

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Эволюция противоопухолевой терапии и ее влияние на суррогатные факторы прогноза множественной миеломы

А.С. Лучинин¹, С.В. Семочкин², Н.В. Минаева¹,
Н.М. Поздеев¹, И.В. Парамонов¹

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Evolution of Anti-Cancer Treatment and its Impact on Surrogate Prognostic Factors in Multiple Myeloma

AS Luchinin¹, SV Semochkin², NV Minaeva¹, NM Pozdееv¹,
IV Paramonov¹

¹Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

²NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить прогностическое значение отдельных суррогатных клинико-лабораторных маркеров у пациентов со множественной миеломой (ММ) при проведении современной терапии.

Материалы и методы. В анализ включено 567 пациентов (215 мужчин и 352 женщины), жителей Кировской области, с впервые диагностированной ММ в период с 1.01.1994 по 31.12.2016. Медиана возраста составила 64 года (диапазон 29–90 лет). Пациенты разделены на две группы: 1-ю группу составили больные, получавшие лечение в 1994–2005 гг. ($n = 269$), 2-ю — в 2006–2016 гг. ($n = 298$). Влияние отдельных факторов на общую выживаемость (ОВ) оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа по методу Кокса.

Результаты. В период 2006–2016 гг. доля пациентов, получавших традиционную химиотерапию, снизилась с 78,4 до 32,5 %. В то же время увеличилось количество больных, получающих бортезомиб-содержащие схемы, с 1,9 до 56,3 % и протоколы с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с 1,4 до 14,0 %. Медиана ОВ в 1994–2005 гг. составила 27 мес. Этот показатель увеличился до 55 мес. в 2006–2016 гг. В сравниваемых десятилетиях 5-летняя ОВ увеличилась с 21 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 17–27 %) до 47 % (95% ДИ 39–55 %) соответственно (отношение рисков [ОР] 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших лечение в 2006–2016 гг. с использованием бортезомиб-содержащих программ, медиана ОВ увеличилась до 73 мес. в сравнении с 27 мес. в 1994–2005 гг. При выполнении аутоТГСК у пациентов ≤ 65 лет медиана ОВ не достигнута, а в группе больных без аутоТГСК медиана ОВ составила 54 мес.

Выводы. Суррогатные прогностические маркеры, такие как возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина < 100 г/л, $\beta 2$ -микроглобулина ≥ 6 мг/л, креатинина сыворотки ≥ 177 мкмоль/л и III стадия по системам ISS и Durie–Salmon, остаются неблагоприятными предикторами выживаемости при ММ.

ABSTRACT

Aim. To assess prognostic value of surrogate clinical and laboratory markers in current therapy of multiple myeloma (MM).

Materials & Methods. The analysis included 567 patients (215 men and 352 women), the Kirov region inhabitants with newly diagnosed MM over the period from January 1, 1994 to December 31, 2016. The median age was 64 years (range 29–90). Patients were divided into two groups: the first group received treatment from 1994 to 2005 ($n = 269$), the second group received treatment from 2006 to 2016 ($n = 298$). Impact of factors on overall survival (OS) was evaluated by multivariate logistic regression analysis using the Cox method.

Results. Over the period from 2006 to 2016 the number of patients treated with traditional chemotherapy decreased from 78.4 to 32.5 %. At the same time the number of patients treated with bortezomib-based regimens increased from 1.9 to 56.3 % and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) protocols — from 1.4 to 14.0 %. Median OS over the period from 1994 to 2005 was 27 months. It increased to 55 months in the period of 2006–2016. In the reference decades 5-year overall survival increased from 21 % (95% confidence interval [95% CI] 17–27 %) to 47 % (95% CI 39–55 %), respectively (hazard ratio [HR] 0.51; 95% CI 0.41–0.64; $p < 0,0001$). In patients treated with bortezomib-based regimens over the period from 2006 to 2016 median OS increased to 73 months compared to 27 months in 1994–2005. In patients aged ≤ 65 years and treated with auto-HSCT median OS was not reached, and median OS in patients without auto-HSCT treatment was 54 months.

Conclusions. Surrogate prognostic markers, such as the age over 65, hemoglobin level < 100 g/L, $\beta 2$ -microglobulin ≥ 6 mg/L, serum creatinine ≥ 177 μ mol/L and stage III according to ISS and Durie–Salmon, are unfavourable predictors of survival of MM patients.

