

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Ожирение как фактор неблагоприятного прогноза у больных множественной миеломой

Obesity as a Poor Prognostic Factor in Multiple Myeloma

Е.С. Михайлов¹, Г.Н. Салогуб¹, С.С. Бессмельцев²

ES Mikhailov¹, GN Salogub¹, SS Bessmeltsev²

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341
²ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

¹VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341
²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Оценить влияние ожирения и избыточной массы тела на результаты лечения пациентов со множественной миеломой (ММ).

Aim. To assess the impact of obesity and overweight on the outcomes of multiple myeloma (MM) treatment.

Материалы и методы. В настоящее время ретроспективное исследование включено 214 больных с впервые выявленной ММ. Медиана возраста составила 59 лет (диапазон 29–89 лет), мужчины — 40,2 %. Проведен анализ частоты осложнений, общей выживаемости и времени до второй линии терапии в группах пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ) в дебюте заболевания.

Materials & Methods. The present retrospective study enrolled 214 patients with newly diagnosed MM. The median age was 59 years (range 29–89 years), male patients accounted for 40.2 %. The analysis focused on complication incidence, overall survival, and time to the second-line therapy depending on body mass index (BMI) at disease onset.

Результаты. В группах пациентов с ИМТ > 35 кг/м² и ИМТ ≤ 35 кг/м² медиана общей выживаемости составила 42 и 95 мес. соответственно (отношение рисков [ОР] 0,17; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,08–0,37; $p < 0,05$). В группе пациентов с ожирением II степени и выше медиана времени до начала второй линии терапии составила 25 мес. и была меньше, чем у пациентов с ИМТ ≤ 35 кг/м² (43 мес.; ОР 0,58; 95% ДИ 0,31–0,99; $p < 0,05$). В ходе проводимой терапии частота кортикостероид-ассоциированной гипергликемии, инфекционных осложнений, а также отсроченного начала следующего цикла и снижения доз противоопухолевых препаратов была значимо выше у пациентов с ИМТ > 35 кг/м² ($p < 0,05$).

Results. In the groups of patients with BMI > 35 kg/m² and BMI ≤ 35 kg/m² the median overall survival was 42 and 95 months, respectively (hazard ratio [HR] 0.17; 95% confidence interval [95% CI] 0.08–0.37; $p < 0.05$). In the group of patients with obesity ≥ grade 2 the median time to the second-line therapy was 25 months, being less than in the group of patients with BMI ≤ 35 kg/m² (43 months; HR 0.58; 95% CI 0.31–0.99; $p < 0.05$). As a result of therapy, the incidence of corticosteroid-associated hyperglycemia and infectious complications as well as the rate of delayed initiation of the next cycle and dose reduction of anticancer drugs were significantly higher in patients with BMI > 35 kg/m² ($p < 0.05$).

Заключение. Ожирение II степени и выше служит неблагоприятным фактором риска развития осложнений и причиной ухудшения результатов терапии у пациентов с ММ. Сопутствующее морбидное ожирение приводит к большей частоте осложнений проводимой терапии, увеличению интервалов между курсами противоопухолевого лечения и снижению доз препаратов.

Conclusion. Obesity ≥ grade 2 is a poor prognostic factor for complications and is associated with diminishing outcomes of MM treatment. Accompanying morbid obesity leads to a higher incidence of therapy complications, longer intervals between chemotherapy courses and drug dose reduction.

Ключевые слова: множественная миелома, ожирение, прогноз, выживаемость.

Keywords: multiple myeloma, obesity, prognosis, survival.

Получено: 9 марта 2021 г.

Received: March 9, 2021

Принято в печать: 15 июня 2021 г.

Accepted: June 15, 2021

Для переписки: Евгений Сергеевич Михайлов, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(812)702-37-49; e-mail: mikhailov_md@bk.ru

Для цитирования: Михайлов Е.С., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С. Ожирение как фактор неблагоприятного прогноза у больных множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2021;14(3):315–20.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-315-320

For correspondence: Evgenii Sergeevich Mikhailov, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel.: +7(812)702-37-49; e-mail: mikhailov_md@bk.ru

For citation: Mikhailov ES, Salogub GN, Bessmeltsev SS. Obesity as a Poor Prognostic Factor in Multiple Myeloma. Clinical oncohematology. 2021;14(3):315–20. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-315-320

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение по праву относят к одной из пандемий XXI в. Для оценки степени ожирения используется показатель индекса массы тела (ИМТ), определяемый как отношение массы тела (в кг) к росту (в м²). Избыточной массой тела считается ИМТ 25–30 кг/м², а ожирением — ИМТ > 30 кг/м². По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2016 г. более 1,9 млрд человек страдали от избыточной массы тела и более 650 млн — ожирением [1].

