

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике

Comorbidity and Personalized Treatment of Multiple Myeloma in Real Clinical Practice

Н.В. Скворцова¹, И.Б. Ковынев¹, К.В. Хальзов¹, И.Н. Нечунаева², Т.И. Поспелова¹

NV Skvortsova¹, IB Kovynev¹, KV Khalzov¹, IN Nechunaeva², TI Pospelova¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская федерация, 630091

¹Novosibirsk State Medical University, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», ул. Ползунова, д. 21, Новосибирск, Российская федерация, 630051

²Municipal Clinical Hospital No. 2, 21 Polzunova str., Novosibirsk, Russian Federation, 630051

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Изучить частоту и структуру сопутствующих заболеваний у больных множественной миеломой (ММ) в зависимости от возраста; определить их влияние на общую выживаемость, эффективность и безопасность терапии первой линии в условиях реальной клинической практики.

Aim. To study incidence and structure of comorbidity in multiple myeloma (MM) patients depending on their age; to determine its effect on overall survival, efficacy, and safety of the first-line therapy in real clinical practice.

Материалы и методы. В период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. в исследование включено 369 пациентов с впервые диагностированной ММ. Среди них было 134 мужчины и 235 женщин, госпитализированных в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 32–82 года).

Materials & Methods. Overall, 369 patients with newly diagnosed MM were enrolled in the trial from January 2012 to December 2017. Among them there were 134 men and 235 women hospitalized at the Unit of Hematology in the Novosibirsk Municipal Clinical Hospital No. 2. Median age of patients was 67 years (range 32–82 years).

Результаты. Включенные в исследование пациенты были разделены на три возрастные группы: 1-я — молодого/среднего возраста (32–59 лет) ($n = 105$), 2-я — пожилого возраста (60–74 года) ($n = 186$) и 3-я — старческого возраста (≥ 75 лет) ($n = 78$). У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний до начала противоопухолевого лечения и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности по шкалам CIRS-G, CCI и MCI. Показано, что у больных с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике отмечается высокая, увеличивающаяся с возрастом частота сопутствующих заболеваний (91% у пациентов молодого/среднего возраста, 97,7 и 100% — пожилого и старческого возраста соответственно). Наличие сопутствующих заболеваний статистически значимо ухудшает общую выживаемость (ОВ) больных ММ. Важными предикторами снижения показателя ОВ являются нарушения ритма и проводимости (отношение шансов [ОШ] 2,762; $p < 0,002$), хронический панкреатит (ОШ 1,864; $p < 0,001$), экзогенно-конституциональное ожирение (ОШ 1,948; $p < 0,002$), хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 2,105; $p < 0,021$), хроническая болезнь почек С4–С5 стадии (ОШ 2,255; $p < 0,003$) и хроническая сердечная недостаточность II функционального класса (ОШ 1,915; $p < 0,002$). Наибольшее значение в прогнозировании ОВ, эффективности и переносимости противо-

Results. The analyzed patients were divided into three age groups: the first group of young/middle age (32–59 years) ($n = 105$), the second group of elderly patients (60–74 years) ($n = 186$), and the third group of old age (≥ 75 years) ($n = 78$). In each patient prior to chemotherapy the comorbidity spectrum was identified and CIRS-G, CCI, and MCI comorbidity scores were calculated. Patients with newly diagnosed MM in real clinical practice prove to have high and increasing with age comorbidity incidence (91% in patients of young/middle age, 97,7% and 100% in patients of elderly and old age, respectively). Comorbidity significantly reduces overall survival (OS) of MM patients. Important OS predictors are rhythm and conduction disorder (odds ratio, OR, 2.762; $p < 0.002$), chronic pancreatitis (OR 1.864; $p < 0.001$), exogenous constitutive obesity (OR 1.948; $p < 0.002$), chronic obstructive pulmonary disease (OR 2.105; $p < 0.021$), chronic kidney disease, stage C4–C5 (OR 2.255; $p < 0.003$), and chronic heart failure, functional class II (OR 1.915; $p < 0.002$). Highest importance in predicting OS, efficacy, and tolerance to chemotherapy in MM patients is attached to MCI score (OR 3.771; $p < 0.001$). MM patients with high risk by MCI are characterized by lower rate and depth of response to the first-line therapy, shorter time before the first relapse, higher incidence of non-hematologic toxicity of grade ≥ 3 , and therapy withdrawal or drug dose reduction.

опухолевого лечения у пациентов с ММ имеет индекс MCI (ОШ 3,771; $p < 0,001$). Пациенты с ММ, отнесенные к группе высокого риска по MCI, характеризуются меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии, меньшим временем до 1-го рецидива, большей частотой развития негематологической токсичности \geq III степени, отмены терапии или редукции дозы препаратов.

Заключение. Оценка сопутствующих заболеваний у пациентов с ММ имеет важное значение для прогнозирования исхода и планирования лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, сопутствующие заболевания, индексы коморбидности, общая выживаемость, персонализированная терапия.

Получено: 2 апреля 2020 г.

Принято в печать: 18 июня 2020 г.

Для переписки: Наталия Валерьевна Скворцова, канд. мед. наук, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; тел.: 8(905)955-59-91; факс: 8(383)279-94-06; e-mail: nata_sk78@mail.ru

Для цитирования: Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Хальзов К.В. и др. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):322–34.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334

Conclusion. Comorbidity assessment in MM patients is important for outcome prediction and treatment planning.

Keywords: multiple myeloma, comorbidity, comorbidity scores, overall survival, personalized treatment.

Received: April 2, 2020

Accepted: June 18, 2020

For correspondence: Nataliya Valer'evna Skvortsova, MD, PhD, 52 Krasnyi pr-t, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; Tel.: 8(905)955-59-91; Fax: 8(383)279-94-06; e-mail: nata_sk78@mail.ru

For citation: Skvortsova NV, Kovynev IB, Khalzov KV, et al. Comorbidity and Personalized Treatment of Multiple Myeloma in Real Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2020;13(3):322–34 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди [1]. Средний возраст больных ММ на момент постановки диагноза составляет 70 лет, причем у 37 % из них заболевание диагностируется в возрасте 75 лет и старше [2–4]. Прогноз у пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного [5–8]. Так, несмотря на достигнутые в последние 15–20 лет значительные успехи в терапии ММ, которые были связаны с внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов (ингибиторов внутриклеточных протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, моноклональных антител), выживаемость ослабленных больных и пациентов с ММ пожилого и старческого возраста статистически значимо не изменилась (5-летняя общая выживаемость [ОВ] у пациентов пожилого возраста увеличилась с 31 до 36 %, а у больных старческого возраста — с 27 до 29 % соответственно) [4]. Дальнейшее увеличение показателей ОВ у этой категории больных ограничено из-за наличия сопутствующей патологии (коморбидности). По данным ряда отечественных и зарубежных авторов, сопутствующие заболевания часто встречаются у пациентов с ММ, что обусловлено возрастным составом данной группы больных [9, 10].

Известно, что наличие сопутствующих заболеваний отягощает течение ММ, препятствует про-

ведению адекватной терапии, увеличивает риск ее осложнений и частоту госпитализаций, а также повышает риск ранней летальности [9, 11–18]. Ключевым вопросом эффективного ведения таких пациентов является персонализированный выбор оптимального, учитывающего наличие сопутствующих заболеваний и молекулярно-биологические параметры опухоли режима терапии с целью минимизировать ее токсичность, улучшить выживаемость и качество жизни больных [19, 20]. До настоящего времени основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, были международная система стадирования (ISS и rISS) и классификация Durie—Salmon, которые не включают сопутствующие заболевания для оценки групп риска [21, 22]. Между тем в нескольких работах последних лет показано, что оценка коморбидности улучшает возможности известных прогностических шкал в стратификации пациентов с ММ на терапевтические группы и позволяет выбрать наиболее оптимальные режимы терапии с целью минимизировать побочные эффекты и увеличить ее эффективность и безопасность [19, 23–25].