Ключевые слова: множественная миелома, прогноз, бортезомиб, аутоТГСК, общая выживаемость.

Keywords: multiple myeloma, prognosis, bortezomib, auto-HSCT, overall survival.

Получено: 21 декабря 2017 г.

Принято в печать: 25 февраля 2018 г.

Received: December 21, 2017

Accepted: February 25, 2018

Для переписки: Александр Сергеевич Лучинин, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; тел.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

Для цитирования: Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В. и др. Эволюция противоопухолевой терапии и ее влияние на суррогатные факторы прогноза множественной миеломы. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):175–81.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-175-181

For correspondence: Aleksandr Sergeevich Luchinin, 72 Krasnoarmeiskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027; Tel.: +7(919)506-87-86; e-mail: glivec@mail.ru

For citation: Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Evolution of Anti-Cancer Treatment and its Impact on Surrogate Prognostic Factors in Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2018;11(2):175–81.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-175-181

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга опухолевыми плазматическими клетками, секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных легких цепей, выявляемых в сыворотке и/или моче, и симптомами CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, деструкция костей) [1]. Течение ММ может варьировать от условно индолентного до крайне агрессивного [2]. В отдельных случаях возможно медленное прогрессирование тлеющей миеломы в симптоматическую, требующую начала терапии с возможностью достижения в последующем продолжительного противоопухолевого ответа [3]. У ряда пациентов отмечается быстрое прогрессирование, плохой ответ на первичную терапию и ограниченная выживаемость [4]. Гетерогенность ММ — важная предпосылка для изучения ее биологических закономерностей.

Ключевой фактор, определяющий прогноз в отношении ОВ, — это, несомненно, сама противоопухолевая терапия. Новые лечебные опции могут нивелировать значение отдельных отрицательных предикторов, имевших значение в прошлом. Таргетные препараты, и прежде всего бортезомиб и леналидомид, а также активное применение протоколов трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) позволили улучшить результаты лечения ММ и увеличить продолжительность жизни пациентов [5, 6]. С появлением новых препаратов подходы к лечению ММ за последние 10–15 лет значительно изменились. По этой причине представляется целесообразным обсуждение значимости ранее выделенных прогностических факторов [7]. Вопрос о том, какие из факторов прогноза утратили свою информативность, а какие — нет, остается открытым.

Существенными предпосылками для изучения особенностей прогноза при ММ являются расовые, этногенетические и социально-экономические популяционные отличия пациентов в отдельных географических регионах. Один и тот же прогностический фактор в силу указанных отличий может иметь неодинаковую значимость в разных популяционных группах пациентов. На

достоверности прогноза сказывается отсутствие международной стандартизации норм лабораторных показателей, которые входят в различные прогностические системы ММ. В результате прогностическое значение отдельных систем может различаться, например, в разных странах [8, 9]. Научные работы по этой тематике в последние годы представлены лишь единичными публикациями [10]. Таким образом, исследования в сфере предиктивной аналитики ММ остаются актуальными и нуждаются в дополнительном изучении.

Цель работы — оценить прогностическое значение отдельных суррогатных клинико-лабораторных маркеров у больных ММ при проведении современной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 567 пациентов с впервые диагностированной ММ в возрасте 29–90 лет (медиана 64 года), в т. ч. 215 (38 %) мужчин, 352 (62 %) женщины, наблюдавшихся в период с 1.01.1994 по 31.12.2016 в Кировской области. Все пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу включены больные, получавшие терапию в 1994–2005 гг. ($n = 269$), во 2-ю — в 2006–2016 гг. ($n = 298$). Общий период наблюдения составил 23 года.

Описательная статистика включала в себя расчет медианы и диапазона значений. Показатели ОВ рассчитывали по методу Каплана—Мейера с графическим построением кривых выживаемости. Для построения кривой ОВ срок жизни рассчитывали как время от начала лечения до смерти пациента вследствие любой причины (полное наблюдение) или до известной даты последнего обращения (цензурированное наблюдение). Сравнительный анализ ОВ в разных группах больных, разделенных по изучаемому признаку, проводили с использованием лог-рангового критерия. Влияние отдельных предикторов на ОВ оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа по методу Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и его 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения выборок с количественными переменными с близким к нормальному распределению использовали t -критерий Стьюдента. При отсутствии распределения,

близкого к нормальному, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни (U -критерий). Для сравнения выборок с номинативными переменными применен критерий Фишера (F -критерий).

