

Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики (результаты многоцентрового исследования)

Ю.А. Заболотнева^{1✉}, ulia1984mail@gmail.com, А.В. Губкин², И.Б. Лысенко³, И.А. Камаева³, А.О. Шахзадова⁴, К.Г. Гуревич¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД – Медицина»; 129128, Москва, ул. Будаевская, д. 2

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

⁴ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Множественная миелома (ММ) составляет 1% онкологических заболеваний и около 10% среди гемобластозов. Несмотря на множество современных методов терапии, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, что свидетельствует о необходимости усовершенствования ведения пациентов с данным заболеванием в условиях реальной клинической практики.

Цель. Провести анализ реальной практики лечения российских пациентов с ММ.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. В итоговый анализ включены данные 258 пациентов с кодом диагноза С90.0, С90.1, С90.2, С90.3 по МКБ-10, в возрасте ≥18 лет, проходивших лечение и наблюдение в 3 российских центрах.

Результаты. 31,7% пациентов имели костные и/или экстрамедуллярные плазмоцитомы. По Durie Salmon преобладали пациенты с III стадией (56,1%), по ISS – со II стадией (41,8%). Цитогенетические исследования проводились лишь у 5,2% пациентов. У больных чаще всего встречались заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%). Среднее число дней госпитализации – 41,9 дня за календарный год. В первой линии 90% пациентов получали лечение на основе бортезомиба, 15,8% – проходили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. 66,7% больных ответили на лечение первой линии. Во второй линии чаще всего назначались режим Rd – леналидомид с дексаметазоном (26,83%), режимы на основе бортезомиба (24,39%), режимы с включением новых агентов – даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб (17,07%). 40,82% пациентов ответили на лечение. В третьей линии преобладали режимы химиотерапии (29,73%), а также с включением новых агентов – даратумумаб, помалидомид, карфилзомиб (27,03%). 39,3% пациентов ответили на лечение.

Заключение. Оптимизация терапии больных с ММ и потребность в улучшении подходов к лечению данного заболевания остается значительной проблемой современной системы здравоохранения. Результаты ведения и лечения больных в реальной практике имеют определяющее значение для выбора наиболее эффективных методов терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, ретроспективные исследования, наблюдательные исследования, длительность госпитализаций, линии терапии, реальная клиническая практика, сопутствующие заболевания

Для цитирования: Заболотнева ЮА, Губкин АВ, Лысенко ИБ, Камаева ИА, Шахзадова АО, Гуревич КГ. Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики (результаты многоцентрового исследования). *Медицинский совет*. 2023;17(22):139–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-431>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The results of therapy of patients with multiple myeloma in real clinical practice (results of a multicenter study)

Yulia A. Zabolotneva^{1✉}, ulia1984mail@gmail.com, Andrew V. Gubkin², Irina B. Lysenko³, Inna A. Kamaeva³, Anna O. Shakhzadova⁴, Konstantin G. Gurevich¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Central Clinical Hospital "Russian Railways – Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

³ National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

⁴ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. Multiple myeloma (MM) accounts for 1% of all cancers and about 10% of all hematological malignancies. Although there are many types of current therapeutic approaches, MM still remains an incurable disease, which points to the need for improvement of the management of patients with this disease in real-world clinical settings.

Aim. To analyze the actual practice of treating Russian patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. A multicenter observational retrospective study was conducted. The final analysis included data from 268 patients with the diagnosis code C 90.0, C90.1, C 90.2, C 90.3 ICD-10, aged ≥ 18 years, treated and monitored in 3 Russian centers.

Results. 31.7% of patients had bone and/or extramedullary plasmacytomas. According to Durie Salmon, there were patients with stage III (56.1%) prevailed in ISS - with stage II (41.8%). Cytogenetic studies were performed only in 5.2% of patients. Patients most often encountered diseases of the cardiovascular system (43.3%), kidneys (14.7%), endocrine system (13.1%). The average number of days of hospitalization is about 41.9 days per calendar year. In the first line, 90% of patients received bortezomib-based regimens, 15.8% received high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. 66.7% of first-line patients responded to treatment. In the 2nd line, the most commonly prescribed regimen was Rd (lenalidomide with dexamethasone (26.83%), bortezomib-based regimens (24.39%), regimens with the inclusion of new agents (daratumumab, ixazomib, carfilzomib) (17.07%) 40.82% patients responded to treatment. Three-line regimens were dominated by chemotherapy (29.73%) and with the inclusion of new agents (daratumumab, pomalidomide, carfilzomib) (27.03%), 39.3% responded to treatment.