Известно, что наиболее оптимальными инструментами оценки сопутствующей патологии являются индексы коморбидности [16]. Однако те из них, которые наиболее часто используются в исследованиях (CIRS, CIRS-G, NCT-CI, KFI, CGA, CCI) [26–30], трудоемки и избыточны, что затрудняет их применение в условиях реальной клинической практики, а специфичные для ММ индексы MCI, R-MCI, GA IMWG валидированы и апробированы только на основе одноцентровых клинических

исследований с исключением наиболее ослабленных пациентов, что обуславливает актуальность оценки их достоверности в реальной клинической практике [31–34]. Кроме того, в доступной литературе недостаточно освещены вопросы равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений противоопухолевой терапии. Не определено, какой из индексов коморбидности является наиболее оптимальным для больных ММ. Основные исследования по изучению сопутствующих заболеваний при ММ выполнены в Европе и Соединенных Штатах в рамках клинических исследований [19, 23–25, 33, 35–39]. Между тем наибольшую прогностическую ценность для доказательства влияния факторов риска имеют проспективные исследования. В России частота и прогностическое значение сопутствующих заболеваний у пациентов с ММ изучены недостаточно, что и стало основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить частоту и структуру сопутствующих заболеваний у больных ММ в зависимости от возраста, а также определить их влияние на ОВ, эффективность и безопасность терапии первой линии в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АА-АА-А15-115120910171-1. Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом № 266 Минздрава России от 19.06.2003 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В открытое проспективное одноцентровое нерандомизированное одномоментное исследование с параллельными группами включено 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Медиана возраста больных составила 67 лет (диапазон 32–82 года), преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (71,4 %). Диагноз ММ устанавливался на основании критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG 2014) [40]. Стадия ММ определялась согласно классификациям Durie—Salmon и ISS [22, 41]. С целью оценить влияние возраста на частоту сопут-

ствующих заболеваний пациенты были разделены на три возрастные группы согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 1-я — молодого/среднего возраста (32–59 лет) ($n = 105$), 2-я — пожилого возраста (60–74 года) ($n = 186$) и 3-я — старческого возраста (≥ 75 лет) ($n = 78$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Степень суммарной соматической отягощенности больных определяли с помощью известных индексов коморбидности: гериатрической версии кумулятивного индекса коморбидности, индекса M. Charlson и индекса коморбидности множественной миеломы.

Гериатрический кумулятивный индекс коморбидности (CIRS-G — Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics) был выбран основным в связи с его полнотой, дающей возможность оценивать количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ [30]. В индексе проводится оценка 14 систем (категорий): болезни сердца, сосудов, крови, органов дыхания, органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, болезни поджелудочной железы, за исключением сахарного диабета), органов нижнего отдела пищеварительной системы (тонкая и толстая кишка), печени, почек, органов мочеполовой системы, органов опорно-двигательной системы и кожных покровов, органов ЦНС и периферической нервной системы, органов эндокринной системы и нарушения метаболизма, психические нарушения. В каждой из систем дополнительно оценивается степень тяжести нарушения функции органов по 5-балльной шкале (от 0 до 4 баллов): 0 баллов — отсутствие заболеваний выбранной системы, 1 — легкое отклонение от нормы или перенесенное в прошлом заболевание, 2 — болезни, требующие назначения медикаментозной терапии, 3 — заболевание, ставшее причиной инвалидности, 4 — тяжелая органная недостаточность, требующая неотложной терапии. Степень коморбидности оценивается по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. Показатель CIRS-G ≤ 6 баллов соответствует низкому уровню коморбидности, а CIRS-G > 6 баллов — высокому.

Индекс коморбидности M. Charlson (CCI — Charlson Comorbidity Index) [26] был выбран в качестве контроля как многократно проверенный в разных клинических исследованиях и наиболее часто используемый инструмент оценки сопутствующей патологии, охватывающий широкий и разнообразный спектр соматических заболеваний, которые имеют доказанное значение в прогнозировании выживаемости больных. Этот индекс представляет собой балльную систему (от 0 до 40) оценки возраста, наличия определенных (19) сопутствующих заболеваний и используется для прогнозирования риска смерти в течение года у больных с отягощенным коморбидным фоном. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т. е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т. д.). Показатель CCI 0–1 балл соответствует низкому уровню коморбидности, 2–3 балла — среднему и ≥ 4 баллов — высокому.

Таблица 1. Характеристика пациентов со множественной миеломой, включенных в исследование ($n = 369$)

| Показатель | Все пациенты ($n = 369$), n (%) | Пациенты в возрасте 29–59 лет ($n = 105$), n (%) | Пациенты в возрасте 60–74 года ($n = 186$), n (%) | Пациенты в возрасте ≥ 75 лет ($n = 78$), n (%) |
|--|--|--|---|--|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 67 (32–82) | 52 (32–59) | 65 (60–74) | 77 (75–82) |
| Пол | | | | |
| Мужчины | 134 (36,1) | 54 (50,8) | 65 (34,6) | 15 (18,6) |
| Женщины | 235 (63,9) | 51 (49,2) | 121 (65,4) | 63 (81,4) |
| Стадия по Durie–Salmon | | | | |
| I | 8 (2,3) | 0 (0) | 8 (4,8) | 0 (0) |
| II | 108 (29,4) | 39 (37,2) | 50 (26,9) | 19 (23,2) |
| III | 253 (68,3) | 66 (62,8) | 128 (68,3) | 59 (76,8) |
| Подстадия | | | | |
| A | 273 (74,3) | 78 (74,6) | 136 (73,1) | 59 (74,5) |
| B | 96 (25,7) | 27 (25,4) | 50 (26,9) | 19 (25,5) |
| Стадия по ISS | | | | |
| I | 121 (33,0) | 36 (34,0) | 64 (34,7) | 21 (28,5) |
| II | 118 (32,0) | 34 (32,2) | 63 (33,6) | 21 (28,5) |
| III | 130 (35,0) | 35 (33,8) | 59 (31,7) | 36 (43,0) |
| Соматический статус по шкале ECOG, баллы | | | | |
| 0–1 | 102 (27,6) | 51 (49,2) | 41 (22,2) | 10 (11,6) |
| 2 | 221 (59,8) | 48 (45,8) | 128 (68,2) | 45 (58,2) |
| 3 | 46 (12,6) | 6 (5,0) | 17 (9,6) | 23 (30,2) |
| Соматический статус по шкале Карновского, % | | | | |
| > 70 | 136 (36,8) | 62 (59,4) | 57 (30,8) | 17 (21,0) |
| ≤ 70 | 233 (63,2) | 43 (40,6) | 129 (69,2) | 61 (79,0) |
| СКФ по MDRD, мл/мин/1,73 м ² | | | | |
| Среднее значение СКФ | 50,8 \pm 23,87 | 56,4 \pm 31,42 | 50,8 \pm 23,87 | 53,7 \pm 22,91 |
| ≥ 60 | 171 (46,1) | 58 (54,3) | 93 (50,1) | 20 (25,6) |
| 30– $<$ 60 | 109 (29,7) | 28 (27,1) | 52 (27,8) | 29 (37,2) |
| < 30 | 89 (24,2) | 19 (18,6) | 41 (22,1) | 29 (37,2) |
| Гемоглобин, г/л | | | | |
| < 100 | 167 (45,1) | 51 (48,6) | 98 (52,9) | 18 (28,5) |
| ≥ 100 | 202 (54,9) | 54 (51,4) | 88 (47,1) | 60 (71,5) |
| Плазмоциты, % | | | | |
| < 60 | 322 (87,4) | 91 (86,4) | 165 (88,5) | 66 (85,7) |
| ≥ 60 | 47 (12,6) | 14 (13,6) | 21 (11,5) | 12 (14,3) |
| Мягкотканые плазмоцитомы | | | | |
| Есть | 112 (30,4) | 28 (27,0) | 48 (25,8) | 36 (42,8) |
| Нет | 257 (69,6) | 77 (73,0) | 138 (74,2) | 42 (57,2) |
| Медиана (диапазон) показателя CIRS-G, баллы | 5,8 (0–12) | 4 (0–9) | 6,5 (1–12) | 7 (1–12) |
| Число пациентов с показателем CIRS-G, баллы | | | | |
| 0 | 12 (3,4) | 9 (9,0) | 3 (2,3) | 0 (0) |
| 1–3 | 98 (26,6) | 44 (42,2) | 41 (21,9) | 13 (16,2) |
| 4–6 | 174 (47,3) | 37 (35,8) | 97 (52,0) | 40 (48,6) |
| 7–9 | 67 (18,4) | 15 (13,0) | 34 (18,5) | 18 (28,5) |
| 10–12 | 18 (4,3) | 0 (0) | 11 (5,5) | 7 (6,5) |
| ≤ 6 | 287 (77,3) | 92 (87,0) | 141 (76,0) | 50 (65,0) |
| > 6 | 82 (22,7) | 13 (13,0) | 43 (24,0) | 28 (35,0) |
| Медиана (диапазон) степени тяжести по CIRS-G | 1,5 (0–3) | 1 (0–3) | 1,5 (0–3) | 1 (1–3) |
| Число пациентов с ≥ 1 заболеванием III степени тяжести по CIRS-G, n (%) | 39 (13,6) | 5 (4,7) | 20 (10,7) | 14 (17,9) |
| Медиана (диапазон) показателя CCI (с поправкой на возраст), баллы | 3 (0–7) | 2 (0–5) | 3 (0–7) | 4 (3–7) |
| Число пациентов с показателем CCI, баллы | | | | |
| 0 | 33 (9,2) | 16 (15,4) | 17 (9,5) | 0 (0) |
| 1–2 | 80 (21,8) | 61 (58,3) | 19 (10,5) | 0 (0) |
| 3–4 | 150 (40,8) | 25 (23,5) | 105 (56,8) | 20 (25,4) |
| 5–7 | 106 (28,2) | 3 (2,8) | 45 (23,2) | 58 (74,6) |
| Медиана (диапазон) показателя MCI, баллы | 1,5 (0–3) | 1 (0–3) | 1,5 (0–3) | 2 (1–3) |
| Число пациентов с показателем MCI, баллы | | | | |
| 0–1 | 223 (60,4) | 66 (72,9) | 125 (67,3) | 32 (41,1) |
| 2–3 | 146 (39,6) | 39 (27,1) | 61 (32,7) | 46 (58,9) |

