 100 000 населения в год) [22].

Заболеваемость и распространенность ММ в отдельных регионах России изучены недостаточно и характеризуются значительным разбросом показателей в силу большой территории страны, неоднородности ее географических и климатических условий, ввиду миграционных процессов и уровня диагностических возможностей в каждом регионе. Между тем знание динамики данных показателей необходимо для корректной оценки потребности в гематологической помощи, разработки системы обоснованного распределения дорогостоящего оборудования и лекарственных средств, решения кадровых вопросов.

Следует отметить, что эпидемиологические исследования ММ в России носят спорадический характер и данные по этому вопросу можно найти только в

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика больных множественной миеломой ( $n = 335$ )

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Возраст, лет		
< 65	132	39,3
65–74	162	48,5
≥ 75	41	12,2
Пол		
Мужчины	117	35,0
Женщины	218	65,0
Иммунохимический вариант ММ		
G	258	75,2
A	32	11,1
Бенс-Джонса	39	11,8
Несекретирующая	6	1,9
Свободные легкие цепи иммуноглобулинов		
κ	224	66,9
λ	111	33,1
Стадия по Durie—Salmon		
I	9	2,4
II	95	28,6
III	231	69,0
Подстадия A	246	73,7
Подстадия B	89	26,3
Стадия по ISS		
I	154	46,1
II	97	29,1
III	84	24,8
Соматический статус по шкале ECOG, баллы		
0–1	51	15,5
2	232	57,7
3	52	26,8
≥ 2	283	84,5
Соматический статус по шкале Карновского, %		
> 70	59	17,4
< 70	276	82,6
70	149	44,6
60	58	17,4
50	61	18,4
40	8	2,6

единичных публикациях. Так, регистрируемый показатель заболеваемости ММ в Тульской области составляет 2,8–2,9 случая на 100 000 населения [23], в то время как в Иркутской и Кировской областях он почти в 2 раза ниже (1,37 и 1,8 случая соответственно) [16, 24].

В Новосибирске эпидемиология ММ ранее не изучалась. Между тем Новосибирск является крупнейшим торговым, деловым, культурным, промышленным, транспортным и научным центром Западной Сибири и третьим городом России с численностью населения, по официальным данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики на 2017 г., 2 млн 84,4 тыс. человек [25]. Территория города, в пределах его городской черты, в настоящее время составляет 505,62 км<sup>2</sup>, и согласно генеральному плану до 2030 г., предусматривается ее увеличение до 635,5 км<sup>2</sup>, преимущественно за счет включения в состав Новосибирска ряда сельских территорий на юго-западном и северном направлениях [25]. Все это обуславливает актуальность исследования эпидемиологии ММ в г. Новосибирске с целью разработки и

осуществления регионарных и общегосударственных программ по решению вопросов оказания своевременной и квалифицированной медицинской помощи больным с данным заболеванием.

**Цель исследования** — анализ основных эпидемиологических показателей ММ в крупном мегаполисе — городе Новосибирске.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оптимизировать работу гематологической службы и разработать стратегию ведения пациентов с ММ проведено ретроспективное исследование динамики регистрируемой заболеваемости, распространенности, летальности и выживаемости больных ММ в г. Новосибирске в периоды с 2006 по 2011 и с 2012 по 2016 г. Кроме того, анализу подвергнуты клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в настоящее эпидемиологическое исследование.

Объектом исследования служила медицинская документация 335 пациентов с впервые диагностированной ММ, наблюдавшихся с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2016 г. в Городском гематологическом центре Новосибирска.

Для расчета эпидемиологических показателей использовались официальные данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области (среднегодовая численность населения г. Новосибирска с 2006 по 2016 г., распределение населения г. Новосибирска по полу и возрастным группам) [26], а также данные гематологического кабинета Городского гематологического центра Новосибирска (статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов № 025-2/у, медицинские амбулаторные карты пациентов).

В настоящем эпидемиологическом исследовании выполнена оценка клинико-демографических характеристик 335 пациентов с ММ. Медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 30–89 лет). Среди пациентов преобладали лица пожилого и старческого возраста (65–75 лет;  $n = 162$ ; 48,5 %), старше 75 лет — 41 (12,2 %). Женщин было 218 (65 %), мужчин — 117 (35 %), соотношение мужчин и женщин 1,0:1,8 (табл. 1).

Согласно классификации Durie—Salmon, преобладали пациенты с III стадией заболевания — 231 (69 %) человек, подстадией A — 246 (73,7 %), иммунохимическим вариантом IgG — 258 (77,1 %) и с секрецией свободных легких цепей κ — 224 (66,9 %). Миелома Бенс-Джонса диагностирована у 39 (11,8 %) больных, а несекретирующая — у 6 (1,9 %) (см. табл. 1).