Conclusion. Optimization of therapy for patients with MM and the need to improve approaches to the treatment of this disease remains a significant problem in the modern healthcare system. The results of the management and treatment of patients in real practice is of decisive importance for the choice of the most effective methods of therapy.

Keywords: multiple myeloma, retrospective studies, observational studies, duration of hospitalizations, lines of therapy, real clinical practice, comorbidities

For citation: Zabolotneva YuA, Gubkin AV, Lysenko IB, Kamaeva IA, Shakhzadova AO, Gurevich KG. The results of therapy of patients with multiple myeloma in real clinical practice (results of a multicenter study). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-431>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения множественной миеломы (ММ) улучшилась в последние годы, однако ММ все еще остается неизлечимой болезнью. Терапия первой и последующей линий подбирается в зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, индивидуальной непереносимости, резистентности и/или воздействия предшествующей терапии [1, 2].

Клинические испытания позволяют оценить эффективность и безопасность терапии на определенной стадии заболевания и могут быть весьма избирательными для некоторых групп пациентов (например, путем ограничения включения только пациентов с хорошим функциональным статусом). Хотя клинические испытания дают ценную информацию о конкретных терапевтических схемах, имеется ограниченная информация о факторах, определяющих результаты лечения пациентов в реальных условиях [1–3].

Имеющиеся данные реальной практики свидетельствуют о том, что большинство пациентов с диагнозом ММ получают терапию первой линии (64–95%). Число пациентов, получающих каждую последующую линию, уменьшается: по оценкам ряда авторов, 32–61% и 14–38% пациентов с диагнозом ММ получают терапию второй и третьей линии соответственно [3–5]. Глубина ответа на терапию, время до прогрессирования и продолжительность лечения также уменьшаются с каждым разом, в то время как случаи токсичности увеличиваются [3].

Вместе с тем имеющиеся данные литературы показывают, что эффективная терапия при ММ должна быть назначена как можно раньше [4, 5]. Поэтому все большее значение приобретают специальные методы диагностики – прогностические исследования [6]. При этом в современной онкологии ведущая роль отводится цитогенетическим исследованиям [7]. Цитогенетические изменения опухолевых клеток являются наиболее важными

факторами, определяющими течение ММ [8]. Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных. При выборе терапии первой линии важно помнить, что ММ наиболее чувствительна к проводимой терапии в ранних линиях в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих рефрактерность [7]. Однако в РФ анализ результатов реальной клинической практики терапии пациентов с ММ не проводился, в т.ч. не исследовалась эффективность использования цитогенетических методов при выборе лечения.

Цель – провести анализ результатов многоцентровой терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилось ретроспективное неинтервенционное (наблюдательное) исследование, в котором не предоставлялись какие-либо лекарственные препараты. Пациенты получали лечение согласно действующим стандартам оказания медицинской помощи в соответствующих центрах.

Во время участия в этом исследовании пациенты также могли быть включены в другие исследования.

Проводился ретроспективный анализ историй болезней больных, электронных баз данных, содержащих информацию о них. Собирались информация о характеристиках пациента, диагнозе, специфических лабораторных показателях, проводимом лечении, результатах терапии, сроках госпитализации.

Настоящее исследование проводилось с соблюдением современных этических требований, предъявляемых к научным исследованиям реальной клинической практики. Проведение исследования было утверждено Межвузовским комитетом по этике МГМСУ (протоколы № 02-20 от 20.02.2020, 12-20 от 19.11.2020).

В исследование включались пациенты с кодом диагноза C90.0, C90.1, C90.2, C90.3 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в возрасте 18 лет и старше. Отсутствовали ограничения по количеству линий предшествующей терапии основного заболевания.