CCI — индекс коморбидности M. Charlson; CIRS-G — гериатрический кумулятивный индекс коморбидности; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ISS — Международная система стадирования; MCI — индекс коморбидности множественной миеломы; MDRD — формула Modification of Diet in Renal Disease; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Индекс коморбидности множественной миеломы (MCI — Myeloma Comorbidity Index) [33] был выбран как специфичный для ММ, включающий в себя три показателя, которые доказали свое значение в прогнозировании выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ у пациентов с ММ в рамках клинических исследований. К ним относятся почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI), плохое общее состояние по шкале Карновского (≤ 70 %), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) со средней (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [ОФВ₁] ≤ 50 и < 80 %) и тяжелой (30 % \leq ОФВ₁ < 50 %) степенью бронхиальной обструкции. При расчете MCI каждая из его переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска по MCI. Таким образом, сумма баллов по MCI варьирует в диапазоне от 0 до 3. Показатель MCI 0 баллов соответствует низкому уровню коморбидности, 1 балл — среднему, 2–3 балла — высокому.

Анализ коморбидности осуществлялся на этапе первичной диагностики ММ, до начала противоопухолевой терапии. Для оценки учитывались сопутствующие заболевания, выявленные в течение 3–5 лет до постановки диагноза ММ. Информацию о сопутствующих заболеваниях получали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт, историй болезни и выписок из первичной медицинской документации, а также проспективно на основании анализа данных лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в период диагностики ММ. При необходимости уточнения диагноза сопутствующего заболевания и его степени тяжести проводился осмотр профильного специалиста, по результатам которого осуществлялось обследование, наблюдение и лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Оценивалось влияние сопутствующей патологии на ОВ пациентов с ММ. Кроме того, проводилась сравнительная оценка прогностического значения используемых индексов коморбидности CIRS-G, CCI и MCI в отношении ОВ больных ММ. Для этого согласно среднему баллу изучаемых индексов пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного (стандартный риск) и неблагоприятного (высокий риск) прогноза. В группу стандартного риска были отнесены пациенты со значением CIRS-G ≤ 6 баллов ($n = 284$), CCI 1–3 балла ($n = 263$) и MCI 0–1 балл ($n = 223$), а в группу высокого риска — пациенты со значением CIRS-G > 6 баллов ($n = 85$), CCI ≥ 4 баллов ($n = 106$) и MCI 2–3 балла ($n = 146$).

Все пациенты, включенные в исследование, получили 4–10 стандартных курсов противоопухолевой терапии первой линии на основе бортезомиба в составе стандартных протоколов PAD, VCD и VD у молодых пациентов (< 65 лет) и в составе комбинаций VMP и VCD у пожилых пациентов с ММ (≥ 65 лет), согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ [42]. Больные ММ, прошедшие в качестве этапа терапии первой линии высокодозную терапию с трансплантацией аутологичных

гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в данное исследование не включались в связи с малым числом пациентов в группе (< 10 % всех больных ММ). Эффект терапии оценивали с использованием унифицированных критериев Международной рабочей группы по изучению ММ (IMWG, 2006) [43]. Оценка токсичности лечения проводилась с использованием критериев Национального института рака США (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria — NCI CTC), версия 4.0 [44].

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistika 7.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics (версия 16.0). Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова—Смирнова. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения, использовались непараметрические критерии. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные (n) и относительные величины (%). Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$. ОВ рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Для графического построения кривых выживаемости использовались значения промежутков времени (мес.) от даты включения больных в протокол до смерти по любой причине (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение). Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Анализ прогностического значения отдельных клинических признаков проводили в отношении показателей ОВ с помощью метода регрессии Кокса с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Компоненты со значением $p < 0,05$ в однофакторном анализе были включены в последующий многофакторный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота сопутствующей патологии согласно CIRS-G у пациентов с ММ в целом по группе составила 89,3 %. С возрастом отмечалось статистически значимое увеличение этого показателя, а также количества регистрируемых у 1 пациента сопутствующих заболеваний и их степени тяжести. Так, у пациентов молодого/среднего возраста хотя бы одно сопутствующее заболевание помимо ММ отмечалось в 91 % случаев и статистически значимо чаще регистрировалось вовлечение в патологический процесс 1–2 систем, оцениваемых по CIRS-G, по сравнению с пациентами пожилого и старческого возраста (51,4 % пациентов молодого/среднего возраста vs 19,9 % пациентов пожилого и 12 % старческого возраста соответственно; $p < 0,01$) (рис. 1). У больных ММ пожилого возраста

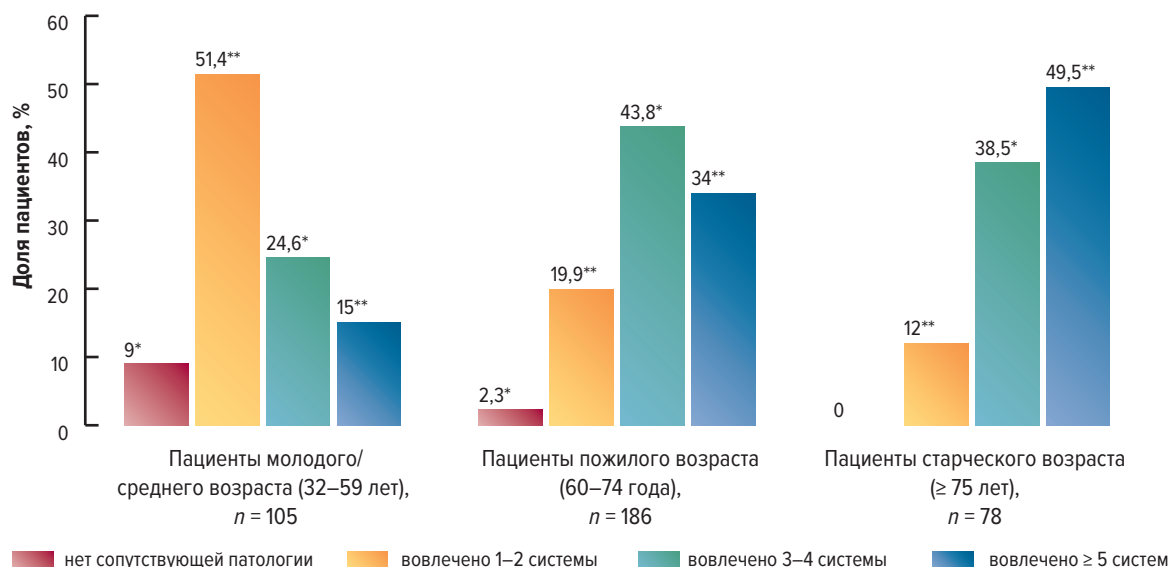


Рис. 1. Число вовлеченных систем (категорий) согласно гериатрическому кумулятивному индексу коморбидности (CIRS-G) у пациентов со множественной миеломой в разных возрастных группах