Хорошо известно, что ожирение является фактором, предрасполагающим к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [2], сахарного диабета 2-го типа [3], а также ряда опухолевых заболеваний [4]. Оно может быть причиной различных метаболических, эндокринных, иммунных и воспалительных изменений. Ожирение связано с увеличением висцерального и/или подкожного жира. Однако дополнительным депо жира является костная жировая ткань костного мозга, которая в последние годы признается как один из ключевых факторов в развитии множественной миеломы (ММ) [5].

Относительный риск развития ММ при избыточной массе тела или ожирении I степени составляет около 1,2, а при ожирении II степени и выше — 1,5. В ряде исследований показана связь избыточной массы тела (отношение рисков [ОР] 1,55; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,16–2,06) и ожирения (ОР 1,98; 95% ДИ 1,47–2,68) с увеличением риска трансформации моноклональной гаммапатии неопределенного генеза в ММ [6].

Результаты опубликованных исследований по влиянию ожирения на выживаемость больных ММ носят противоречивый характер. R. Vivek и соавт. пришли к выводу о некотором протективном свойстве жировой ткани на основании улучшения общей выживаемости (ОВ) у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ с ИМТ > 30 кг/м², а также сообщили о большей частоте достижения частичного ответа и выше в этой группе [7]. В 2 наиболее крупных исследованиях [8, 9] продемонстрировано, что пациенты с морбидным ожирением имели худшие результаты лечения и показатели ОВ. Q.-F. Li и соавт. рассматривают ожирение как один из независимых факторов прогноза (в дополнение к уровню лактатдегидрогеназы и альбумина) по результатам многофакторного анализа [10]. Кроме того, пациенты с ожирением отличаются повышенной частотой развития бортезомиб-индуцированной по-

линейропатии (56,4 %) по сравнению с пациентами с нормальной/недостаточной массой тела (17,3 %) или с избыточной (26,9 %) [11]. По мнению С.Е. Nath и соавт., на ожирение следует обращать внимание при выборе адекватной дозы мелфалана в режиме кондиционирования перед трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [12].

Таким образом, ожирение можно рассматривать в качестве одного из основных факторов риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ.

Цель исследования — оценить влияние ожирения и избыточной массы тела на результаты лечения пациентов с ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включено 214 пациентов с впервые выявленной ММ. База данных формировалась на основании медицинской документации. Медиана возраста составила 59 лет (диапазон 29–89 лет), мужчины — 40,2 %. Основные демографические и лабораторные данные пациентов представлены в табл. 1.

У всех больных был рассчитан ИМТ в дебюте заболевания по формуле: отношение массы тела (в кг) к росту (в м²). В соответствии с ИМТ пациенты были разделены на четыре группы. Нормальная масса тела определялась как ИМТ < 25 кг/м², избыточная масса тела — ИМТ 25–29,9 кг/м², ожирение I степени — ИМТ 30–35 кг/м², ожирение II степени — ИМТ > 35 кг/м². Пациенты с ИМТ > 35 кг/м² на подгруппы не подразделялись. В работе оценивалась ОВ пациентов. Второй конечной точкой исследования было время до начала второй линии терапии в месяцах, определяемое от начала первой линии терапии.