Согласно классификации ISS, I стадия зарегистрирована у 154 (46,1 %) пациентов, II — у 97 (29,1 %) и III у — 84 (24,8 %) (см. табл. 1).

У большинства обследованных пациентов ( $n = 283$ ; 84,5 %) был статус по шкале ECOG (ВОЗ) ≥ 2 баллов и не более 70 % согласно шкале Карновского ( $n = 276$ ; 82,6 %) (см. табл. 1).

Под регистрируемой заболеваемостью подразумевалось выявление новых, нигде ранее не учтенных и

впервые выявленных в данном календарном году случаев ММ. Для расчета регистрируемой заболеваемости использовалась формула: число вновь выявленных случаев ММ за год  $\times 100\,000$  / среднегодовая численность населения.

Кроме того, исследовались половозрастные показатели заболеваемости: число случаев ММ, выявленных за год у лиц данного пола и возраста  $\times 100\,000$  / среднегодовая численность населения этого пола и возраста.

Распространенность ММ определяли как общее число остающихся под наблюдением пациентов на конец года к среднегодовой численности населения, пересчитанной на 100 000 человек.

Показатель летальности рассчитывался как отношение числа умерших в текущем году к общему числу больных, остающихся под наблюдением, выраженное в процентах.

Для оценки клинико-демографических характеристик проводился ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов.

Эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG). Выделялись: полная ремиссия (ПР), очень хорошая частичная ремиссия (охЧР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания, рецидивы/рефрактерная ММ [27].

Для расчетов во всех совокупностях использовался метод вариационной статистики и корреляционного анализа с изучением основных статистических показателей: расчет диапазона выборок с минимальными и максимальными значениями, медианы, средней арифметической величины, доверительного интервала (ДИ) средней и стандартного отклонения. Для сравнения выборок с количественными переменными с нормальным распределением применяли *t*-критерий Стьюдента (нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка). Различие считалось статистически значимыми при степени прогноза, равной 95 % ( $p < 0,05$ ).

Для построения прогностических эпидемиологических моделей использовали простую линейную регрессию. Уравнение линейной регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 \times X,$$

где  $Y$  — зависимая переменная (заболеваемость или распространенность),  $X$  — предиктор (календарный год),  $b_0, b_1$  — коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости и распространенности ММ в Новосибирске за исследуемый период. Корреляционную зависимость между величинами оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Для построения кривых ОБ по методу Каплан—Мейера продолжительность жизни рассчитывалась от даты включения больного в протокол до смерти по любой причине (полное наблюдение) или до даты последнего визита пациента (цензурированное наблюдение). Статистическая значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

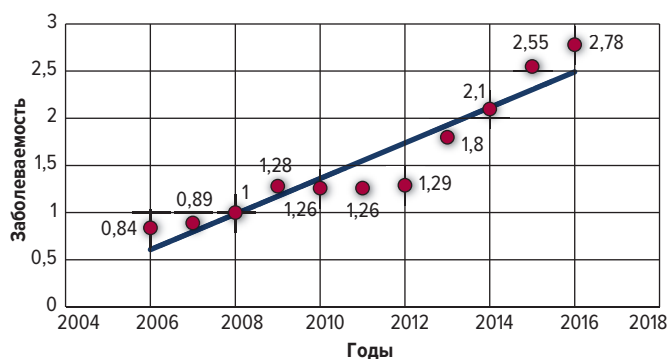


Рис. 1. Динамика регистрируемой заболеваемости множественной миеломой в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

Fig. 1. Changes in registered incidence of multiple myeloma in Novosibirsk from 2006 to 2016

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 7.0) и SPSS (версия 23.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эпидемиологических данных показал, что средняя регистрируемая заболеваемость ММ в Новосибирске за последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза — с 1,05 (95% ДИ 0,84–1,26) случая на 100 000 населения в 2006–2011 гг. до 2,4 (95% ДИ 1,29–2,78) случая на 100 000 населения в 2012–2016 гг. ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

На рис. 1 начиная с 2013 г. прослеживается положительный тренд прироста ежегодной заболеваемости. Максимальная заболеваемость за изучаемый период зарегистрирована в 2016 г. — 2,78 случая на 100 000 населения, а минимальная в 2006 г. — 0,84 случая на 100 000 населения. Медиана ежегодного прироста впервые диагностированных случаев ММ составила 33.