Критериями исключения явились отсутствие системной терапии множественной миеломы, участие в исследованиях, которые запрещают участие в других исследованиях.

Все пациенты должны были иметь документально подтвержденную информацию о месяце и годе лечения, поставленном диагнозе, стадии, включая оценку по системе стадирования Durie – Salmon и Международной системе стадирования (ISS), предыдущую проводимую терапию ММ, результаты терапии.

Линия терапии определялась как один или несколько циклов запланированной программы лечения. Она могла состоять из одного или нескольких запланированных циклов монотерапии или комбинированной терапии, а также в последовательном лечении, которое проводилось в плановом порядке. Например, плановый подход к лечению индукционным режимом перед аутологичной трансплантацией.

Терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток и последующей поддерживающей терапией считалась одной линией терапии. Новая линия терапии начиналась, когда запланированный курс терапии изменялся, чтобы включить другие лекарственные препараты (отдельно или в комбинации) из-за прогрессирования заболевания, рецидива или развития токсичности. Новая линия терапии также начиналась, когда запланированный период наблюдения за терапией прерывался из-за необходимости назначения дополнительной схемы лечения.

Информацию о пациентах с ММ собирали в трех российских центрах:

- Онкологический центр сети «РЖД–Медицина», расположенный на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД–Медицина» (г. Москва),
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) (г. Ростов-на-Дону),
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Клиники подобраны таким образом, чтобы охарактеризовать популяцию пациентов, проходящих наблюдение и терапию в центрах различного уровня подчинения.

Включались больные, которые проходили лечение и за которыми велось наблюдение в период 2017–2022 гг., диагноз пациентам был установлен в течение 2007–2022 гг.

Данные, собранные во время исследования, включали оценку демографических характеристик пациентов и характеристик заболевания, включая наличие сопутствующей патологии, стадию заболевания по Durie – Salmon, ISS и цитогенетический риск. Также собиралась подробная информация о назначенных схемах, включая наличие у пациентов ответа на лечение, сроках госпитализации в течение одного календарного года.

Значения входящих данных сформированы на основании анализа историй болезней больных, электронных баз данных согласно Клиническим рекомендациям по множественной миеломе (2022) [9]. Составлен перечень 16 параметров для дальнейшего анализа. В созданном регистре (базе данных) пациентов были представлены:

1. Данные объективного осмотра и опроса пациентов (возраст и пол пациента, диагноз, наличие экстрамедуллярных плазмочитом).
2. Лабораторные диагностические показатели больных (тип миеломы по результатам иммунофиксации, число плазматических клеток, G-белок, цитогенетические поломки (при наличии), β -2 микроглобулин).
3. Описание терапии первой, второй и третьей линии и ответ на лечение каждой из линий.
4. Наличие сопутствующей патологии.
5. Количество дней госпитализации по поводу основного заболевания за один календарный год.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Microsoft Excel. Основополагающими являлись методы описательной статистики. Анализ качественных данных включал подсчет абсолютных и относительных частот (долей).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлены результаты анализа исходных характеристик пациентов и заболевания на момент включения в исследование.

В анализ были включены 117 мужчин, 141 женщина, средний возраст 61 (34–91) год. Средняя длительность диагноза – 2,96 года, 31,7% пациентов имели костные и/или экстрамедуллярные плазмочитомы. По результатам иммунофиксации преобладали пациенты с миеломой каппа (63,8%). По результатам стадирования по Durie – Salmon преобладали пациенты с III стадией (56,1%), наиболее тяжелой. По классификации ISS преобладали пациенты со II стадией (41,8%). Среднее число плазматических клеток на момент включения пациентов в исследование составило 23,6% ($n = 135$), содержание G белка – 29,1 г/л. Среди включенных в анализ пациентов цитогенетические исследования проводились лишь у 5,2% пациентов, причем цитогенетические перестройки высокого риска определены у 21,4%. Чаще всего в исследуемой популяции всех трех центров встречались заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%).

Среднее число дней госпитализации для пациентов, которые были включены в анализ, составило 41,9 дня за календарный год (*табл. 2*).