Проведен анализ частоты осложнений. Учитывались осложнения II степени и выше по общим критериям степени тяжести нежелательных явлений (CTCAE, версия 5.0) [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась путем анализа выживаемости по методу Каплана—Мейера. Для расчетов использовалось статистическое программное обеспечение GraphPad Prism, версия 8. Статистическую значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью лог-рангового теста, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов и использованные режимы индукционной терапии

Показатель	Все пациенты,	ИМТ < 25 кг/м ² ,	ИМТ 25–29,9 кг/м ² ,	ИМТ 30–35 кг/м ² ,	ИМТ > 35 кг/м ² ,
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Пол	214	50	79	57	28
Мужчины	86 (40,2)	16 (32,0)	38 (48,1)	26 (45,6)	6 (21,4)
Женщины	128 (59,8)	34 (68,0)	41 (51,9)	31 (54,4)	22 (78,6)
Медиана (диапазон) возраста, лет	59 (29–89)	59 (36–89)	58 (29–79)	59 (32–75)	61,5 (42–78)
Вариант секреции					
IgG κ	92 (43,0)	26 (52,0)	31 (39,2)	22 (38,6)	13 (46,4)
IgG λ	35 (16,4)	8 (16,0)	16 (20,3)	6 (10,5)	5 (17,9)
IgA κ	20 (9,4)	2 (4,0)	9 (11,4)	7 (12,3)	2 (7,1)
IgA λ	21 (9,8)	4 (8,0)	7 (8,9)	7 (12,3)	3 (10,7)
Bence-Jones κ	17 (7,9)	4 (8,0)	7 (8,9)	5 (8,8)	1 (3,6)
Bence-Jones λ	22 (10,3)	5 (10,0)	6 (7,6)	9 (15,8)	2 (7,1)
Олигосекретирующая	7 (3,3)	1 (2,0)	3 (3,8)	1 (1,8)	2 (7,1)
Стадия по ISS					
I	52 (24,3)	9 (18,0)	27 (34,2)	11 (19,3)	5 (17,9)
II	47 (22,0)	14 (28,0)	13 (16,5)	13 (22,8)	7 (25,0)
III	84 (39,3)	23 (46,0)	30 (38,0)	19 (33,3)	12 (42,9)
Неизвестна	31 (14,5)	4 (8,0)	9 (11,4)	14 (24,6)	4 (14,3)
Стадия по Durie—Salmon					
IA	3 (1,4)	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,8)	1 (3,6)
IIA	44 (20,6)	11 (22,0)	17 (21,5)	10 (17,5)	6 (21,4)
IIIA	131 (61,2)	29 (58,0)	50 (63,3)	37 (64,9)	15 (53,6)
IIIB	36 (16,8)	9 (18,0)	12 (15,2)	9 (15,8)	6 (21,4)
Первая линия терапии					
VCD	133 (62,1)	28 (56,0)	55 (69,6)	34 (59,6)	16 (57,1)
VRD	3 (1,4)	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,8)	1 (3,6)
PAD	29 (13,5)	8 (16,0)	9 (11,4)	7 (12,3)	5 (17,8)
VD	27 (12,6)	7 (14,0)	7 (8,9)	9 (15,8)	4 (14,3)
VMP	22 (6,1)	6 (12,0)	8 (10,1)	6 (10,5)	2 (7,1)

ISS — Международная система стадирования; PAD — бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VCD — бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон; VD — бортезомиб, дексаметазон; VMP — бортезомиб, мелфалан, преднизолон; VRD — бортезомиб, леналидомид, дексаметазон; ИМТ — индекс массы тела.

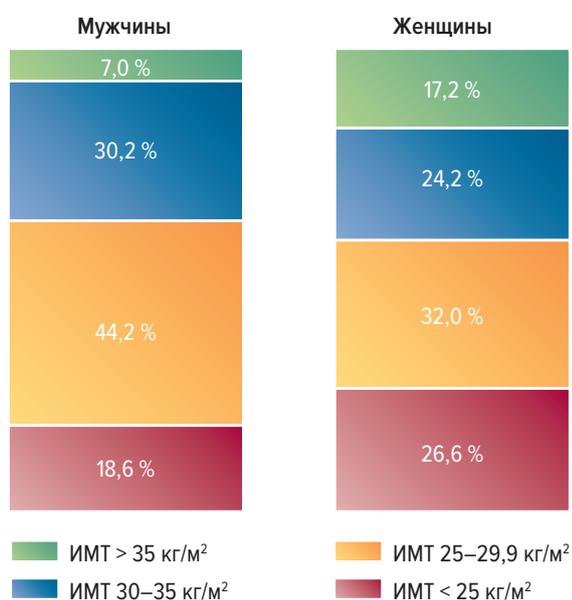


Рис. 1. Распределение больных множественной миеломой по полу и индексу массы тела (ИМТ)

Fig. 1. Distribution of multiple myeloma patients depending on sex and body mass index (ИМТ)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, включенных в исследование, 23,4 % имели нормальную массу тела, 36,9 % — избыточную с ИМТ < 30 кг/м² и 39,7 % страдали ожирением раз-

личной степени. Среди мужчин ожирение II степени и выше встречалось у 7 % пациентов, в то время как среди женщин — у 17,2 % (рис. 1).

