

Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики

Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев, А.Б. Логинова, К.В. Хальзов, Т.И. Поспелова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

Контакты: Наталия Валерьевна Скворцова nata_sk78@mail.ru

Введение. Рост числа пациентов с множественной миеломой (ММ) обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) в целях персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных.

Цель исследования – модификация индекса коморбидности ММ (МСИ) путем добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, и определение информативности новой шкалы – модифицированного индекса коморбидности ММ (М-МСИ) – для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. в исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ (134 мужчины и 235 женщин), госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет. Оценивали прогностическое значение сопутствующих заболеваний и отдельных прогностических факторов в отношении показателей общей выживаемости больных.

Результаты. Многофакторный анализ Кокса показал, что наиболее значимыми предикторами снижения общей выживаемости больных ММ являются нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-EPI)), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, хроническая обструктивная болезнь легких со средней (объем форсированного выдоха за 1 с < 80 %, но ≥ 50 %) и тяжелой (объем форсированного выдоха за 1 с < 50 %, но ≥ 30 %) степенями тяжести бронхиальной обструкции и соотношение свободных легких цепей $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 . Данные факторы были объединены во взвешенную 5-балльную шкалу М-МСИ. Сравнительный анализ выживаемости в зависимости от значения М-МСИ позволил распределить пациентов с ММ на группы высокого (М-МСИ 3–4 балла) и стандартного (М-МСИ 0–2 балла) риска с достоверно различающимися показателями общей выживаемости (медиана общей выживаемости составила 15,5 мес в группе высокого риска и 60 мес в группе стандартного риска; $\chi^2 = 58$; $p < 0,016$) и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ.

Заключение. По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип МСИ. В группе высокого риска медиана общей выживаемости согласно М-МСИ составила 15,5 мес, согласно МСИ – 20 мес; в группе стандартного риска – 60 и 50 мес соответственно ($\chi^2 = 58$ (М-МСИ) против $\chi^2 = 42$ (МСИ); $p < 0,001$). Преимуществами М-МСИ также являются его более точная оценка физического состояния пациентов с ММ и простая клиническая применимость.

Ключевые слова: множественная миелома, коморбидность, индекс коморбидности, МСИ, М-МСИ, общая выживаемость, персонализированная терапия

Для цитирования: Скворцова Н.В., Ковынев И.Б., Логинова А.Б. и др. Прогностическое значение модифицированного индекса коморбидности множественной миеломы в условиях реальной клинической практики. Онкогематология 2020;15(3):51–62.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-51-62



Prognostic value of the modified multiple myeloma comorbidity index in real clinical practice

N. V. Skvortsova, I. B. Kovynev, A. B. Loginova, K. V. Halzov, T. I. Pospelova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, 630091 Novosibirsk, Russia

Background. An increase in the number of patients with multiple myeloma (MM) necessitates the creation of reliable tools for assessing their somatic status (comorbidity) in order to personalize the optimal treatment regimen that helps to minimize its toxicity, improves survival and patients quality of life.

The objective of this study was to modify the MM comorbidity index (MCI) by adding an additional variable reflecting the biological properties of the tumor, and to determine the informativeness of the new scale – a modified MM comorbidity index (M-MCI), to predict the outcome and select personalized therapy in patients with MM in real clinical practice.

Materials and methods. From January 2012 to December 2017 the study included 369 patients with newly diagnosed MM (134 men and 235 women) who were hospitalized in the hematology department of the City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk. The median age of the patients was 67 (32–82) years. The prognostic value of concomitant diseases and individual prognostic factors in relation to the overall survival of patients with MM was evaluated.