С целью оценить статистическую значимость динамики заболеваемости проведен регрессионный анализ методом простой линейной регрессии, позволяющий прогнозировать дальнейший рост изучаемого показателя при ММ в Новосибирске.

Формула рассчитанной прогностической модели:

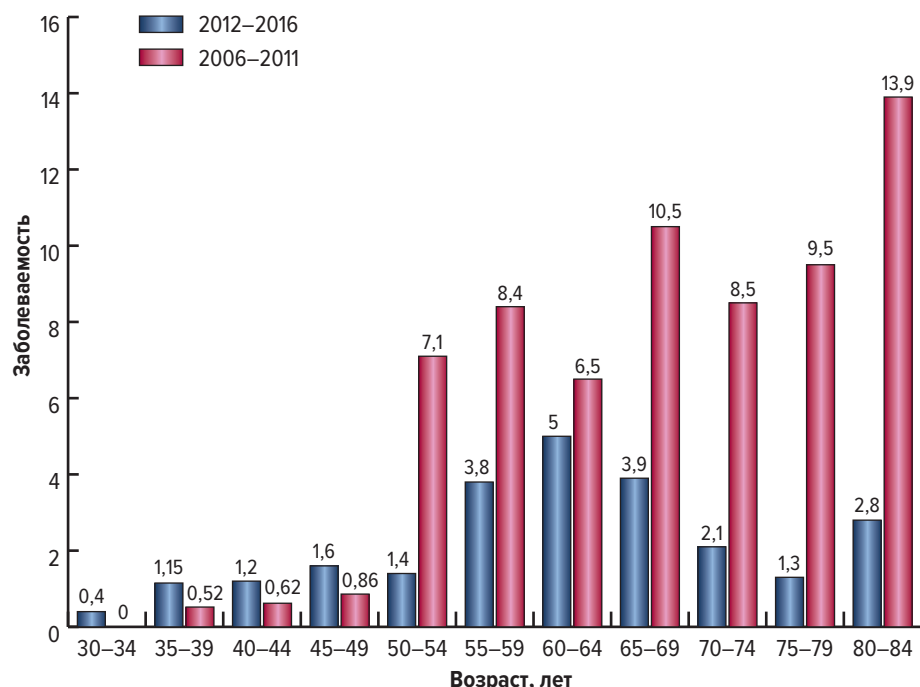
$$\begin{aligned} \text{Заболеваемость} = & \text{значение календарного года} \times \\ & 0,188(b_1) - 376,066(b_0), \\ \text{при } R^2 = & 0,88, F = 66,25 \text{ и } DF = 10 \text{ (} p < 0,0001), \end{aligned}$$

где  $b_1$  и  $b_0$  — коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости ММ в Новосибирске за анализируемый период,  $R^2$  — коэффициент детерминации,  $DF$  — число степеней свободы,  $F$  — критерий Фишера.

Данная модель позволяет прогнозировать заболеваемость ММ в Новосибирске, подставляя в уравнение значение календарного года. Так, согласно модели, прогнозируемая заболеваемость ММ в 2019 г. в Новосибирске будет составлять 2,9 случая на 100 000 населения в год.

При анализе в зависимости от половой принадлежности средняя регистрируемая заболеваемость ММ





**Рис. 2.** Динамика заболеваемости множественной миеломой в разных возрастных группах в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

**Fig. 2.** Changes in multiple myeloma incidence of different age groups in Novosibirsk from 2006 to 2016

среди мужчин оказалась статистически значимо ниже, чем среди женщин, и составила 1,8 (95% ДИ 1,2–2,0) и 2,5 (95% ДИ 1,5–2,78) случая на 100 000 мужского и женского населения в год соответственно ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что различия средней регистрируемой заболеваемости ММ среди лиц разного пола сохранялись в обоих исследуемых временных промежутках. Так, средняя заболеваемость лиц мужского пола в 2006–2011 гг. составила 0,83 (95% ДИ 0,89–1,2) случая на 100 000 мужского населения, а в 2012–2016 гг. — 1,82 (95% ДИ 1,24–1,9); женщин — 1,23 (95% ДИ 0,9–1,26) и 2,4 (95% ДИ 1,44–2,78) случая на 100 000 женского населения соответственно ( $p < 0,002$ ).