Наилучшие показатели ОВ отмечены в группе пациентов с ожирением I степени (медиана ОВ 120 мес.) и избыточной массой тела (медиана ОВ 102 мес.). Медиана ОВ пациентов с ИМТ > 35 кг/м² и нормальной массой тела составила 42 и 65 мес. соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Анализ времени до начала второй линии терапии не выявил различий между группами больных с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I степени: медиана времени до второй линии терапии в этих группах составила 34, 47 и 44 мес. соответственно ($p = 0,18$) (рис. 3, А). В то же время этот показатель в группе пациентов с ожирением II степени был 25 мес. и отличался от такового в группе больных с ИМТ ≤ 35 кг/м² (43 мес.; $p = 0,0461$) (рис. 3, Б).

Частота инфекционных осложнений II степени и выше и клинически значимой гипергликемии (уровень глюкозы > 7,1 ммоль/л натощак и > 11,1 ммоль/л через 2 ч после приема пищи соответственно) в группах пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением I степени не различалась ($p = 0,10$ для инфекций и $p = 0,5$ для гипергликемии). В группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м² значительно чаще развивались инфекции II степени и выше ($p < 0,001$), а также наблюдалась гипергликемия ($p < 0,001$) (рис. 4). В структуре инфекций большую часть представляли

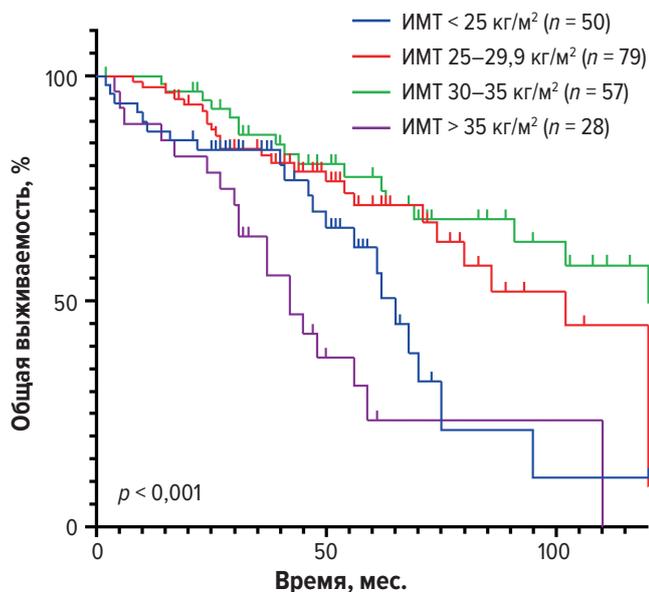


Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой в группах с различным индексом массы тела (ИМТ)

Fig. 2. Overall survival of multiple myeloma patients depending on body mass index (ИМТ)

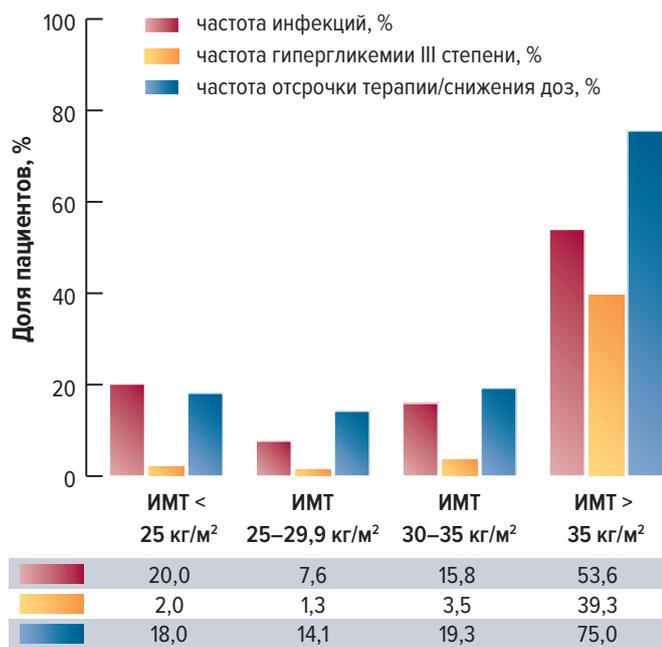


Рис. 4. Частота осложнений/модификации терапии у больных множественной миеломой в группах с различным индексом массы тела (ИМТ)