В качестве суррогатных прогностических маркеров ОВ оценивали возраст пациента на момент постановки диагноза, начальный уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов, уровень креатинина сыворотки, $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2$ -МГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альбумина, М-протеина и общего белка в сыворотке, количество плазматических клеток в костном мозге (КМ), процент морфологически незрелых плазматических клеточных элементов (НПК) в КМ, а также иммунохимический IgA-вариант ММ против других подтипов. Отдельному анализу подвергнута значимость терапии с использованием бортезомиба в течение 1-го года лечения. Выбор факторов обусловлен полнотой доступной для анализа информации. Для выявления показателей, влияющих на ОВ, количественные факторы прогноза были переведены в номинативные, а за пороговые значения приняты эмпирические параметры, наиболее часто встречающиеся в литературе или клинически значимо отклоняющиеся от нормы. Влияние выделенных предикторов прогноза оценивали методом многофакторного регрессионного анализа ретроспективно и отдельно по двум календарным периодам наблюдения: с 1994 по 2005 г. и с 2006 по 2016 г.

Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения для статистической обработки данных R, версия 3.3 (<https://www.r-project.org>). Допустимым уровнем статистической значимости любого теста, используемого в работе, считался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная характеристика групп пациентов по демографическим и исходным клинко-лабораторным параметрам представлена в табл. 1.

Группы оказались сопоставимы по демографическим показателям (медиана возраста, пол), частоте случаев анемии и почечной недостаточности. Некоторые отличия выявлены по частоте ММ IA стадии по Durie—Salmon (F -критерий, $p = 0,001$) и IgA-варианту ($p = 0,013$), а также при сравнении пациентов по количеству тромбоцитов (U -критерий, $p = 0,005$) и уровню альбумина ($p = 0,002$).

Противоопухолевая терапия, проводимая в течение 1-го года наблюдения, существенно различалась между группами (табл. 2). В период 2006–2016 гг. снизилась доля пациентов, получавших традиционную химиотерапию, и стало чаще применяться лечение на основе бортезомиба и аутоТГСК ($p < 0,0001$).

Медиана ОВ у 567 пациентов, включенных в исследование, составила 36 мес., 5-летняя ОВ — 31 %, 10-летняя ОВ — 12 % (рис. 1).

С учетом возросшей в процессе наблюдения доли таргетной противоопухолевой терапии и числа выполненных аутоТГСК мы провели отдельный анализ ОВ в соответствующие календарные периоды. Медиана ОВ больных ММ в период с 1994 по 2005 г. составила 27 vs 55 мес. в 2006–2016 гг., а 5-летняя

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных множественной миеломой в различные календарные периоды наблюдения

| Показатель | 1994–2005 гг. ($n = 269$) | 2006–2016 гг. ($n = 298$) | p |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| Медиана (диапазон) возраста, лет | 63,2 (39–90) | 63,8 (29–88) | 0,55 |
| > 65 лет | 131 (48,7 %) | 141 (47,3 %) | 0,80 |
| Женский пол | 165 (61,4 %) | 187 (62,8 %) | 0,79 |
| Исходные лабораторные характеристики* | | | |
| Гемоглобин, г/л | 102 (60–170) | 103 (49–164) | 0,51 |
| < 100 г/л | 133 (49,4 %) | 137 (46,0 %) | 0,45 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 208 (20–800) | 200 (10–883) | 0,005 |
| < 150×10^9 /л | 25 (9,3 %) | 68 (22,8 %) | < 0,001 |
| $\beta 2$ -МГ в крови, мг/л | 6,04 (0,01–9,99) | 5,53 (0,01–9,99) | 0,40 |
| ≥ 6 мг/л | 42 (15,6 %) | 71 (23,8 %) | 0,02 |
| Креатинин в крови, мкмоль/л | 99 (59–1710) | 87 (36–1614) | < 0,001 |
| ≥ 177 мкмоль/л | 40 (14,7 %) | 58 (19,5 %) | 0,15 |
| Плазмциты в КМ, % | 28 (0–100) | 21,6 (0–96) | 0,001 |
| ≥ 30 % | 122 (45,4 %) | 105 (35,4 %) | 0,02 |
| НПК в КМ, % | 1,6 (0–92,4) | 1,8 (0–70,2) | 0,48 |
| ≥ 1 % | 150 (55,8 %) | 176 (59,2 %) | 0,44 |
| Альбумин, г/л | 40,3 (17,9–70,0) | 38,9 (6,6–13,3) | 0,002 |
| < 35 г/л | 68 (25,3 %) | 102 (34,2 %) | 0,02 |
| Иммунохимический вариант ММ ($n = 540$) | | | |
| IgG | 146 (54,2 %) | 169 (62,4 %) | 0,59 |
| IgA | 67 (24,9 %) | 48 (17,7 %) | 0,013 |
| VJ | 43 (15,9 %) | 38 (14,0 %) | 0,34 |
| Другой | 13 (4,8 %) | 16 (5,9 %) | 0,91 |
| Стадия Durie—Salmon ($n = 546$) | | | |
| IA | 36 (14,0 %) | 16 (5,6 %) | 0,001 |
| IIA | 119 (46,1 %) | 124 (43,1 %) | 0,29 |
| IIIB | 17 (6,6 %) | 23 (8,0 %) | 0,74 |
| IIIA | 61 (23,6 %) | 82 (28,5 %) | 0,36 |
| IIIB | 25 (9,7 %) | 43 (14,9 %) | 0,06 |
| Стадия ISS ($n = 241$) | | | |
| I | 14 (16,8 %) | 31 (19,6 %) | 0,73 |
| II | 21 (25,3 %) | 48 (30,4 %) | 0,45 |
| III | 48 (57,9 %) | 79 (50,0 %) | 0,27 |