Results. Cox multivariate analysis showed that the most significant predictors of reduced overall survival of patients with MM are impaired renal function (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m² (according to the CKD-EPI formula), general condition according to the Karnowski scale ≤ 70 %, chronic obstructive pulmonary disease with moderate (50 % \leq forced expiratory volume in 1 second <80 %) and severe (30 % \leq forced expiratory volume in 1 second <50 %) severity of bronchial obstruction and the ratio κ/λ free light chains <0.04 or >65 . These factors were combined into a weighted 5-point scale M-MCI. A comparative analysis of survival depending on the value of the M-MCI allowed us to distribute patients with MM into groups of high (M-MCI 3–4 points) and standard (M-MCI 0–2 points) risk with significantly different indicators of overall survival (median overall survival amounted to 15.5 months in the high and 60 months in the standard risk group; $\chi^2 = 58$, $p < 0.016$) and confirm the prognostic value of M-MCI in relation to the outcome of MM.

Conclusion. In terms of its prognostic significance in predicting an adverse outcome, the proposed M-MCI scale is superior to its prototype – the MCI. The median overall survival in the high-risk group according to the M-MCI was 15.5 months compared to 20 months according to the MCI; the median overall survival in the group the standard risk was 60 and 50 months, respectively ($\chi^2 = 58$ (M-MCI) versus $\chi^2 = 42$ (MCI); $p < 0.001$). The advantages of M-MCI are also its more accurate assessment of the physical condition of patients with MM and its simple clinical applicability.

Key words: multiple myeloma, comorbidity, comorbidity index, MCI, M-MCI, overall survival, personalized therapy

For citation: Skvortsova N.V., Kovynev I.B., Loginova A.B. et al. Prognostic value of the modified multiple myeloma comorbidity index in real clinical practice. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):51–62. (In Russ.).

Введение

Множественная миелома (ММ) – неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди [1]. За последнее десятилетие общая выживаемость (ОВ) у пациентов с ММ значительно увеличилась в связи с улучшением понимания биологии заболевания, внедрением чувствительных методов обследования, ведущих к более ранней диагностике, доступностью современных комбинаций лекарственных препаратов и возможностью проведения поддерживающей терапии [2–4]. Однако достигнутый прогресс в показателях выживаемости преимущественно наблюдается у относительно молодых пациентов с ММ (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45 до 57 %). Лечение пожилых больных до сих пор остается сложной задачей ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам химиотерапии на фоне наличия сопутствующей патологии и общей ослабленности, что приводит к снижению переносимости терапии и сокращению доз лекарственных препаратов, ухудшая результаты лечения и прогноз [5–6]. Увеличение доли пожилых пациентов в общей популяции больных ММ, которое наблюдается в последние годы, обуславливает необходимость создания надежных инструментов оценки их соматического статуса (коморбидности) в целях персонализированного выбора оптимального режима терапии, способствующего минимизации ее токсичности, увеличению выживаемости и улучшению качества жизни больных [7–11].

До настоящего времени основными системами, применяемыми для прогнозирования и выбора терапевтической тактики у пациентов с ММ, являлись классификация Durie–Salmon, которая была заменена на международную систему стадирования и ее пересмотренный вариант (ISS и rISS), а также шкалы, оценивающие общее физическое состояние больного, такие как шкала Карновского и ECOG, которые не включают сопутствующие заболевания для оценки

групп риска [12–14]. Появление новых лекарственных препаратов в последние 10–15 лет привело к нивелированию значения отдельных факторов, входящих в данные прогностические системы, которые были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии, в связи с чем их значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров является чрезвычайно актуальным [15].

В последние годы все больше внимания уделяется прогностической роли сывороточных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов κ и λ при ММ. По данным ряда исследователей, уровень секреции СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и измененное соотношение СЛЦ κ/λ коррелируют с параметрами, отражающими объем опухолевой массы (высокие уровни креатинина, β_2 -микроглобулина, М-градиента, инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и III стадия по шкале ISS), а также считаются независимыми предикторами снижения ОВ наряду с β_2 -микроглобулином и стадиями по шкале ISS как у пациентов, лечившихся традиционными химиопрепаратами, так и у получавших новые лекарственные агенты, что является основанием для рассмотрения СЛЦ в качестве перспективных прогностических маркеров [16–20].