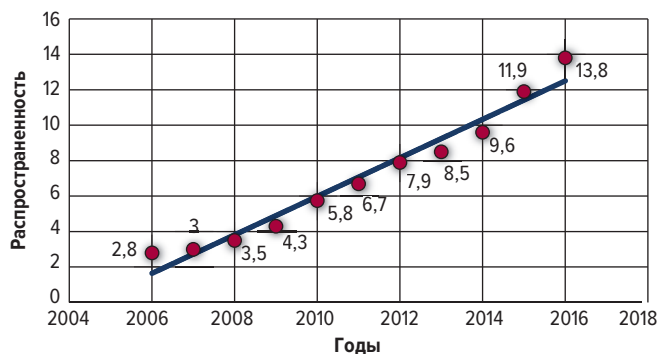
Основной тенденцией в медицине последних лет является увеличение количества пожилых пациентов, страдающих разнообразными сопутствующими заболеваниями, в связи с улучшением показателей выживаемости на фоне применения высокотехнологичных методов диагностики и терапии, а также увеличения продолжительности жизни населения в целом.

При анализе заболеваемости ММ в г. Новосибирске в различных возрастных группах было показано, что за анализируемые 10 лет заболеваемость ММ возросла в 5 раз у лиц в возрасте 50–54 года, в 4 раза в возрасте 70–74 года, в 7,3 и 6 раз в возрасте 75–79 и 80–84 года соответственно (рис. 2).

Таким образом, выявлена заметная тенденция к увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре заболеваемости ММ, что не противоречит литературным данным [28].

Одним из важных показателей в медицинской статистике, косвенно указывающим на продолжительность жизни больных, является распространенность заболевания.

За анализируемый период нами отмечен рост распространенности ММ в Новосибирске с 2,8 до 13,8 случая на 100 000 человек в год (в 4,9 раза). Среднее значение распространенности ММ составило



**Рис. 3.** Динамика распространенности множественной миеломы в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

**Fig. 3.** Changes in multiple myeloma prevalence in Novosibirsk from 2006 to 2016

7 (95% ДИ 3,8–9,7) с положительным трендом увеличения ежегодной распространенности (коэффициент корреляции Пирсона 0,98 указывает на высокую корреляционную взаимосвязь;  $p < 0,0001$ ) (рис. 3).

С целью оценить вероятность роста показателя распространенности ММ в Новосибирске в последующие годы построена прогностическая модель с использованием простой линейной регрессии с зависимой переменной (распространенность) и независимого предиктора (календарный год).

Формула рассчитанной прогностической модели:

$$\text{Распространенность} = \text{значение календарного года} \times 1,085(b_1) - 2175,0(b_0),$$

при  $R^2 = 0,962$ ;  $F = 227,883$  и  $DF = 9$  ( $p < 0,0001$ ),

где  $b_1$  и  $b_0$  — коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о распространенности ММ в Новосибирске за анализируемый период,  $R^2$  — коэффициент детерминации,  $DF$  — число степеней свободы,  $F$  — критерий Фишера.

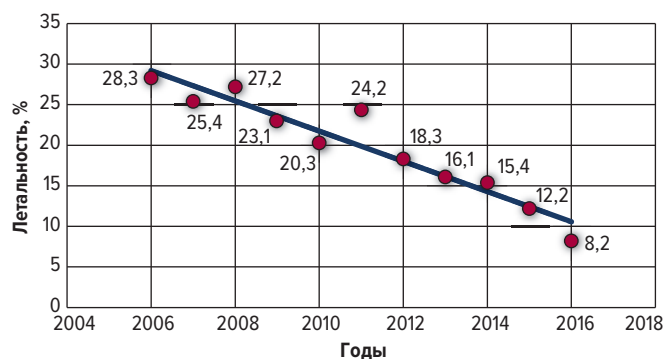


Рис. 4. Динамика летальности больных множественной миеломой в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

Fig. 4. Changes in mortality of multiple myeloma patients in Novosibirsk from 2006 to 2016

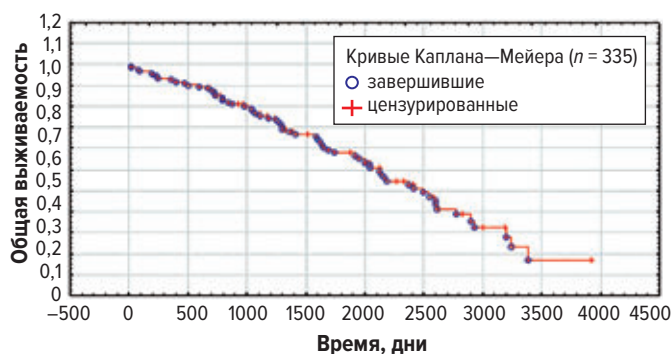


Рис. 5. Общая выживаемость больных множественной миеломой в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

Fig. 5. Overall survival of multiple myeloma patients in Novosibirsk from 2006 to 2016

Таблица 2. Показатели общей выживаемости больных множественной миеломой в разных возрастных группах

Общая выживаемость	Вся группа (n = 335)	Пациенты < 65 лет (n = 132)	Пациенты 65–75 лет (n = 162)	Пациенты > 75 лет (n = 41)	p*
Медиана, мес.	68	79,1	54,3	36,1	$p_{2-3} < 0,032$ $p_{2-4} < 0,003$ $p_{3-4} < 0,025$
5-летняя, %	58	74	58	38	$p_{2-3} < 0,044$ $p_{2-4} < 0,002$ $p_{3-4} < 0,037$
10-летняя, %	9	26	0	0	$p_{2-3} < 0,0001$

\* Цифры в нижнем индексе означают сравнение показателей 2, 3, 4.