Данные представлены в виде числа (%) пациентов, если не указано иное.

$\beta 2$ -МГ — $\beta 2$ -микроглобулин; VJ — белок Бенс-Джонса; ISS — международная система стадирования; НПК — незрелые плазматические клетки; КМ — костный мозг.

* Результаты лабораторных исследований представлены как медиана (диапазон).

Таблица 2. Сравнение методов терапии в течение 1-го года лечения больных множественной миеломой

| Метод терапии | 1994–2005 гг. ($n = 269$) | 2006–2016 гг. ($n = 298$) | p |
|---|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| Стандартная химиотерапия | 211 (78,4 %) | 97 (32,5 %) | < 0,0001 |
| Ингибиторы протеасомы (бортезомиб) | 5 (1,9 %) | 168 (56,3 %) | < 0,0001 |
| Иммуномодуляторы (леналидомид) | 0 | 9 (3,0 %) | — |
| АутоТГСК | 4 (1,4 %) | 42 (14,0 %) | < 0,0001 |
| Нет данных или умерли до начала терапии | 58 (21,6 %) | 33 (11,0 %) | 0,0008 |

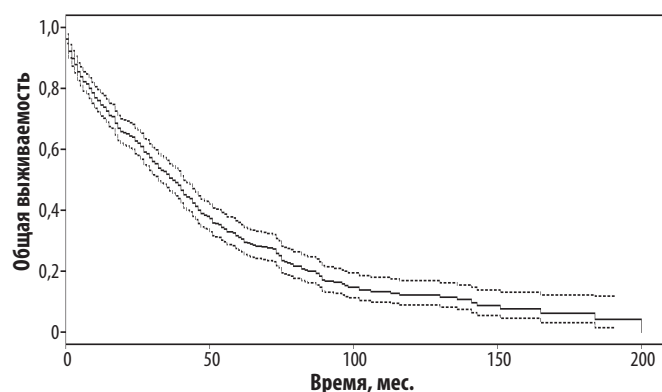


Рис. 1. Общая выживаемость с доверительным интервалом (пунктир) пациентов со множественной миеломой, включенных в исследование (1994–2016 гг.) ($n = 567$; умерло 378)

Fig. 1. Overall survival with confidence intervals (dashed lines) of MM patients followed up during the period of 1994–2016 ($n = 567$; 378 died)

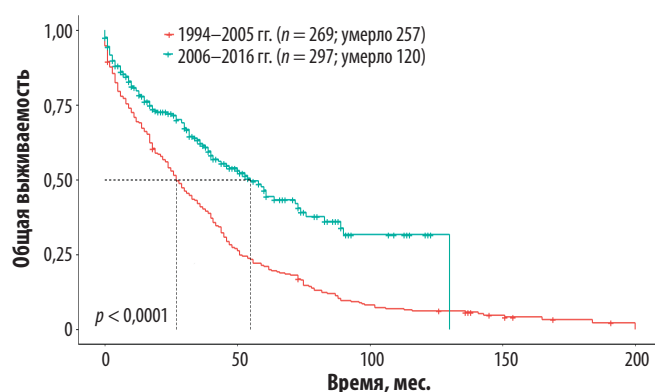


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов со множественной миеломой в разные периоды наблюдения