* Различия между группами пациентов молодого/среднего, пожилого и старческого возраста статистически значимы при $p < 0,05$.

** Различия между группами пациентов молодого/среднего, пожилого и старческого возраста статистически значимы при $p < 0,001$.

Fig. 1. The number of systems (categories) involved according to Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics (CIRS-G) in multiple myeloma patients of different age

* Differences between the groups of young/middle, elderly, and old age are significant with a value of $p < 0.05$.

** Differences between the groups of young/middle, elderly, and old age are significant with a value of $p < 0.001$.

частота сопутствующих заболеваний составила 97,7 % и статистически значимо чаще отмечалось вовлечение в патологический процесс 3–4 систем, оцениваемых по CIRS-G, по сравнению с пациентами молодого/среднего, а также старческого возраста (43,8 vs 38,5 и 24,6 % пациентов пожилого, старческого и молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,05$) (см. рис. 1). Больные ММ старческого возраста имели сопутствующую патологию в 100 % случаев, и у них статистически значимо чаще регистрировалось одновременное вовлечение в патологический процесс 5 систем и более по сравнению с более молодыми пациентами (49,5 % пациентов старческого возраста vs 34 % пациентов пожилого и 15 % молодого/среднего возраста; $p < 0,01$) (см. рис. 1).

Следует также отметить, что у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с больными ММ молодого/среднего возраста отмечалось статистически значимо большее среднее количество сопутствующих заболеваний, регистрируемых у 1 пациента ($6,2 \pm 1,7$ vs $5,5 \pm 1,9$ vs $3,3 \pm 1,6$ у больных старческого, пожилого и молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,01$). У них было также большее значение медианы показателя CIRS-G: 7 (диапазон 1–12 баллов) vs 6,5 (диапазон 1–12 баллов) vs 4 балла (диапазон 0–9 баллов) соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, имела место большая степень тяжести регистрируемых сопутствующих заболеваний: число больных с одним и более заболеванием III степени тяжести по CIRS-G составило 10,7 и 17,9 % у пациентов с ММ пожилого и старческого возраста vs 4,7 % у пациентов молодого/среднего возраста соответственно ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В структуре сопутствующей патологии во всех возрастных группах наиболее часто регистрирова-

лись заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной, мочевыделительной, эндокринной, респираторной и скелетно-мышечной систем. С увеличением возраста у пациентов с ММ регистрировался статистически значимый рост частоты заболеваний сердечно-сосудистой (100 и 81,1 % пациентов старческого и пожилого возраста vs 56,8 % больных молодого/среднего возраста; $p < 0,01$), скелетно-мышечной (72 и 57,6 % больных старческого и пожилого возраста vs 23,7 % пациентов молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,001$), респираторной систем (28,5 и 14,1 % больных старческого и пожилого возраста vs 11,3 % пациентов молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, отмечался рост вторых опухолей (10,2 и 4,7 % пациентов старческого и пожилого возраста vs 2,6 % больных молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,05$), что, вероятнее всего, связано с изменением патоморфоза заболеваний на фоне старения организма.

Среди отдельных сопутствующих заболеваний у больных ММ в целом по группе наиболее часто регистрировались гипертоническая болезнь II–III стадии (63,5 %) и эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) II–III степени (16,5 %), стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК) (19,9 %), фибрилляция предсердий (6,7 %), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (12,5 %), ХОБЛ (11,6 %), хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит (26,2 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (9,7 %) синдром раздраженного кишечника с диспепсией (18,6 %), хронический идиопатический панкреатит (15,5 %), желчнокаменная болезнь (18,6 %), хронический не-

калькулезный холецистит (27,9 %), хронический пиелонефрит (19,2 %), мочекаменная болезнь (18,1 %), хроническая болезнь почек (ХБП) (53,8 %), в т. ч. ХБП как проявление миеломной нефропатии (34 %) и ХБП как исход течения сопутствующих соматических заболеваний (19,8 %), деформирующий остеоартроз или остеоартрит (50,6 %), сахарный диабет (СД) 2-го типа (11,3 %) и экзогенно-конституциональное ожирение (11,9 %). Частота отдельных сопутствующих заболеваний, оцениваемых с помощью CIRS-G, в зависимости от возраста больных ММ представлена в табл. 2.

В дальнейшем с целью выбора оптимального метода оценки коморбидности у пациентов с ММ мы провели сравнительный анализ оценочной роли CIRS-G, максимально полно отражающего разнообразие сопутствующей патологии у больных ММ, с наиболее часто используемым в клинической практике CCI, а также со специфичным для ММ индексом MCI.

Анализ коморбидности согласно CCI показал сходное с CIRS-G повышение частоты сопутствующих заболеваний по мере увеличения возраста

больных ММ. Так, у пациентов старческого возраста сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100 % случаев, у больных пожилого возраста — в 90,9 %, а у пациентов молодого/среднего возраста — в 84,5 %. Медиана показателя CCI у пациентов пожилого и старческого возраста была также выше и составила 3 (диапазон 0–7 баллов) и 4 балла (диапазон 3–7 баллов) соответственно. Преобладали пациенты с CCI 2–3 (56,8 % пациентов пожилого возраста) и 3–4 балла (70,4 % пациентов старческого возраста), в то время как у пациентов молодого/среднего возраста показатель CCI соответствовал 1–2 баллам (58,3 % больных) при медиане значения индекса 2 балла (диапазон 0–5 баллов) (см. табл. 1). Частота отдельных сопутствующих заболеваний, оцениваемых с помощью CCI, приведена в табл. 3. Пациентов с болезнями соединительной ткани и печени (с декомпенсацией), деменцией, метастатическими опухолями, лейкозами, а также ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании не зарегистрировано. Учитывая, что согласно классификации ВОЗ, ММ