Fig. 4. The incidence of complications/therapy modifications in multiple myeloma patients depending on body mass index (ИМТ)

бактериальные (69,2 %). Вирусные инфекции составили 26,9 % всех инфекций, орофарингеальный кандидоз — 3,8 %.

Частота модификации терапии в виде увеличения интервалов между циклами или снижения доз противоопухолевых препаратов в группе пациентов с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ составила 75 %, что было значительно выше, чем у пациентов с ИМТ $\leq 35 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). В группах пациентов с нормальной, избыточной массой

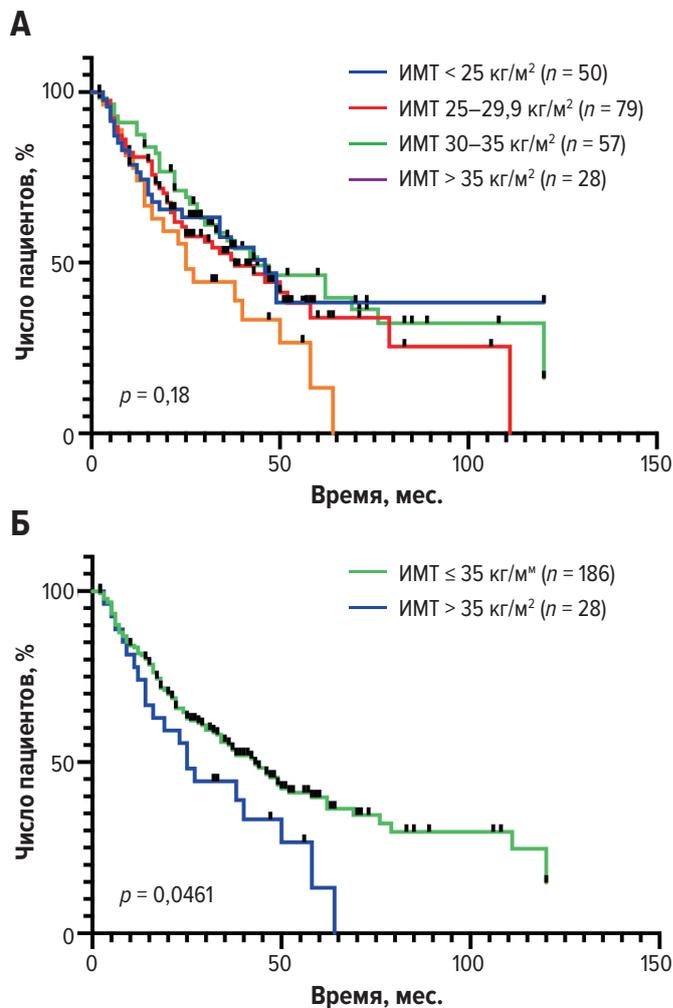


Рис. 3. Время до второй линии терапии у больных множественной миеломой в группах с (А) различным индексом массы тела (ИМТ) и (Б) наличием или отсутствием ожирения

Fig. 3. Time to next treatment in multiple myeloma patients (А) with different body mass index (ИМТ) and (Б) with or without obesity

тела и ожирением I степени этот показатель был ниже — 18,0, 14,1 и 19,3 % соответственно (см. рис. 4). Инфекционные осложнения послужили ведущей причиной отсроченного начала очередного цикла или редуции доз противоопухолевых препаратов у пациентов с морбидным ожирением.

Эффективность терапии, оцененная по доле пациентов, достигших уровня по меньшей мере очень хорошего частичного ответа (охЧО) и выше, не различалась и составила 48,0, 49,4 и 54,4 % в группах с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ и $30-35 \text{ кг/м}^2$ соответственно. В то же время в группе с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ уровень охЧО и выше достигнут лишь у 39,3 % пациентов (рис. 5).