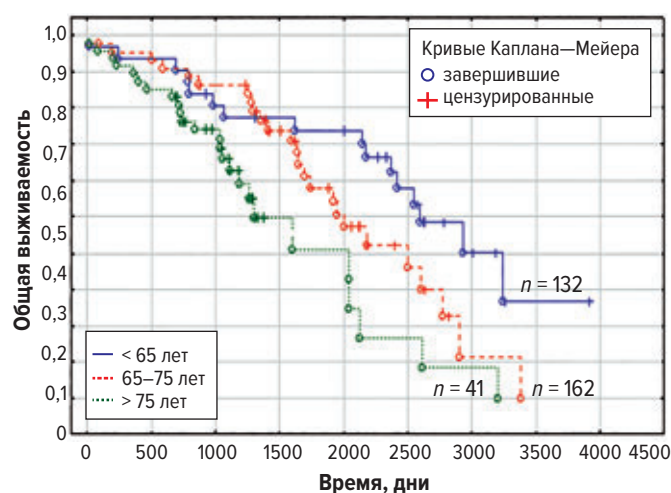


Рис. 6. Общая выживаемость больных множественной миеломой в разных возрастных группах в г. Новосибирске с 2006 по 2016 г.

Fig. 6. Overall survival of multiple myeloma patients of different age groups in Novosibirsk from 2006 to 2016

Используя данную модель, можно прогнозировать распространенность ММ в Новосибирске, подставляя в уравнение значение календарного года. Согласно данной модели, прогнозируемая распространенность ММ в 2019 г. в Новосибирске будет составлять 15,6 случая на 100 000 населения в год.

При изучении распространенности ММ в Новосибирске у пациентов разного пола было показано, что среди женщин данный показатель был статистически значимо выше. Средняя распространенность ММ у женщин составила 7,5 (95% ДИ 3,6–8,5) случая, у мужчин — 5,8 (95% ДИ 3,2–6,4) ( $p < 0,002$ ), что несколько отличается от данных литературы, согласно которым ММ чаще диагностируется у лиц мужского пола [9].

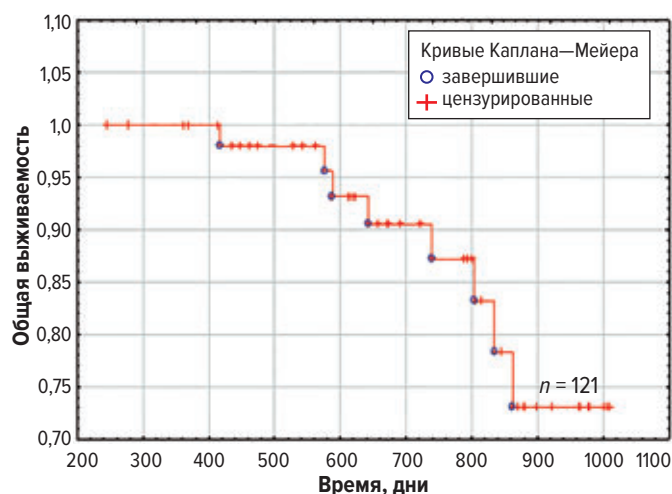
Следует отметить, что за анализируемый период показатель ежегодной летальности больных ММ уменьшился с 28,3 % в 2006 г. до 8,2 % в 2016 г., что подтверждается наличием отрицательного линейного тренда на графике (рис. 4). Снижение показателя летальности, вероятнее всего, связано с появлением возможности использовать в терапии бортезомиб- и леналидомид-содержащие протоколы, заметно увеличившие продолжительность жизни больных ММ, а также с возможностью стратификации больных в

зависимости от факторов риска на стандартные или интенсивные протоколы лечения с целью минимизировать осложнения и улучшить прогноз.

Медиана ОВ пациентов с ММ в целом по группе за изучаемый период (2006–2016 гг.) составила 68 мес., 5-летняя выживаемость — 58 %, а 10-летняя — 9 % (рис. 5 и табл. 2).