Таблица 2. Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов со множественной миеломой в соответствии с CIRS-G в разных возрастных группах ($n = 369$)

| Органоспецифические категории и сопутствующие заболевания | Все пациенты ($n = 369$), n (%) | Пациенты в возрасте 32–59 лет ($n = 105$), n (%) | Пациенты в возрасте 60–74 года ($n = 186$), n (%) | Пациенты в возрасте ≥ 75 лет ($n = 78$), n (%) |
|---|--|---|--|---|
| ИБС (все формы) | | | | |
| Стенокардия (напряжения) (все ФК) | 74 (19,9) | 9 (9,0)** | 32 (17,6)** | 33 (42,8)** |
| Нарушения ритма (ФП) | 25 (6,7) | 2 (1,9)* | 10 (5,3)* | 13 (16,6)* |
| Нарушения проводимости (AV-блокада) | 15 (4,0) | 3 (2,8)* | 5 (2,9)* | 7 (9,3)* |
| ПИКС | 15 (4,0) | 0 (0) | 6 (3,2)* | 9 (7,0)* |
| Гипертоническая болезнь (II–III стадии) | 173 (46,8) | 10 (9,5)** | 107 (57,5)** | 56 (72,1)** |
| Эссенциальная АГ | 61 (16,5) | 45 (42,8)** | 16 (8,6)** | 0 (0) |
| Вторичная (нефрогенная) АГ | 3 (0,9) | 0 (0) | 3 (1,6) | 0 (0) |
| ХСН (все классы по NYHA) | 46 (12,5) | 3 (2,8)** | 23 (12,3)** | 20 (25,6)** |
| ХОБЛ (все стадии) | 43 (11,6) | 10 (6,7)* | 21 (11,5)* | 12 (19,2)* |
| Легкая степень тяжести бронхиальной обструкции | 16 (4,3) | 2 (1,9)** | 8 (4,3)* | 6 (7,6)** |
| Средняя и тяжелая степени тяжести бронхиальной обструкции | 27 (7,3) | 4 (3,8)* | 14 (7,5)* | 9 (11,5)* |
| Хронический гастрит, подтвержденный ФГДС | 96 (26,2) | 38 (35,5)* | 51 (27,8)* | 7 (9,3)* |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | 35 (9,7) | 19 (18,0)** | 14 (7,5)** | 2 (2,5)** |
| Синдром раздраженного кишечника с диспепсией | 69 (18,6) | 24 (25,4)* | 34 (18,2)* | 11 (13,9)* |
| Желчнокаменная болезнь | 69 (18,6) | 12 (11,4)* | 48 (25,9)* | 9 (11,6)* |
| Хронический некалькулезный холецистит | 103 (27,9) | 20 (19,4)* | 64 (34,4)* | 19 (24,3)* |
| Хронический идиопатический панкреатит | 57 (15,5) | 28 (26,6)** | 24 (12,9)** | 7 (8,9)** |
| Мочекаменная болезнь | 67 (18,1) | 6 (5,7)* | 50 (26,9)** | 11 (14,1) |
| Хронический пиелонефрит | 71 (19,2) | 10 (9,5)** | 48 (25,9)** | 13 (16,6)** |
| ХБП (все формы и стадии) | 198 (53,8) | 29 (27,8)* | 66 (35,5)* | 13 (16,6)* |
| Миеломная нефропатия | 125 (34,0) | 45 (42,8)* | 62 (33,3)* | 18 (23,0)* |
| ХБП на фоне соматических сопутствующих заболеваний | 73 (19,8) | 2 (1,8)** | 37 (19,8)** | 34 (66,6)** |
| Деформирующий остеоартроз или остеоартрит | 187 (50,6) | 24 (22,8)** | 107 (57,5)** | 56 (71,7)** |
| Сахарный диабет 2-го типа | 42 (11,3) | 20 (19,0)* | 17 (9,1)* | 5 (6,4)* |
| Гипотиреоз | 35 (9,4) | 18 (17,4)* | 14 (7,5)* | 3 (3,8)* |
| Ожирение (все стадии и типы) | 44 (11,9) | 10 (9,5)* | 28 (15,0)* | 6 (7,7)* |

AV-блокада — атриовентрикулярная блокада; CIRS-G — гериатрический кумулятивный индекс коморбидности; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФГДС — фиброгастроуденоскопия; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

** Различия между группами статистически значимы при $p < 0,001$.

относится к группе лимфолиферативных заболеваний, этот пункт в оценку по ССИ не входил.

Согласно МСИ, частота сопутствующей патологии у пациентов с ММ в целом по группе составила 86,4 % (78,4, 84,8 и 100 % у больных молодого/среднего, пожилого и старческого возраста соответственно; $p < 0,05$). У большинства пациентов всех исследуемых групп отмечался хотя бы один неблагоприятный прогностический фактор, входящий в данную прогностическую шкалу. Преобладали пациенты с низким уровнем (≤ 70 %) работоспособности по шкале Карновского (69,3 и 84,8 % пациентов пожилого и старческого возраста vs 37,5 % пациентов молодого/среднего возраста соответственно; $p < 0,001$) и нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-EPI) (37,2, 22,1 и 18,6 % пациентов соответственно; $p < 0,05$) (табл. 4).

Медиана показателя МСИ у пациентов пожилого и старческого возраста составила 1,5 (диапазон 0–3 балла) и 2 балла (диапазон 1–3 балла) соответственно. Преобладали пациенты со значением

индекса 1–2 (72,7 % больных пожилого возраста) и 2–3 балла (77,5 % больных старческого возраста), в то время как у более молодых пациентов показатель МСИ чаще всего соответствовал 0–1 баллу (72,9 % больных) при медиане значения индекса 1 балл (диапазон 0–3 балла).

Таким образом, вне зависимости от выбранного метода оценки коморбидности у большинства пациентов с ММ в дебюте заболевания отмечались высокая частота сопутствующих заболеваний с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов и статистически значимое повышение баллов изучаемых индексов коморбидности с увеличением возраста больных. Это подтверждает необходимость оценки ее влияния на показатели выживаемости и переносимость курсов противоопухолевого лечения с целью эффективного использования индексов коморбидности для стратификации пациентов в терапевтические группы.

При оценке прогностического значения индексов CIRS-G, ССИ и МСИ было показано, что наличие

Таблица 3. Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов со множественной миеломой в соответствии с ССИ ($n = 369$)

| Сопутствующие заболевания | Все пациенты ($n = 369$), n (%) | Пациенты в возрасте 32–59 лет ($n = 105$), n (%) | Пациенты в возрасте 60– 74 года ($n = 186$), n (%) | Пациенты в возрасте ≥ 75 лет ($n = 78$), n (%) |
|---|--|---|---|--|
| Инфаркт миокарда (в течение 5 лет) или аневризма | 16 (4,3) | 0 (0) | 9 (4,8)* | 7 (8,9)* |
| Застойная ХСН | 7 (1,9) | 0 (0) | 2 (1,9)** | 5 (6,9)** |
| Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей | 3 (0,9) | 0 (0) | 3 (1,9) | 0 (0) |
| Цереброваскулярные болезни: ОНМК без осложнений + ТИА (не включая гемиплегию) | 12 (3,4) | 0 (0) | 7 (2,9)* | 5 (9,3)* |
| ХОБЛ (средней или тяжелой степени тяжести бронхиальной обструкции) | 27 (7,3) | 4 (3,8)* | 14 (7,5)* | 9 (11,5)* |
| Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки | 35 (9,7) | 19 (18,0)* | 14 (7,5)* | 2 (2,5)* |
| Цирроз печени без портальной гипертензии | 9 (2,4) | 2 (1,9)* | 7 (3,8)* | 0 (0) |
| СД2 без поражения органов-мишеней | 25 (6,9) | 17 (16,1)** | 8 (4,3)** | 0 (0) |
| СД2 с поражением органов-мишеней | 17 (4,7) | 3 (2,8)* | 9 (4,8)* | 5 (6,4)* |
| ХПН (креатинин > 265 мкмоль/л) | 63 (17,1) | 12 (11,4)* | 31 (16,6)* | 20 (25,6)* |
| Злокачественные опухоли (без метастазов) в течение последних 5 лет | 17 (4,6) | 2 (2,6)** | 8 (4,7)** | 7 (10,2)** |

ССИ — индекс коморбидности М. Charlson; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН — хроническая почечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

** Различия между группами статистически значимы при $p < 0,001$.

Таблица 4. Частота и структура сопутствующих заболеваний у пациентов со множественной миеломой в соответствии с МСИ ($n = 369$)

| Показатель | Все пациенты ($n = 369$), n (%) | Пациенты в возрасте 32–59 лет ($n = 105$), n (%) | Пациенты в возрасте 60– 74 года ($n = 186$), n (%) | Пациенты в возрасте ≥ 75 лет ($n = 78$), n (%) |
|--|--|---|---|--|
| Повреждение почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² по формуле СКД-EPI) | 89 (24,1) | 19 (18,6)* | 41 (22,1)* | 29 (37,2)* |
| Общее состояние по шкале Карновского (≤ 70 %) | 233 (63,1) | 43 (40,6)** | 129 (69,2)** | 61 (79)** |
| ХОБЛ со средней (50 % \leq ОФВ ₁ < 80 %) и тяжелой (30 % \leq ОФВ ₁ < 50 %) степенью тяжести бронхиальной обструкции | 27 (7,3) | 4 (3,8)* | 14 (7,5)* | 9 (11,5)* |