Fig. 2. Overall survival of MM patients in different follow-up periods

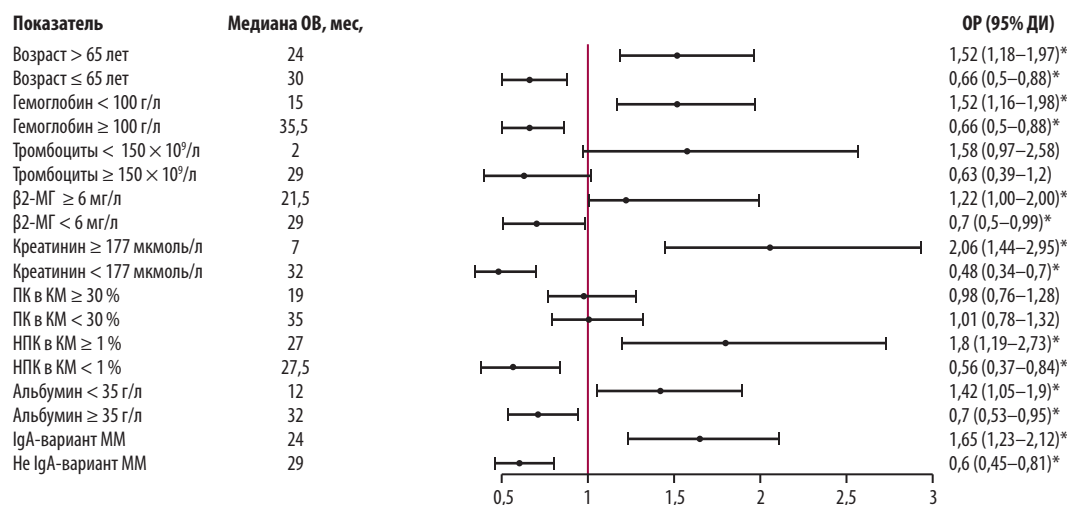


Рис. 3. Влияние отдельных биологических и клинических показателей на общую выживаемость пациентов со множественной миеломой в период с 1994 по 2005 г.

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; $\beta 2$ -МГ — $\beta 2$ -микроглобулин; КМ — костный мозг; ММ — множественная миелома; НПК — незрелые плазматические клетки; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПК — плазматические клетки.

* $p < 0,05$; показатель ОР (95% ДИ) отражает риск смерти пациента вследствие любых причин, ОР > 1,0 свидетельствует об ухудшении ОВ.

Fig. 3. Impact of biological and clinical parameters on overall survival of MM patients from 1994 to 2005

95% ДИ — 95% confidence interval; $\beta 2$ -МГ — beta 2-microglobulin; КМ — bone marrow; ММ — multiple myeloma; НПК — immature plasma cells; ОВ — overall survival; ОР — hazard ratio; ПК — plasma cells.

* $p < 0,05$; HR parameter (95% CI) reflects risk of death for any reason, HR > 1,0 points to decrease of OS.

ОВ — 21 (95% ДИ 17–27 %) и 47 % (95% ДИ 39–55 %) соответственно (ОР 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64; $p < 0,0001$) (рис. 2). В целом 5-летняя ОВ в период 2006–2016 гг. по сравнению с периодом 1994–2005 гг. увеличилась более чем в 2 раза (ОР 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64). Медианы наблюдения в сравниваемых группах составили 27 vs 21 мес. соответственно.

В период наблюдения с 1994 по 2005 г. статистически значимыми и независимыми неблагоприятными факторами прогноза ОВ были возраст старше 65 лет ($p = 0,001$), анемия с гемоглобином < 100 г/л ($p = 0,002$), уровень $\beta 2$ -МГ ≥ 6 мг/л ($p = 0,046$), креатинина в крови ≥ 177 мкмоль/л ($p < 0,001$), количество НПК в КМ ≥ 1 % ($p = 0,005$), уровень альбумина в крови < 35 г/л ($p = 0,02$) и иммунохимический IgA-вариант ММ ($p < 0,001$) (рис. 3).