Среди режимов, которые пациенты получали в первой линии, у 90% пациентов лечение было на основе бортезомиба (VCD, Vd, PAD), 15,8% – проходили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ ауто-ТГСК). Незначительное число пациентов (менее 1%) получали режимы включением новых агентов (иксазомиб, даратумумаб). 5,42% – химиотерапию (M2, MP, CP). Среди

- **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов
 ● **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Параметры	Значения
Число пациентов (абс.)	258
Муж. / жен. (абс.)	117 / 141
Возраст, годы (мин–макс)	61 (34–91)
Наличие костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом, %	31,7
Длительность диагноза, годы	2,96 (0–20)
Тип миеломы по результатам иммунофиксации	
Доступные данные (n)	224
Kappa, %	63,84
Lambda, %	31,25
Несекретирующая, %	4,02
Стадия по Salmon – Durie	
Доступные данные (n)	239
I, %	5,86
II, %	38,1
III, %	56,1
ISS	
Доступные данные (n)	110
I, %	31,8
II, %	41,8
III, %	26,4
Плазматические клетки (%)	
Доступные данные (n)	135
Значение, % (мин–макс)	23,6 (0,2–89,2)
G белок	
Доступные данные (n)	85
Значение	29,1 (1,08–157,8)
Цитогенетика	
Определена (абс.)	14
Высокий риск, %	21,4
Нормальный риск, %	78,6
Не определялась (абс.)	254
Сопутствующие заболевания	
Доступные данные (n)	245
со стороны сердечно-сосудистой системы, %	43,3
со стороны пищеварительной системы, %	11,8
со стороны нервной системы, %	9,4
со стороны эндокринной системы, %	13,1
нарушения со стороны функции почек, %	14,7
нарушения со стороны опорно-двигательной системы, %	6,94
Другое, %	1,22

- **Таблица 2.** Терапия пациентов с множественной миеломой, включенных в анализ
 ● **Table 2.** Treatment of patients with multiple myeloma included in the analysis

Параметры	Значения
Терапия первой линии, доступные данные	n = 240
ВДХТ ауто-ТГСК, %	15,8
Режимы на основе бортезомиба, %	74,2
Режимы химиотерапии, %	5,42
Другие, %	0,83
Не указан режим, %	3,75
Результаты терапии первой линии	n = 132
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	66,67
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	33,33
Терапия второй линии	n = 82
ВДХТ ауто-ТГСК, %	4,88
Режимы на основе бортезомиба, %	24,39
Режим VRd, %	9,76
Режим Rd, %	26,83
Режимы с включением новых агентов (даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб), %	17,07
Изменение режимов химиотерапии, %	8,54
Результаты терапии второй линии	n = 49
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	40,82
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	59,18
Терапия третьей линии	n = 37
Режимы на основе бортезомиба, %	18,92
Режим Rd, %	21,62
Режимы на основе новых агентов, %	27,03
Изменение режимов химиотерапии, %	29,73
Другое, %	2,7
Результаты терапии третьей линии	n = 28
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	39,3
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	61,7
Общее число дней госпитализации (среднее, мин–макс)	41,9 (2–289)

больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение в первой линии (n = 132), 66,7% ответили на лечение (частичный ответ и более).

У пациентов во второй линии чаще всего назначались режим Rd – леналидомид с дексаметазоном (26,83%), режимы на основе бортезомиба (24,39%), VRd (9,76%), режимы с включением новых агентов – даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб (17,07%). Среди больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение

во второй линии ($n = 49$), 40,82% ответили на лечение (частичный ответ и более).

В третьей линии чаще всего назначались режимы химиотерапии (29,73%), режимы с включением новых агентов (даратумумаб, помалидомид, карфилзомиб) (27,03%), леналидомид с дексаметазоном (21,62%). Среди больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение в третьей линии ($n = 28$) – 39,3% ответили на лечение (частичный ответ и более).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная в нашем исследовании практика назначения режимов терапии в первой и последующей линиях соответствует текущим клиническим рекомендациям [9]. В первой линии предпочтение отдается режимам на основе бортезомиба, во второй – на основе леналидомида, в третьей (при развитии двойной рефрактерности) – режимы с новыми агентами (даратумумаб, карфилзомиб, помалидомид).