При анализе ОВ пациентов с ММ в различных возрастных группах медиана, 5- и 10-летняя выживаемость была статистически значимо больше у пациентов в возрасте моложе 65 лет по сравнению с больными в возрасте 65–75 и старше 75 лет. Полученные результаты в целом соответствуют международным литературным данным и указывают на большую подверженность пожилых пациентов нежелательным явлениям противоопухолевого лечения ввиду его худшей переносимости и декомпенсации сопутствующих заболеваний (рис. 6; см. табл. 2) [2, 29].

У 121 пациента с ММ, диагностированной в период с января 2015 г. по ноябрь 2017 г., проведена оценка неблагоприятных факторов прогноза. Анализу подвергнуто прогностическое значение количества плазм-



**Рис. 7.** Общая выживаемость больных множественной миеломой, диагностированной в г. Новосибирске с 2015 по 2017 г.

**Fig. 7.** Overall survival of patients with multiple myeloma diagnosed in Novosibirsk from 2015 to 2017

матических клеток в миелограмме, степени хронической болезни почек (снижение скорости клубочковой фильтрации), наличия мягкотканых плазмцитом, высокого уровня  $\beta$ 2-микроглобулина, времени до наступления рецидива и продолжительности жизни пациентов, позволяющих разделить больных на группы с индолентным и агрессивным течением заболевания.

В результате анализа выявлено, что у 53 % больных ( $n = 64$ ) ко времени первичной диагностики определялось выраженное нарушение функции почек (хроническая болезнь почек, стадии С3а и С3б), у 17 % ( $n = 20$ ) отмечались признаки терминальной почечной недостаточности (хроническая болезнь почек, стадии С4, С5).

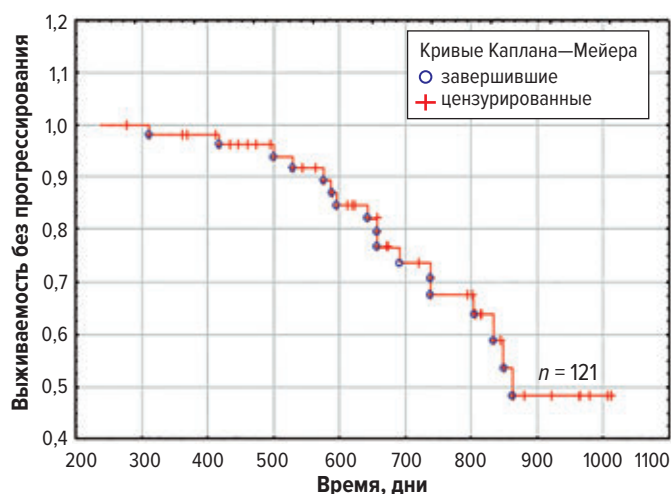
У 29 (24 %) пациентов в дебюте заболевания отмечалось наличие мягкотканной плазмцитомы, у 32 (27 %) — имела место выраженная плазмклеточная инфильтрация костного мозга ( $\geq 60$  %), у 68 (56,5 %) — определялся высокий уровень  $\beta$ 2-микроглобулина, что свидетельствует об увеличении среди заболевших ММ за последние 10 лет доли пациентов с агрессивным течением опухоли.

В качестве терапии первой линии пациенты моложе 65 лет получали курсы противоопухолевого лечения на основе бортезомиба в составе протоколов PAD, CVD и VD. Пациентам старше 65 лет проводились курсы CVD, VMP или VD.

При оценке эффективности терапии первой линии общий ответ составил 80,6 %, при этом ПР регистрировалась у 8 % пациентов, охЧР — у 20,9 %, ЧР — у 51,7 %. У 19,4 % больных эффекта от терапии не получено.

У 25 (20,9 %) пациентов, получивших эффект от терапии первой линии, в дальнейшем развились рецидивы ММ: поздний — у 16 (13,5 %) и ранний — у 9 (7,4 %). Медиана времени до наступления раннего рецидива составила 7 мес., а позднего — 18,6 мес.

Пациенты с рецидивами/рефрактерной ММ получали противоопухолевое лечение на основе леналидомида в составе протоколов RD, VRD и бортезомиба в



**Рис. 8.** Выживаемость без прогрессирования больных множественной миеломой, диагностированной в г. Новосибирске с 2015 по 2017 г.

**Fig. 8.** Progression-free survival of patients with multiple myeloma diagnosed in Novosibirsk from 2015 to 2017

виде протокола VCD. Эффективность данной терапии составила 65,4 % (ПР достигнута у 6,9 % пациентов, охЧР — у 24,1 %, ЧР — у 34,4 %).