В группе пациентов, получавших лечение в 2006–2016 гг., при многофакторном анализе статистически значимыми факторами неблагоприятного прогноза оставались возраст старше 65 лет ($p < 0,001$), гемоглобин < 100 г/л ($p = 0,006$), $\beta 2$ -МГ ≥ 6 мг/л ($p < 0,001$), креатинин в крови ≥ 177 мкмоль/л ($p < 0,0021$). НПК в КМ, уровень альбумина и IgA-вариант миеломы не влияли на ОВ больных ММ (рис. 4).

В группе пациентов, получавших лечение в 2006–2016 гг., медиана ОВ увеличилась с 27 до 73 мес. при использовании бортезомиб-содержащих программ. Медиана ОВ при терапии без бортезомиба составила 27 мес., 5-летняя ОВ — 30 %. При использовании бортезомиб-содержащих программ медиана ОВ была 73 мес., 5-летняя ОВ — 60 % (рис. 5).

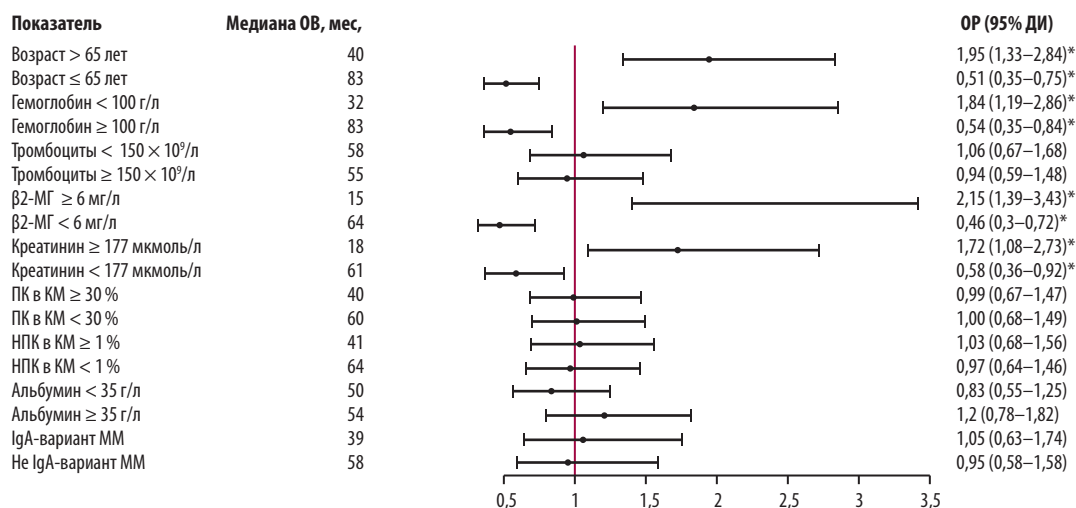


Рис. 4. Влияние отдельных биологических и клинических показателей на общую выживаемость пациентов со множественной миеломой в период с 2006 по 2016 г.

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; β2-МГ — β2-микрोगлобулин; КМ — костный мозг; ММ — множественная миелома; НПК — незрелые плазматические клетки; ОВ — общая выживаемость; ОР — отношение рисков; ПК — плазматические клетки.

* $p < 0,05$; показатель ОР (95% ДИ) отражает риск смерти пациента вследствие любых причин, ОР > 1,0 свидетельствует об ухудшении ОВ.

Fig. 4. Impact of biological and clinical parameters on overall survival of MM patients from 2006 to 2016

95% ДИ — 95% confidence interval; β2-МГ — beta 2-microglobulin; КМ — bone marrow; ММ — multiple myeloma; НПК — immature plasma cells; ОВ — overall survival; ОР — hazard ratio; ПК — plasma cells.

* $p < 0,05$; HR parameter (95% CI) reflects risk of death for any reason, HR > 1,0 points to decrease of OS.

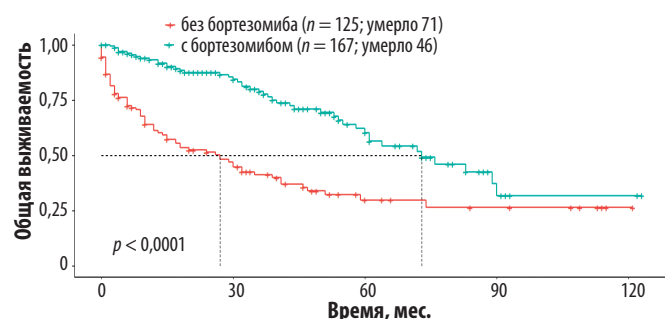


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов со множественной миеломой в период 2006–2016 гг. в зависимости от терапии бортезомибом или без него