Для пациентов с ММ очень важна оптимально подобранная терапия при развитии первого и последующего рецидивов. По сравнению с последующими рецидивами заболевание при первом рецидиве более чувствительно к лечению в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих лекарственную устойчивость. Обнаружено, что общая частота ответов и продолжительность ответа постепенно снижаются с каждым последующим рецидивом [10–12]. Таким образом, часть пациентов не доживают до третьей и последующих линий терапии ММ, что подтверждает принципиальную важность раннего использования наиболее эффективных методов лечения для достижения глубоких и длительных ответов.

В литературе имеются сведения о том, что препараты нового поколения преодолевают неблагоприятное прогностическое значение $t(14;16)$, $t(4;14)$ и $del17p13/TP53$ [13, 14]. Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток считают наиболее важными факторами, определяющими течение ММ. Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных [13]. Однако, как показало наше исследование, в РФ до сих пор не получило широкого распространения тестирование всех пациентов с ММ, которым назначается терапия первой линии – на наличие цитогенетических перестроек, определяющих высокий риск (меньшую выживаемость у больных). Именно наличие таких мутаций должно предусматривать назначение уже в ранних линиях режимов с включением препаратов, способных преодолевать неблагоприятный прогноз.

Для пациентов с ММ каждая последующая линия терапии (ПЛТ) связана с более низким значением частоты ответа, более короткой продолжительностью лечения и интервалами без лечения, а также повышенным уровнем токсичности и частоты встречаемости сопутствующих заболеваний [13]. В нашем исследовании описаны схемы лечения, чаще всего назначаемые в реальной практике среди пациентов с ММ. По нашим данным, чаще всего

ВДХТ ауто-ТГСК назначалась в первой линии терапии (15,8%), лишь небольшому числу пациентов (4,88%) – во второй. По данным авторов [15], среди пациентов, не получавших ауто-ТГСК (без трансплантации; $n = 22\ 062$), 12 557 (57%) получили только одну линию терапии и 9505 (43%) получили более одной линии. Среди 2763 пациентов, получавших ауто-ТГСК, 2184 получили более одной линии, а 579 (21%) получили только одну (т. е. ауто-ТГСК была последним лечением). Чаще всего пациенты, не являющиеся кандидатами на трансплантацию, получали режимы: бортезомиб / дексаметазон и бортезомиб / леналидомид / дексаметазон [15].

Полученные в исследовании [15] высокие показатели схода пациентов с каждой последующей линией терапии подчеркивают необходимость использования наиболее оптимального лечения ММ как можно раньше. Наиболее эффективные схемы необходимо назначать заранее, а не резервировать их для последующих линий, т. к. может уменьшиться клиническая польза.

Следует отметить, что, хотя данные клинических испытаний необходимы для демонстрации эффективности и безопасности лечения, пациенты, включенные в эти исследования часто не отражают реальную популяцию, и, следовательно, результаты могут различаться в реальной практике. Например, данные двух основных клинических исследований фазы III, которые привели к одобрению леналидомида и выявили значительное улучшение ОВ при комбинации леналидомида и дексаметазона по сравнению с плацебо плюс дексаметазон для пациентов, получивших одну предыдущую терапию (медиана ОВ составила 38,0 и 31,6 мес. соответственно; $p = 0,045$). Эта продолжительность общей выживаемости была почти на 20 мес. больше, чем что наблюдалась у пациентов, получавших схемы на основе леналидомида в исследовании реальной клинической практики [16]. Такая разница может быть связана с различиями в исходных характеристиках больных. Например, средний возраст пациентов в реальной клинической практике составлял 67–68 лет по сравнению с 63 годами в исследованиях III фазы леналидомида. Другие причины наблюдаемых различий в исходах между клиническими испытаниями и реальной практикой, вероятно, включают более позднюю диагностику и раннее прекращение лечения в реальных условиях. Кроме того, могут отличаться критерии оценки ответа.