СКД-EPI — Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек; МСИ — индекс коморбидности множественной миеломы; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

* Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

** Различия между группами статистически значимы при $p < 0,001$.

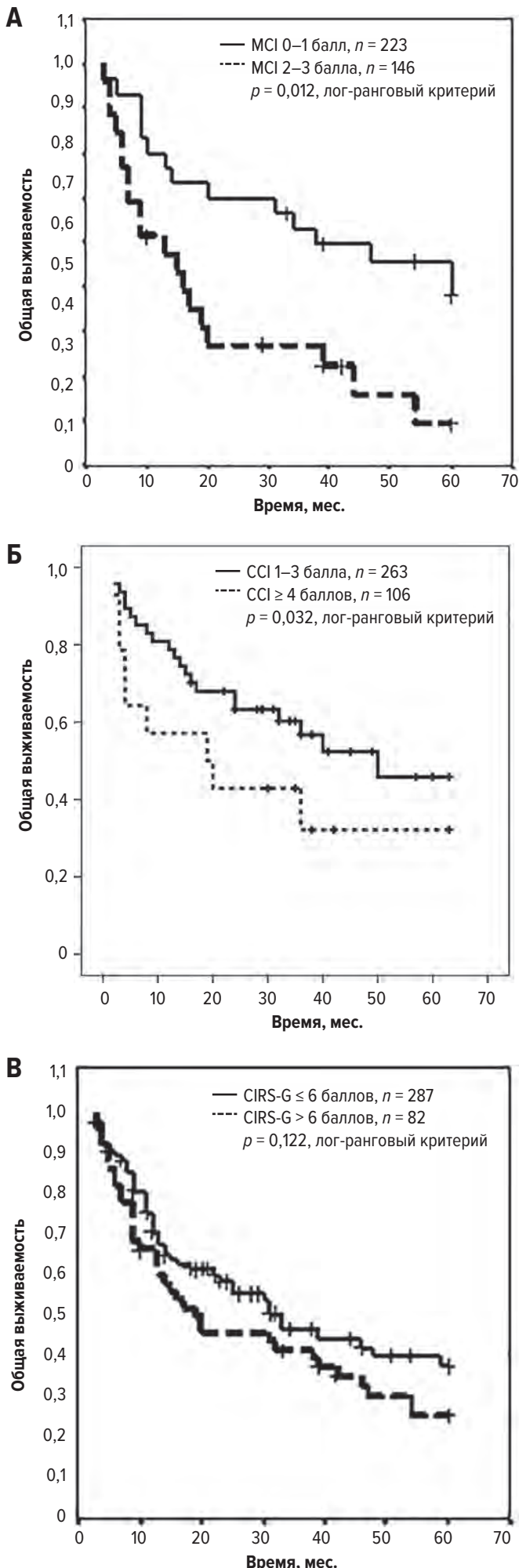


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов со множественной миеломой в разных группах риска в соответствии с индексами коморбидности (А) MCI, (Б) CCI и (В) CIRS-G:

А — группа стандартного риска MCI (0–1 балл), группа высокого риска MCI (2–3 балла); Б — группа стандартного риска CCI (1–3 балла), группа высокого риска CCI (≥ 4 баллов); В — группа стандартного риска CIRS-G (≤ 6 баллов), группа высокого риска CIRS-G (> 6 баллов)

CCI — индекс коморбидности M. Charlson; CIRS-G — гериатрический кумулятивный индекс коморбидности; MCI — индекс коморбидности множественной миеломы.

Fig. 2. Overall survival of multiple myeloma patients with different risk groups according to comorbidity scores (A) MCI, (Б) CCI, and (В) CIRS-G:

А — MCI standard risk group (score 0–1), MCI high risk group (score 2–3); Б — CCI standard risk group (score 1–3), CCI high risk group (score ≥ 4); В — CIRS-G standard risk group (score ≤ 6), CIRS-G high risk group (score > 6)

CCI — Charlson Comorbidity Index; CIRS-G — Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics; MCI — Multiple Myeloma Comorbidity Index.

сопутствующей патологии статистически значимо ухудшало ОВ пациентов с ММ. Наибольшее прогностическое значение у пациентов с ММ имеет MCI в связи с его большей способностью распределять пациентов в группы риска, различающиеся по показателю ОВ (медиана ОВ в целом по группе больных ММ для показателей MCI 0–1 и 2–3 балла была равна 60 и 19,5 мес. соответственно ($p = 0,012$, лог-ранговый критерий) (рис. 2, А).

CCI также показал статистически значимое различие ОВ между двумя прогностическими группами (медиана ОВ в целом по группе больных ММ для показателей CCI 1–3 и ≥ 4 баллов составила 39,5 и 20 мес. соответственно; $p = 0,032$, лог-ранговый критерий), однако его разграничительная способность в отличие от MCI была менее статистически значимой ($p < 0,032$ vs $p < 0,012$) (рис. 2, Б).

CIRS-G при дискриминирующем значении 6 баллов, которое было использовано для разделения пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, в нашем исследовании не показал статистически значимого различия ОВ в исследуемых группах (медиана ОВ в группе пациентов с показателем CIRS-G ≤ 6 баллов составила 39 мес., а в группе с CIRS-G > 6 баллов — 31 мес. соответственно ($p = 0,122$, лог-ранговый критерий) (рис. 2, В).

При оценке прогностического значения отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в состав используемых индексов коморбидности CIRS-G, CCI и CI, было показано, что наиболее важными предикторами ухудшения ОВ вне зависимости от возраста в одно- и многофакторном регрессионных анализах Кокса являются нарушения ритма и проводимости (фибрилляция предсердий и предсердно-желудочковая блокада правой ножки пучка Гиса II степени (Мобитц II) (ОШ 2,762; 95% ДИ 2,632–2,980; $p < 0,002$), хронический идиопатический панкреатит (ОШ 1,864; 95% ДИ 1,765–1,972; $p < 0,001$), экзогенно-конституциональное ожирение (андроидный тип) II степени (индекс массы тела ≥ 35 кг/м²) (ОШ 1,948; 95% ДИ 1,765–2,022; $p < 0,002$), ХОБЛ со средней ($50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$) и тяжелой ($30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$) степенью тяжести бронхиальной

обструкции (ОШ 2,105; 95% ДИ 1,967–2,243; $p < 0,021$), ХБП > IV стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,72 м²) (ОШ 2,255; 95% ДИ 2,120–2,346; $p < 0,003$), ХСН II ФК по NYHA (ОШ 1,915; 95% ДИ 1,838–2,104; $p < 0,002$), группа высокого риска по CCI (≥ 4 баллов) (ОШ 1,375; 95% ДИ 1,305–1,552; $p < 0,003$) и MCI (2–3 балла) (ОШ 3,771; 95% ДИ 3,532–3,966; $p < 0,001$). Возраст (ОШ 0,934; 95% ДИ 0,720–8,256; $p < 0,453$) и пол пациентов (ОШ 0,928; 95% ДИ 0,61–4,93; $p < 0,520$) в нашем исследовании не оказывали отдельного влияния на исход у больных ММ.