В этой же группе почти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (7,1 vs 4,0 %) и почти в 5 раз — при избыточной массе тела (7,1 vs 1,3 %) отмечалось прогрессирование заболевания, а в структуре ответа доминировал ЧО (35,7 %). Представляется, что ведущей причиной недостаточно глубокого ответа у пациентов с морбидным ожирением было более частое снижение доз препаратов или несоблюдение интервалов между циклами ввиду токсичности либо иных осложнений.

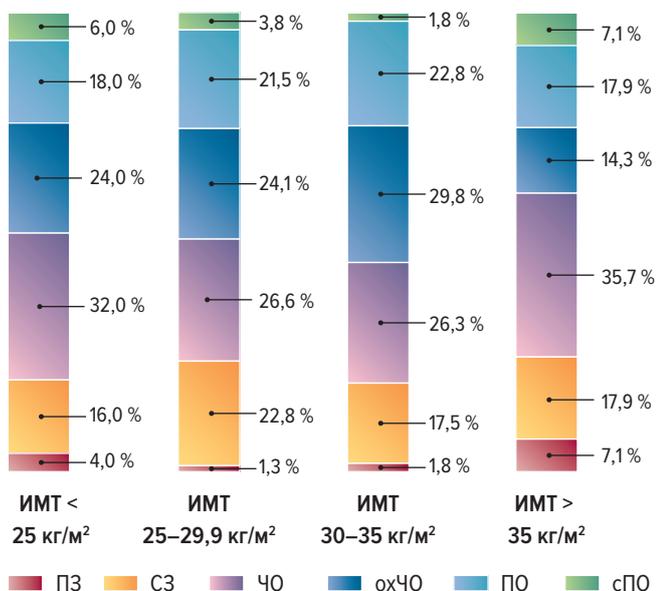


Рис. 5. Глубина ответа на первую линию терапии
ИМТ — индекс массы тела; охЧО — очень хороший частичный ответ; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; сПО — строгий полный ответ; ЧО — частичный ответ.

Fig. 5. The depth of response to first-line therapy
ИМТ — body mass index; охЧО — very good partial response; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; сПО — stringent complete response; ЧО — partial response.

ОБСУЖДЕНИЕ

Множественная миелома — 2-е по частоте онкогематологическое заболевание, характерное для пациентов старшего возраста, когда сопутствующие заболевания часто конкурируют с основной опухолевой патологией. У пожилых пациентов отмечаются различные сопутствующие заболевания, в т. ч. ожирение. Будучи глобальной проблемой, ожирение является одним из модифицируемых факторов риска, связанных с развитием не только сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, но и с повышенным риском опухолевых заболеваний, в т. ч. ММ.

Проведенное нами исследование позволило выявить различия в результатах лечения больных ММ в группах с различным ИМТ в дебюте заболевания. Так, наихудшие показатели ОБ и времени до второй линии терапии отмечены в группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м². У пациентов этой группы во время лечения значительно чаще наблюдались кортикостероид-индуцированная гипергликемия (39,3 %) и бактериальные инфекции (53,6 %), которые были одной из причин модификации дозы противоопухолевых препаратов.

Известно, что ожирение вызывает нарушение регуляции иммунной системы. Это приводит к повышенной восприимчивости к различным инфекциям, в т. ч. нозокомиальным и кожным [14], что особенно важно для пациентов с ММ. Кроме того, развитию этих осложнений способствует широкое использование средних и высоких доз глюкокортикоидов, увеличивающих риск гипергликемии [15].

По данным литературы, большая частота инфекций нижних дыхательных путей при ожирении обусловлена также снижением легочных объемов, несоответствием вентиляции и перфузии, развитием синдрома обструктивного ночного апноэ [14]. В качестве дополнительного механизма развития инфекций рассматривается изменение метаболизма и распределения антимикробных препаратов у пациентов с ожирением [16]. В связи с этим Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2016 г. предложило у больных с ожирением и ММ рассчитывать дозу противоопухолевых агентов на фактическую массу тела или фактическую площадь поверхности тела [17], что не приводит к увеличению частоты непереносимой токсичности проводимой терапии. Однако в реальной клинической практике расчет дозы препарата осуществляют, как правило, на идеальную массу тела.