Клинико-экономическое значение госпитализации пациентов с ММ активно изучается в различных странах. Так, в американском исследовании определяли число госпитализаций у пациентов с ММ с 2002 (до применения новых методов лечения) до 2014 г. (во время применения инновационных методов лечения, связанных с внедрением новых агентов в клиническую практику). Для этого использовалась общенациональная база данных стационарных пациентов (NIS). Всего было выявлено 1 157 994 госпитализаций. Число госпитализаций увеличилось с 76 414 в 2002 г. до 99 505 в 2014 г. (увеличение на 23,2%, $p < 0,0001$), особенно в возрастной группе от 65 до 75 лет. У мужчин наблюдался более высокий прирост числа госпитализаций по сравнению с женщинами. Госпитальная летальность

снизилась с 7,9% в 2002 г. до 5,3% в 2014 г. ($p < 0,0001$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре осталась неизменной и составила 7,5 дня, но средняя стоимость госпитализации увеличилась с 11 898 долларов США в 2002 г. до 17 606 долларов США в 2014 г. (увеличение на 32%, $p < 0,0001$). Авторы делают вывод о том, что общая внутрибольничная смертность снизилась, но количество госпитализаций и средняя стоимость увеличились. Хотя распространенность ММ увеличилась более чем в 2 раза с 2002 по 2014 г., уровень госпитализации увеличился лишь на 23,2%. Это наблюдаемое несоответствие, вероятно, связано с лучшим контролем заболевания, достигнутым с помощью новых методов лечения, улучшением возможностей амбулаторного лечения и лучшей поддерживающей терапией [17].

С нашей точки зрения, на стоимость лечения пациентов с ММ может влиять наличие сопутствующих заболеваний. В трех российских центрах в качестве коморбидного фона преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%). Это соответствует данным литературы [17], где как наиболее частые сопутствующие заболевания при ММ установлены: артериальная гипертензия (51,2%), нарушения водно-солевого баланса (35,3%), анемия (34,5%) и почечная недостаточность (25,6%). В другом исследовании [18] авторы отмечают, что сопутствующие заболевания представляют серьезную проблему в лечении пациентов с ММ. У большинства пациентов (57,5%) были выявлены сопутствующие заболевания при диагностике миеломы, и частота этих состояний увеличилась во время последующего наблюдения. В частности, инфекционные эпизоды выявлены в 14,5% случаев при постановке диагноза и увеличивались до 50,9% во время последующего пребывания в стационаре. Почечная недостаточность была у 14,5% пациентов при постановке диагноза, и в общей сложности у 32,9% пациентов возникло это осложнение в какой-то момент во время

наблюдения, а 8% пациентов потребовался диализ [18]. Таким образом, госпитализация пациентов с миеломой прежде всего может отражать влияние сопутствующих заболеваний на течение ММ, требующих тщательного мониторинга и коррекции. С учетом того, что основная группа больных с ММ – это пациенты пожилого возраста, регулярное наблюдение за сопутствующей патологией позволит снизить число дней госпитализации, тем самым уменьшить нагрузку на систему здравоохранения.

К сожалению, данные анализа представленной объединенной базы пациентов трех ведущих онкологических центров РФ могут быть неполными. Например, важная прогностическая информация оценки риска у некоторых пациентов отсутствовала, особенно данные о категории риска ISS и цитогенетики. Тем не менее для многих пациентов были доступны другие характеристики (возраст, длительность заболевания, стадирование по Durie – Salmon, сопутствующие заболевания). Настоящее исследование является первым анализом данной реальной практики трех ведущих онкологических центров. Представлена важная информация о характеристиках пациентов, заболевания, лечении российских пациентов с симптоматической ММ, которая позволяет оценивать текущие подходы к терапии в реальной практике, влияние особенностей заболевания и пациента на исходы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на наличие ряда новых агентов и включение их в терапию пациентов, ММ остается значительным бременем для здравоохранения. Оптимизация терапии больных с ММ и потребность в улучшении подходов к лечению данного заболевания сохраняются высокими.