С целью определить влияние коморбидности на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии мы провели сравнительный анализ частоты достижения общего ответа и развития нежелательных явлений химиотерапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной ММ в зависимости от групп риска по MCI, т. к. этот индекс в нашем исследовании продемонстрировал наибольшее прогностическое значение по сравнению с другими шкалами. Показано, что пациенты, отнесенные к группе высокого риска по MCI, вне зависимости от возраста характеризовались меньшей частотой и глубиной ответа на терапию первой линии. Наилучший ответ (ПР + сПР + охЧР) составил 18,5 % в группе пациентов с высоким риском по MCI по сравнению с 27,5 % в группе пациентов со стандартным риском по MCI ($p < 0,05$). Общий ответ был 63 и 79,1 % соответственно ($p < 0,01$). В этой группе пациентов также отмечались меньшее время до 1-го рецидива (3 vs 8 мес.; $p < 0,01$), большая частота развития негематологической токсичности (95 vs 70 % больных; $p < 0,05$), отмены терапии (7,5 vs 0 %), редукции дозы препаратов (19 vs 8,4 %; $p < 0,001$) и задержки лечения (18,3 vs 5,5 %; $p < 0,001$) по любой причине, кроме прогрессирования и смерти. Все перечисленные факторы свидетельствуют о негативном влиянии сопутствующей патологии на эффективность и переносимость противоопухолевого лечения пациентов с ММ.

Среди проявлений негематологической токсичности у больных ММ из группы высокого риска по сравнению с группой стандартного риска по MCI статистически значимо чаще регистрировались желудочно-кишечные нежелательные явления, такие как тошнота (37,7 vs 26,3 %; $p < 0,05$), запор (51,8 vs 26,3 %; $p < 0,001$), диарея (49 vs 26,3 %; $p < 0,001$) и рвота (33,9 vs 17,5 %; $p < 0,001$), периферическая полинейропатия (58,4 vs 33,3 %; $p < 0,05$), ухудшение сердечно-сосудистого заболевания на фоне противоопухолевой терапии (пароксизм нарушения сердечного ритма, ишемическая атака, декомпенсация АГ) (18,3 vs 5,5 %; $p < 0,001$) и кожные изменения в виде зуда, сыпи и инфильтрации на введение бортезомиба (38 vs 22,2 %; $p < 0,05$). В структуре причин летальности у больных ММ из группы высокого риска по MCI преобладали инфекционные (инфекции верхних и нижних дыхательных путей, конъюнктивиты и блефариты) (17 vs 10 %; $p < 0,05$), геморрагические и тромботические осложнения (15 vs 8,4 %; $p < 0,05$), а также причины, не связанные с прогрессированием ММ (22 vs 10,3 %; $p < 0,01$). В то же время у больных ММ из группы стандартного риска по MCI статистически значимо чаще основной причиной смерти было прогрессирование основного заболевания (ММ) на фоне естественного течения опухоли (69 vs 46 % соответственно; $p < 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в реальной клинической практике у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса вне зависимости от выбранного инструмента оценки коморбидности отмечается высокая, увеличивающаяся с возрастом частота сопутствующих заболеваний, что обусловлено возрастным составом данной группы больных и наличием факторов, связанных с течением парапротеинемической злокачественной опухоли (гиперпротеинемия, анемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия), которые могут способствовать возникновению или прогрессированию соматических заболеваний.

При сравнении наших результатов с данными литературы оказалось, что частота сопутствующих заболеваний, выявленная в нашем исследовании (в условиях реальной клинической практики), была выше таковой у больных ММ, обследованных в рамках зарубежных клинических исследований. Так, распространенность сопутствующей патологии у больных с впервые диагностированной ММ, по данным ряда авторов, варьирует от 40,9 до 52 %, в то время как частота коморбидности в нашем исследовании в целом по группе составила 89,3 %. Это подтверждает географические, этнические и эпидемиологические различия в когортах пациентов из клинических исследований и собственной реальной клинической практики и требует персонализированной оценки групп риска для выбора терапевтической тактики [19, 24, 35, 36].

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с ММ в нашем исследовании были болезни сердечно-сосудистой системы (64,2 %), желудочно-кишечного тракта (43,3 %), гепатобилиарной (44,6 %), мочевыделительной (38 %), эндокринной (35,2 %), респираторной (28,4 %) и скелетно-мышечной систем (51,2 %). Это согласуется с данными литературы, по которым наиболее часто регистрируемыми коморбидными состояниями также были заболевания сердечно-сосудистой (11,0–27,4 %), бронхолегочной (6,7–18,0 %) и эндокринной систем (6,5–11,0 %), почечная недостаточность (12,1–22,0 %), а также вторые опухоли (10,2–13,0 %) и цереброваскулярные заболевания (4,5–7,3 %), что отражает обычную структуру сопутствующих заболеваний у пациентов данной возрастной группы [13, 33, 35, 36].

Известно, что не все сопутствующие заболевания могут влиять на исход у пациентов с ММ [11, 39, 24, 36]. По данным ряда исследований, наиболее значимыми предикторами снижения показателей ОВ у больных ММ являются почечная недостаточность, сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания [13, 45, 46]. Почечная недостаточность была определена в качестве важного фактора, влияющего на исход у больных ММ в исследованиях M. Kleber и соавт. [33, 34], J. Blade и соавт. [45]. В метаанализе данных 1500 пожилых пациентов с впервые диагностированной ММ, получавших лечение в рамках клинических исследований, почечная недостаточность увеличивала риск возникновения негематологических нежелательных

явлений, которые, в свою очередь, обуславливали более высокий риск смерти в первые 6 мес. после начала лечения [9]. В исследовании М.А. Dimopoulos и соавт. почечная недостаточность также служила негативным прогностическим фактором снижения показателей ОВ у пациентов с ММ и фактором риска развития АГ во время лечения или ее трансформации в злокачественную гипертензию [47, 48].

Заболевания легких показали свое отрицательное прогностическое значение в исследованиях J.W. Chien и соавт. [49], M. Kleber и соавт. [33, 34] и L. Labonte и соавт. [50]. Отмечено, что поражение легких влияет на ОВ и ВВП, а также связано с увеличением токсичности при проведении аутоТГСК [49, 50]. Независимое негативное влияние сердечно-сосудистых заболеваний на исход у пациентов с ММ было показано в исследовании М. Mohammadi и соавт., в котором наличие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, а также хронических заболеваний легких или почек было наиболее значимым предиктором снижения показателей ОВ у пациентов с впервые диагностированной ММ [35].

Результаты нашего многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердили статистически значимое отрицательное прогностическое значение в отношении ОВ у пациентов с ММ для заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, почечной недостаточности. Кроме того, выделены дополнительные предикторы ухудшения ОВ больных ММ среди сопутствующих заболеваний, которыми оказались хронический идиопатический панкреатит и экзогенно-конституциональное ожирение (андроидный тип) II степени. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что коморбидность имеет значение в прогнозировании ОВ у больных ММ. В отличие от описанных выше факторов возраст и пол пациентов в нашем исследовании не оказывали самостоятельного влияния на исход опухоли у больных ММ. Это говорит о возможности при отсутствии сопутствующих заболеваний и факторов, статистически значимо влияющих на выживаемость, использовать у пожилых пациентов стандартные курсы противоопухолевого лечения без редукции доз и кратности введения препаратов.

Анализ прогностического значения изучаемых индексов коморбидности показал, что наибольшее значение для оценки сопутствующих заболеваний у больных ММ имеет МСІ в связи с его большей по сравнению с другими шкалами (ССІ и CIRS-G) возможностью по прогнозированию показателей ОВ, эффективности и токсичности терапии первой линии. Полученные результаты позволяют утверждать, что распределение больных в группы риска по МСІ поможет наиболее оптимально выбрать персонализированные, адаптированные к риску терапевтические подходы у пациентов с ММ и прогнозировать неблагоприятный исход и осложнения лечения. У пациентов с ММ высокого риска согласно МСІ (2–3 балла) оправдано снижение интенсивности терапии или доз используемых лекарственных препаратов во избежание излишней токсичности. Пациентам из группы стандартного риска по МСІ (0–1 балл) показана терапия полными дозами по программам, соответствующим возрастной группе.