Обращает на себя внимание и то, что в группе пациентов с ИМТ > 35 кг/м² уровень охЧО и выше достигнут у меньшего числа больных, а прогрессирование заболевания отмечалось чаще. Причиной снижения эффективности терапии в этой группе может быть необходимость в ее более частой модификации (у 75 % больных).

Следует отметить, что пациенты с нормальной массой тела имели худшие показатели ОБ по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением I степени, сопоставимые с выживаемостью пациентов с ожирением II степени и выше. Возможное объяснение этого дано в работе T.S. Veason и соавт., в которой было показано, что ассоциированное с болезнью снижение массы тела более чем на 10 % является неблагоприятным прогностическим фактором и коррелирует с более ранней летальностью [18]. Авторы полагают, что механизм протективного свойства избыточной массы тела при ММ сходен с таковым при В-клеточных лимфомах. Снижение массы тела, обусловленное заболеванием, относится к группе В-симптомов, характеризующихся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей α .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение II степени и выше является фактором, ухудшающим результаты лечения пациентов с ММ. Данная группа пациентов чаще подвержена бактериальным инфекциям, а также развитию кортикостероид-ассоциированной гипергликемии. Эти факторы служат основанием для более частой модификации терапии, снижения дозы противоопухолевых препаратов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению эффективности лечения и потребности в раннем переходе на вторую линию терапии. Наилучшие результаты лечения отмечались в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени. Частота инфекций и гипергликемий в этих группах не отличалась от таковой у пациентов с нормальной массой тела. При этом показатели ОБ были выше, вероятно, за счет меньшего снижения массы тела на протяжении заболевания.

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: Е.С. Михайлов.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 9.03.2021).
2. Luma A, Ahmsd HA. Relationships between Obesity and Cardiovascular Diseases in Four Southern States and Colorado. *J Health Care Poor Underserved*. 2011;22(Suppl 4):61–72. doi: 10.1353/hpu.2011.0166.
3. Barnes AS. The Epidemic of Obesity and Diabetes: trends and treatments. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(2):142–4.
4. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. doi: 10.1155/2013/291546.
5. Morris EV, Edwards CM. Adipokines, adiposity, and bone marrow adipocytes: Dangerous accomplices in multiple myeloma. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9159–66. doi: 10.1002/jcp.26884.
6. Chang SH, Luo S, Thomas TS, et al. Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma:

A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109(5):djw264. doi: 10.1093/jnci/djw264.

7. Vivek R, Swaika A, Kumar S, et al. Influence of Obesity on Outcomes of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2016;17(1):e139–e140. doi: 10.1016/j.clml.2017.03.252.

8. Sonderman JS, Bethea TN, Kitahara CM, et al. Multiple Myeloma Mortality in Relation to Obesity Among African Americans. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10):djw120. doi: 10.1093/jnci/djw120.

9. Harvey RD, Kaufman JL, Heffner LT, et al. Impact of obesity on response in 751 myeloma patients receiving lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd) induction. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):8046. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8046.

10. Li Q-F, Zhang Q-K, Wei X-F, et al. Correlation of Body Mass Index, ABO Blood Group with Multiple Myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;28(4):1261–6. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.04.030.

11. Moore DC, Ringley JT, Nix D, et al. Impact of Body Mass Index on the Incidence of Bortezomib-induced Peripheral Neuropathy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2020;20(3):168–73. doi: 10.1016/j.clml.2019.08.012.

12. Nath CE, Trotman J, Nivison-Smith I, et al. Melphalan exposure and outcome in obese and non-obese adults with myeloma. A study of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(9):1862–4. doi: 10.1038/s41409-020-0832-6.

13. 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 9.03.2021).

14. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *Int J Med*. 2018;111(7):437–43. doi: 10.1093/qjmed/hcx152.

15. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2006;12(4):358–62. doi: 10.4158/EP12.4.358.

16. Huttunen R, Syrjanen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes*. 2013;37(3):333–40. doi: 10.1038/ijo.2012.62.

17. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1553–61. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9436.

18. Beason TS, Chang SH, Sanfilippo KM. Influence of body mass index on survival in veterans with multiple myeloma. *Oncologist*. 2013;18(10):1074–9. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0015.

19. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: СИМК, 2016. 512 с.

[Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: manual for physicians.) Moscow: SIMK Publ.; 2016. 512 p. (In Russ)]