Медиана ОБ в анализируемой группе пациентов ( $n = 121$ ) не достигнута, медиана выживаемости без прогрессирования составила 28,6 мес. (рис. 7 и 8).

## ВЫВОДЫ

Проведенное нами клинико-эпидемиологическое исследование позволяет сделать следующие выводы.

- Средняя регистрируемая заболеваемость ММ в г. Новосибирске за последние 10 лет увеличилась в 1,6 раза и составила 2,4 случая на 100 000 населения в год, что соответствует заболеваемости в целом по России и ниже, чем в странах Европы и США.
- Снижение летальности, вероятнее всего, связано появлением возможности использовать в терапии бортезомиб- и леналидомид-содержащие протоколы, а также стратификации пациентов в зависимости от факторов риска на стандартные или интенсивные протоколы лечения с целью минимизировать осложнения и улучшить прогноз.
- Показатель распространенности ММ в Новосибирске за исследуемый период увеличился с 2,8 до 13,8 случая на 100 000 человек в год (в 4,9 раза), среднее значение распространенности ММ на текущий период составило 7 (95% ДИ 3,8–9,7).
- Заболеваемость и распространенность ММ в Новосибирске имеют линейный тренд роста. Линейный коэффициент корреляции Пирсона календарного года с заболеваемостью ММ — 0,93 ( $p < 0,0001$ ), линейный коэффициент корреляции Пирсона календарного года с распространенностью ММ — 0,98 ( $p < 0,0001$ ), что указывает не только на увеличение ко-

личества пациентов с впервые диагностированной ММ, но и на увеличение продолжительности их жизни благодаря доступности высокотехнологичных методов диагностики и лечения, включая высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, а также использование новых лекарственных средств (бортезомиб, леналидомид).

- Прогнозируемая заболеваемость и распространенность ММ в Новосибирске увеличится и составит в 2019 г. 2,9 случая на 100 000 населения в год (для заболеваемости) и 15,6 случая на 100 000 населения в год (для распространенности).
- Заболеваемость и распространенность ММ статистически значимо выше среди женщин, чем мужчин, что, вероятнее всего, объясняется особенностями административных факторов региона.
- Ежегодная летальность больных ММ уменьшилась с 28,3 до 8,2 % с отрицательным линейным трендом на протяжении всего анализируемого периода.
- В структуре заболевших ММ за анализируемые 10 лет выявлена заметная тенденция к повышению доли лиц пожилого и старческого возраста (заболеваемость ММ увеличилась в 5 раз у лиц в возрасте 50–54 года, в 4 раза — в возрасте 70–74 года, в 7,3 раза — в 75–79 лет, в 6 раз — в 80–84 года). Это необходимо учитывать при выборе методов терапии и тактики ведения данных пациентов ввиду выраженности побочных эффектов противоопухолевого лечения на фоне сопутствующих заболеваний.
- При оценке клинко-демографических характеристик среди заболевших ММ в г. Новосибирске, как и в целом по России, преобладают пациенты с IIIA стадией по Durie—Salmon, II–III стадией по ISS, вариантом парапротеинемии IgGκ.
- Медиана ОВ пациентов с ММ за изучаемый период составила 68 мес., наибольшей она была у пациентов в возрасте моложе 65 лет (79,1 мес.), в группе пациентов 65–75 лет она составила 54,3 мес., а в группе старше 75 лет — 36,1 мес., что соответствует международным литературным данным и указывает на эффективность проводимой противоопухолевой терапии с использованием новых лекарственных препаратов.
- По данным анализа прогностически неблагоприятных факторов течения ММ, более чем у половины анализируемых пациентов уже в дебюте заболевания регистрируется нарушение функции почек, соответствующее хронической болезни почек С3а–С3б стадии. У 17 % из них имеются признаки терминальной почечной недостаточности, что может потребовать проведения сеансов детоксикации и нахождения пациентов в палате интенсивного наблюдения.

- У  $1/3$  пациентов на момент первичной диагностики ММ определяется мягкотканый опухолевый субстрат и выраженная плазмоклеточная инфильтрация костного мозга. Это является фактором агрессивного течения ММ, раннего развития рецидивов, вероятности недостаточной эффективности терапии первой линии и необходимости заместительной гемокомпонентной терапии.