Поступила / Received 02.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2023
Принята в печать / Accepted 29.09.2023



Список литературы / References

- Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228–1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(4):52–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.
- Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252–264. <https://doi.org/10.1111/bjh.14213>.
- MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, Chen C. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(4):941–949. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1361035>.
- Antunes L, Rocha-Gonçalves F, Chacim S, Lefèvre C, Pereira M, Pereira S et al. Real-world treatment patterns, resource use and cost burden of multiple myeloma in Portugal. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(4):e13026. <https://doi.org/10.1111/ecc.13026>.
- Ivanova TI, Klabukov ID, Krikunova LI, Poluektova MV, Sychenkova NI, Khorokhorina VA et al. Prognostic Value of Serum Transferrin Analysis in Patients with Ovarian Cancer and Cancer-Related Functional Iron Deficiency: A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med*. 2022;11(24):7377. <https://doi.org/10.3390/jcm11247377>.
- Zolotovskaya MA, Sorokin MI, Petrov IV, Poddubskaya EV, Moiseev AA, Sekacheva MI et al. Disparity between Inter-Patient Molecular Heterogeneity and Repertoires of Target Drugs Used for Different Types of Cancer in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1580. <https://doi.org/10.3390/ijms21051580>.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–2962. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200>.
- Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Соловьев МВ, Рехтина ИГ, Семочкин СВ, Османов ЕА и др. Множественная миелома: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/mnozhestvennaya-mieloma.pdf>.
- Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e401–e419. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.018>.
- Moehler TM, Merz M, Kellermann L, Goldschmidt H, Knauf W. Diagnostic and therapeutic approaches to multiple myeloma patients: 'Real-world' data from representative multicentre treatment surveys in Germany between 2008 and 2011. *Oncol Lett*. 2016;12(6):5043–5051. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5375>.
- Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J et al. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(6):e219–e240. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.003>.
- Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, Yee AJ, Raje N, Davies FE. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:291–309. https://doi.org/10.1200/EDBK_320105.

14. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, Sexton R, Lipe B, Hita SF et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e45–e54. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30354-9).
15. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1087. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07503-y>.
16. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J et al. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(6):e219–e240. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.003>.
17. Vakiti A, Patel B, Jonnalagadda A, Moustafa MA, Stingo F, Mewawalla P, Shenoy AG. Trends of Hospitalization for Multiple Myeloma Patients – Insights from the National Inpatient Sample Database. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):e20015. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e20015.
18. Dumontet C, Couray-Targe S, Teisseire M, Karlin L, Maucourt-Boulch D. Real life management of patients hospitalized with multiple myeloma in France. *PLoS ONE.* 2018;13(5):e0196596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196596>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова
 Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич
 Написание текста – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова
 Сбор и обработка материала – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич
 Обзор литературы – Ю.А. Заболотнева
 Перевод на английский язык – Ю.А. Заболотнева
 Анализ материала – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова
 Статистическая обработка – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич
 Редактирование – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова
 Утверждение окончательного варианта статьи – К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova
 Study concept and design – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich
 Text development – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova
 Collection and processing of material – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich
 Literature review – Yulia A. Zabolotneva
 Translation into English – Yulia A. Zabolotneva
 Material analysis – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova
 Statistical processing – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich
 Editing – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova
 Approval of the final version of the article – Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Информация об авторах:

Заболотнева Юлия Александровна, аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>; ulia1984mail@gmail.com
Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru
Губкин Андрей Владимирович, к.м.н., главный гематолог Центральной дирекции здравоохранения, Центральная клиническая больница «РЖД – Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>
Лысенко Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>; iralyss@rambler.ru
Камаева Инна Анатольевна, врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>; inkamaeva@yandex.ru
Шахзадова Анна Олеговна, научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0517-3790>; ann4761@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Zabolotneva, Postgraduate Student of the UNESCO Chair “Healthy lifestyle is the key to successful development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>; ulia1984mail@gmail.com
Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the UNESCO Chair “Healthy Lifestyle is the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru
Andrew V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Chief Hematologist of the Central Directorate Public Health, Central Clinical Hospital “Russian Railways – Medicine”; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>
Irina B. Lysenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>; iralyss@rambler.ru
Inna A. Kamaeva, Oncologist, Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>; inkamaeva@yandex.ru
Anna O. Shakhzadova, Researcher of the Russian Center for Information Technologies and Epidemiological Research, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0517-3790>; ann4761@yandex.ru