Fig. 5. Overall survival of MM patients from 2006 to 2016 depending on the regimen: with and without bortezomib

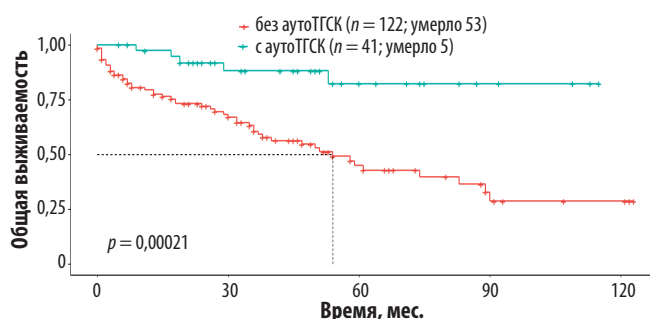


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов моложе 65 лет со множественной миеломой в период 2006–2016 гг. в зависимости от проведения аутоТГСК или без нее

Fig. 6. Overall survival of MM patients aged < 65 years from 2006 to 2016 depending on the regimen: with and without auto-HSCT

При выполнении аутоТГСК у пациентов моложе 65 лет медиана ОВ не была достигнута. В группе больных ММ без аутоТГСК медиана ОВ составила 54 мес. В группах без и с аутоТГСК 5-летняя ОВ составила 45 и 82 % соответственно (рис. 6).

В качестве следующего этапа исследования мы проанализировали влияние на ОВ клинических стадий по международной системе (ISS) и классификации Durie—Salmon в исследуемые календарные отрезки времен. Как видно из данных, представленных в табл. 3, стратификация больных по стадиям ISS и Durie—Salmon сохраняет свое прогностическое значение. Чем выше стадия заболевания, тем хуже прогноз как в период традиционной химиотерапии (1994–2005 гг.), так и при использовании бортезомиб-содержащих режимов (2006–2016 гг.). Статистически значимые различия получены при сравнении выживаемости при III стадии заболевания vs I и II стадии ($p < 0,0001$). Вместе с тем увеличение 5-летней ОВ больных ММ в динамике на-

блюдения отмечено по всем стадиям и календарным группам. В частности, показатель 5-летней ОВ в группе больных с III стадией по ISS увеличился в период с 1994–2005 по 2006–2016 гг. на 9 мес. При использовании системы Durie—Salmon показатель 5-летней ОВ для стадии IIIA увеличился с 12 до 38 мес., для IIIB — с 4 до 19 мес. Таким образом, при таргетной терапии бортезомибом и активном применении аутоТГСК ОВ больных ММ улучшилась независимо от стадии ISS и Durie—Salmon; тем не менее влияние поздних стадий заболевания на прогноз в целом сохраняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что продолжительность жизни больных ММ и ответ на терапию зависят от ряда прогностических факторов [11]. К настоящему времени в качестве критериев прогноза ММ описан ряд конституциональных

Таблица 3. Прогностическое значение клинического стадирования по системам ISS и Durie—Salmon

| Стадия | 1994–2005 гг. | | | 2006–2016 гг. | | |
|--------|------------------------|----------------|--|------------------------|----------------|--|
| | n | 5-летняя ОВ, % | ОР (95% ДИ) | n | 5-летняя ОВ, % | ОР (95% ДИ) |
| | ISS (n = 83) | | | ISS (n = 158) | | |
| I | 14 | 57 | III vs I–II: 2,96 (1,8–4,8); p < 0,0001 | 31 | 62 | III vs I–II: 3,44 (2,1–5,5); p < 0,0001 |
| II | 21 | 52 | | 48 | 52 | |
| III | 48 | 15 | | 79 | 24 | |
| | Durie—Salmon (n = 258) | | | Durie—Salmon (n = 288) | | |
| IA | 36 | 42 | III vs I–II: 2,3 (1,7–2,9); p < 0,0001 | 16 | 66 | III vs I–II: 2,1 (1,5–2,9); p < 0,0001 |
| IIA | 119 | 25 | | 124 | 59 | |
| IIB | 17 | 24 | | 23 | 36 | |
| IIIA | 61 | 12 | | 82 | 38 | |
| IIIB | 25 | 4 | | 43 | 19 | |

ПРИМЕЧАНИЕ. Анализ ограничен пациентами, у которых была установлена клиническая стадия.