Таким образом, полученные нами эпидемиологические данные о заболеваемости, распространенности, летальности и выживаемости больных ММ в г. Новосибирске позволят планировать оказание своевременной и эффективной помощи этой категории пациентов, а также разработать систему обоснованного распределения дорогостоящего оборудования и лекарственных средств.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** Т.И. Поспелова.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1, прил. 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2).  
[Mendeleeva LP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya. 2016;61(1, Suppl 2):1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1(Прил.2). (In Russ)]
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(4):637–64. doi: 10.1016/j.beha.2007.08.001.
3. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;116(25):5501–6. doi: 10.1182/blood-2010-07-298760.
4. de Queiroz Crusoe E, Marinho da Silva AM, Agareno J, et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. Clin Lymph Myel Leuk. 2015;15(1):e31–3. doi: 10.1016/j.clml.2014.08.004.
5. Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Современная онкология. 2013;Экстравыпуск:6–102.  
[Al'-Radi LS, Belousova IE, Baryakh EA, et al. Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Sovremennaya onkologiya. 2013;Special Issue:6–102. (In Russ)]
6. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А. и др. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2006;26(4):175–81.



- [Kovynov IB, Pospelova TI, Ageeva TA, et al. Incidence and structure of non-Hodgkin's malignant lymphomas in Novosibirsk, Novosibirsk Region, and cities of Siberian Federal District. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2006;26(4):175–81. (In Russ)]
7. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignance. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676–81. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
  8. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Rec Res Cancer Res*. 2011;183:25–35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3\_2.
  9. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66. doi: 10.3322/canjclin.57.1.43.
  10. Ruzafa JC, Merinopoulou E, Baggaley RF, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(8):871–9. doi: 10.1002/pds.3927.
  11. Rosenberg PS, Barker KA, Anderson WF. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. *Blood*. 2015;125(2):410–2. doi: 10.1182/blood-2014-10-609461.
  12. Yamabe K, Inoue S, Hiroshima C. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review. *Value Health*. 2015;18(7):A449. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1129.
  13. Hong J, Lee JH. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. *Korean J Intern Med*. 2016;31(5):820–34. doi: 10.3904/kjim.2015.408.
  14. Chen XC, Chen XZ. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e471–2. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70441-3.
  15. Chen JH, Chung CH, Wang YC, et al. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167227. doi: 10.1371/journal.pone.0167227.
  16. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаев Н.В. и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50–6. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
- [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma According to the Kirov Region Population Registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50–6. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56. (In Russ)]
17. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1993–9. doi: 10.1200/jco.2006.09.0100.
  18. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(5):2521–6. doi: 10.1182/blood-2007-08-104984.
  19. Schaapveld M, Visser O, Siesling S, et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur J Cancer*. 2010;46(1):160–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006.
  20. 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.
  21. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975–2007. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/) (accessed 6.11.2018).
  22. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2017. 250 с.  
[Kaprין AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 g. (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms in Russia in 2015: incidence and mortality.) Moscow: PA Herzen MNI OI Publ.; 2017. 250 p. (In Russ)]
  23. Володичева Е.М., Воробьева Т.В., Пивник А.В. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Тульской области. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2000;4:31–4.  
[Volodicheva EM, Vorob'eva TV, Pivnik AV. Analysis of multiple myeloma incidence in the Tula region. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 2000;4:31–4. (In Russ)]
  24. Капорская Т.С., Киселев И.В., Силян А.П. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал*. 2006;66(8):65–7.  
[Kaporskaya TS, Kiselev IV, Silin AP. Analysis of multiple myeloma incidence in the Irkutsk region. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2006;66(8):65–7. (In Russ)]
  25. Гильфанова Л.Р., Крисанкова К.А. Новосибирская агломерация: проблемы и перспективы развития. *Новая наука: теоретический и практический взгляд*. 2017;1(4):116–9.  
[Gil'fanova LR, Krisankova KA. Novosibirsk agglomeration: challenges and prospects for the development. *Novaya nauka: teoreticheskii i prakticheskii vzglyad*. 2017;1(4):116–9. (In Russ)]
  26. Региональная база статистических данных «Новосибирская область» [электронный документ]. Доступно по: <http://www.novosibstat.gks.ru>. Ссылка активна на 6.11.2018.  
[Regional statistical database "Novosibirsk region" [Internet]. Available from: <http://www.novosibstat.gks.ru>. (accessed 6.11.2018) (In Russ)]
  27. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
  28. Pulte D, Jansen L, Castro FA, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol*. 2015;171(2):189–96. doi: 10.1111/bjh.13537.
  29. Лосева М.И., Пospelova Т.И., Гавалова Р.Ф. и др. Полиорганная патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения. *Терапевтический архив*. 1999;71(7):39–42.  
[Loseva MI, Pospelova TI, Gavalova RF, et al. Multiple organ failure in patients with tumors of hematopoietic tissue during long-term follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 1999;71(7):39–42. (In Russ)]