Полученные нами результаты подтверждаются данными исследований M. Kleber и S.M. Kim и соавт., в которых была показана статистически значимая связь между показателем МСІ и ОВ больных ММ, а также лучшая способность МСІ стратифицировать пациентов с ММ на группы риска по сравнению с другими наиболее часто используемыми индексами ССІ, НСТ-СІ (индекс трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), SI (индекс Каплана—Файнштейна и Сатарано) [25, 34]. Вероятнее всего, высокая прогностическая возможность МСІ в нашем исследовании была обусловлена тем фактом, что все три показателя, составляющих эту шкалу (ХОБЛ, почечная недостаточность с СКФ < 30 мл/мин/м², индекс Карновского ≤ 70 %), продемонстрировали статистически значимое влияние на выживаемость в одно- и многофакторном анализе Кокса, в то время как ССІ оказался в нашем исследовании менее объективным индексом. Среди входящих в него 19 сопутствующих заболеваний только почечная недостаточность, ХОБЛ и ХСН являются важными предикторами ухудшения ОВ. Кроме того, следует отметить, что МСІ достаточно прост в применении, т. к. состоит из 3 показателей, каждый из которых дает 1 балл. Таким образом, оценка по МСІ является простым суммированием баллов. В противоположность этому ССІ состоит из 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается в зависимости от степени его тяжести от 1 до 6 баллов. К полученной цифре добавляется дополнительный 1 балл в зависимости от возраста пациента, что усложняет процесс его применения в реальной клинической практике.

CIRS-G при дискриминирующем значении 6 баллов, которое было использовано для разделения пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, в нашем исследовании не показал статистически значимого различия ОВ в исследуемых группах. Вероятно, данный факт связан с некоторой избыточностью CIRS-G, а также недостаточной валидацией порога в 6 баллов, что уменьшает его прогностические возможности. Так, наряду с заболеваниями, которые статистически значимо осложняют переносимость противоопухолевого лечения и течение основного заболевания, в него включены патологические процессы, статистически значимо не влияющие на прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценка коморбидности у пациентов с ММ может служить полезным инструментом для стратификации больных на стандартные или интенсивные протоколы терапии с целью минимизировать осложнения лечения и улучшить прогноз. У всех пациентов с ММ на этапе первичной диагностики целесообразно оценивать сопутствующие заболевания. Для анализа сопутствующей патологии рекомендуется использовать индекс коморбидности множественной миеломы (МСІ), показавший статистически значимо лучшее распределение пациентов на прогностические группы согласно показателям ОВ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев.

Сбор и обработка данных: Н.В. Скворцова.

Предоставление материалов исследования: И.Н. Нечунаева, К.В. Хальзов.

Анализ и интерпретация данных: Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова.

Подготовка рукописи: Н.В. Скворцова.

Окончательное одобрение рукописи: Н.В. Скворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев, И.Н. Нечунаева, К.В. Хальзов.

Административная поддержка: Т.И. Поспелова, К.В. Хальзов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, et al. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9(3):26. doi: 10.1038/s41408-019-0183-y.
- National Cancer Institute. Cancer stat facts: myeloma 2017. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed 12.05.2020).
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0) 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed 12.05.2020).
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014, Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014 (accessed 12.05.2020).
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335–48. doi: 10.1038/nrc3257.
- Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3049–58. doi: 10.1182/blood-2014-11-568881.
- Liwing J, Uttervall K, Lund J, et al. Improved survival in myeloma patients: Starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. *Br J Haematol*. 2014;164(5):684–93. doi: 10.1111/bjh.12685.
- Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: Meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980–7. doi: 10.3324/haematol.2012.075051.
- Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017;1(1):282–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2016002493.
- Hsu P, Lin T, Gau JP, et al. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medicine*. 2015;94(50):1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305.
- Holmstrom MO, Gimsing P, Abildgaard N, et al. Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database. *Am J Hematol*. 2015;90(4):E73–E74. doi: 10.1002/ajh.23932.
- Chen YK, Han SM, Yang Y, et al. Early mortality in multiple myeloma: Experiences from a single institution. *Hematology*. 2016;21(7):392–8. doi: 10.1080/10245332.2015.1101969.
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122–8. doi: 10.1038/leu.2013.313.
- Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015;29(7):1616–8. doi: 10.1038/leu.2015.33.

16. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, et al. Comorbidity in Older Adults with Cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(4):249–57. doi: 10.1016/j.jgo.2015.12.002.

17. Романова Е.В. Влияние коморбидности на эффективность лечения пациентов с множественной миеломой. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;134(3):54–7.

[Romanova EV. The effect of comorbidity on the efficacy of treatment in patients with multiple myeloma. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2015;134(3):54–7. (In Russ)]

18. Юрова Е.В., Семочкин С.В. Множественная миелома, осложненная сопутствующей кардиологической патологией. *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(3):140–6. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-140-146.

[Yurova EV, Semochkin SV. Multiple myeloma complicated by concomitant cardiologic pathology. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017;62(3):140–6. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-140-146. (In Russ)]

19. Zhong Y-P, Zhang Y-Z, Liao A-J, et al. Geriatric Assessment to Predict Survival and Risk of Serious Adverse Events in Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: A Multicenter Study in China. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(2):130–4. doi: 10.4103/0366-6999.197977.

20. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015;125(13):2068–74. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187.

21. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

22. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412–20. doi: 10.1200/jco.2005.04.242.

23. Bila J, Jelicic J, Djurasinovic V, et al. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2015;15(7):416–9. doi: 10.1016/j.clml.2015.03.004.

24. Onec B, Okutan H, Albayrak M, et al. Comparative Evaluation of Common Comorbidity Scores and Freiburger Comorbidity Index as Prognostic Variables in a Real Life Multiple Myeloma Population. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2016;32(4):424–30. doi: 10.1007/s12288-015-0618-y.

25. Kim SM, Kim MJ, Jung HA, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *BioMed Res Intern*. 2014;2014:1–11. doi: 10.1155/2014/437852.

26. Pompei P, Ales KL, Mac Kenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

27. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.

28. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16(5):622–6. doi: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.

29. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis*. 1974;27(7–8):387–404. doi: 10.1016/0021-9681(74)90017-4.

30. Miller M, Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). May 1991. Available from: https://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf (accessed 12.05.2020).

31. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*. 2016;101(9):1110–9. doi: 10.3324/haematol.2016.148189.

32. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910–21. doi: 10.3324/haematol.2016.162693.

33. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*. 2011;1(9):e35. doi: 10.1038/bcj.2011.34.

34. Kleber M, Ihorst G, Gross B, et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(5):541–51. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.013.

35. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, et al. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer*. 2015;15(1):850. doi: 10.1186/s12885-015-1857-x.

36. Gregersen H, Vangsted A, Abildgaard N, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med*. 2017;6(7):1807–16. doi: 10.1002/cam4.1128.

37. Larocca A, Bringhen S, Evangelista A, et al. A simple score, based on geriatric assessment, improves prediction of survival, and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2013;122(21):687. doi: 10.1182/blood.v122.21.687.687.

38. Sarfati D, Gurney J, Stanley J, et al. Cancer-specific administrative data-based comorbidity indices provided valid alternative to Charlson and National Cancer Institute Indices. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(5):586–95. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.012.

39. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Assessment of vulnerability measures and their effect on survival in a real-life population of multiple myeloma patients registered at Marche Region Multiple Myeloma Registry. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2012;12(6):423–32. doi: 10.1016/j.clml.2012.06.008.
40. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
41. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
42. 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-S2-1-24.
- [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-S2-1-24. (In Russ)]
43. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
44. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (accessed 12.05.2020).
45. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma. *Intern Med*. 1998;158(17):1889–93. doi: 10.1001/archinte.158.17.1889.
46. Hari P, Romanus D, Luptakova K, et al. The impact of age and comorbidities on practice and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(2):138–44. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.007.
47. Dimopoulos MA, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapse multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):827–35. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.07.005.
48. Dimopoulos MA, Palumbo A, Hajek R, et al. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged ≥ 65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: Results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1489–97. doi: 10.3109/10428194.2013.847933.
49. Chien JW, Chen XC, Chen XZ. Carbon monoxide diffusion capacity: how low can you go for hematopoietic cell transplantation eligibility. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(4):447–53. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.509.
50. Labonte L, Iqbal T, Zaidi MA, et al. Utility of comorbidity assessment in predicting transplantation-related toxicity following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1039–44. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.06.019.