и клинико-лабораторных характеристик, которые включают возраст пациента, его общее соматическое состояние (индекс Карновского, шкала ECOG), уровень $\beta 2$ -МГ, С-реактивного белка, альбумина и ЛДГ, количество и иммунохимический вариант М-протеина, степень поражения костей скелета, уровень гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, кальция в крови и выраженность плазмноклеточной инфильтрации КМ. Прогноз ММ также связан с генетическими факторами, например хромосомными aberrациями del(17p), t(4;14), t(14;16) высокого риска, индексом метки, морфологией и иммунофенотипом плазматических клеток [12]. Большинство факторов прогноза, которые использует врач-гематолог в клинической практике, являются суррогатными, т. е. лишь косвенно характеризующими биологию болезни по изменению тех или иных лабораторных параметров. Однако именно на этих простых и доступных для оценки критериях строится большинство известных систем прогноза и стадирования ММ, в частности ISS и система Durie—Salmon [13]. Следует отметить, что последняя международная пересмотренная система стадирования (R-ISS), предложенная в 2015 г., кроме впервые введенного учета цитогенетических нарушений не только сохранила использование таких суррогатных прогностических маркеров, как уровень $\beta 2$ -МГ и альбумина, но и дополнительно включила оценку активности ЛДГ в сыворотке [14].

Таким образом, в условиях совершенствующейся противоопухолевой терапии ММ изменилось прогностическое значение отдельных суррогатных маркеров. По нашим данным, количество суррогатных факторов, влияющих на ОВ в период активного использования бортезомиба и выполнения аутоТГСК, уменьшилось. Однако независимыми неблагоприятными факторами прогноза по-прежнему остаются возраст пациентов старше 65 лет, уровень гемоглобина менее 100 г/л, $\beta 2$ -МГ в крови 6 мг/л и более, креатинин в крови 177 мкмоль/л и более. Используемые в текущей клинической практике системы стадирования ISS и Durie—Salmon сохраняют свою актуальность.

ВЫВОДЫ

1. В условиях применения таргетной терапии бортезомибом и реализации протоколов

высокодозной консолидации с аутоТГСК 5-летняя ОВ больных ММ увеличилась с 21 (1994–2005 гг.) до 47 % (2006–2016 гг.).

2. Суррогатные прогностические параметры, такие как возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина менее 100 г/л, $\beta 2$ -МГ ≥ 6 мг/л, креатинин сыворотки 177 мкмоль/л и более и стадия III по ISS и Durie—Salmon, продолжают оставаться неблагоприятными факторами прогноза выживаемости при ММ.

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: все авторы.

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 OP, Votyakova OM, Pokrovskaya OS, et al. National clinical recommendations in 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. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.

[Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: MK Publ.; 2016. 504 p. (In Russ)]

3. Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. Blood. 2014;124(23):3380–8. doi: 10.1182/blood-2014-08-551549.

4. Hsu P, Lin TW, Gau JP, et al. Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medicine*. 2016;94(50):e2305. doi: 10.1097/MD.0000000000002305.
 5. 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.
 6. Libby E, Garcia D, Quintana D, et al. Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(12):2850–7. doi: 10.3109/10428194.2014.89770
 7. Митина Т.А., Голенков А.К., Трифонова Е.В. и др. Эффективность леналидомида, бортезомиба и преднизолона при лечении пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. *Онкогематология*. 2015;4(10):8–14. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14.
[Mitina TA, Golenkov AK, Trifonova EV, et al. Efficacy of lenalidomide, bortezomib, and prednisolone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Oncohematology*. 2015;4(10):8–14. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-8-14. (In Russ)]
 8. Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(5):791–2. doi: 10.3324/haematol.11637.
 9. Lu J, Lu J, Liu A, et al. The applicability of the International Staging System in Chinese patients with multiple myeloma receiving bortezomib or thalidomide-based regimens as induction therapy: a multicenter analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–7. doi: 10.1155/2015/856704.
 10. Dosani T, Covut F, Beck R, et al. Significance of the absolute lymphocyte/monocyte ratio as a prognostic immune biomarker in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e579. doi: 10.1038/bcj.2017.60.
 11. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, et al. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. *Adv Hematol*. 2017;2017:1–11. doi: 10.1155/2017/4812637.
 12. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):269–77. doi: 10.1038/leu.2013.247.
 13. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101–18. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
 14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from IMWG. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–6. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
-