В работах последних лет также показано, что оценка коморбидности улучшает прогностические возможности известных шкал в предсказании неблагоприятного исхода ММ, что послужило основанием для Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG), Европейского общества по изучению миеломы (EMN) и других международных научных организаций (IFM, HOVON, DSMM, GMMG) рекомендовать включение оценки физического состояния и сопутствующих заболеваний в прогностические модели для принятия терапевтических решений у больных ММ [2, 14]. Известно, что наиболее оптимальными и объективными инструментами оценки коморбидности являются индексы коморбидности, которые определяют значимость

и вес отдельных сопутствующих заболеваний в соответствии с их влиянием на ключевые события (смертность, выживаемость, токсичность и эффективность терапии) [10]. Однако следует отметить, что многие наиболее часто применяемые в исследованиях индексы коморбидности, такие как кумулятивный индекс коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [21], гериатрическая версия кумулятивного индекса коморбидности (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G) [22], индекс коморбидности трансплантации костного мозга (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, HCT-CI) [23], индекс коморбидности Каплана–Финштейна (Kaplan–Feinstein Index, KFI) [24], комплексная гериатрическая оценка (Complex Geriatric Assessment, CGA), индекс коморбидности М. Чарльсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) [25], слишком трудоемки, избыточны и не являются специфичными для ММ. С другой стороны, специфичные для ММ индекс коморбидности ММ (Myeloma Comorbidity Index, MCI), пересмотренный индекс коморбидности ММ (Revised Myeloma Comorbidity Index, R-MCI) и индекс коморбидности Международной рабочей группы по изучению миеломы с гериатрической оценкой (International Myeloma Working Group Geriatric assessment score, GA IMWG) недостаточно валидированы и апробированы преимущественно в одноцентровых клинических исследованиях со строгими критериями включения, которые исключают попадание в исследуемую когорту наиболее ослабленных пациентов (Frail), что затрудняет их применение и обуславливает актуальность оценки их достоверности в условиях реальной клинической практики [26, 27].

Поскольку прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга, а также факторов, связанных с организмом больного, поиск надежных и универсальных прогностических шкал, необходимых для принятия терапевтических решений, которые бы учитывали коморбидность наряду с биологическими характеристиками опухоли, до сих пор является актуальной проблемой [28, 29].

Необходимость создания инструмента персонализированной стратификации пациентов с ММ на группы риска с включением коморбидности и молекулярно-биологических параметров опухоли, позволяющего предсказать продолжительность жизни и выбрать оптимальную, адаптированную к риску стратегию терапии, явилась основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – на основе добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли, модифицировать MCI и определить информативность модифицированного индекса коморбидности ММ (M-MCI) для предсказания исхода и выбора персонализированной терапии у больных ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1. Протокол исследования соответствовал требованиям этического комитета учреждения и разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В проспективное одноцентровое когортное исследование были включены 369 пациентов с впервые диагностированной ММ, госпитализированных в отделение гематологии Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска в период с января 2012 г. по декабрь 2017 г. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев IMWG (2014) [30]. Стадию ММ определяли согласно классификациям Durie–Salmon и ISS [12, 13]. Медиана срока наблюдения за больными составила 52,2 (4–72) мес. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ все пациенты, включенные в исследование, получили от 4 до 10 стандартных курсов химиотерапии 1-й линии на основе бортезомиба: в составе стандартных протоколов PAD (бортезомиб в дозе 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) или подкожно (п/к) в 1, 4, 8, 11-й дни, доксорубин 9 мг/м² в/в в 1–4-й дни и дексаметазон 40 мг в/в в 1–4-й и в 8–11-й дни 1-го цикла, со 2-го цикла только в 1–4-й дни), VD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни каждого 21-дневного цикла) или VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у молодых пациентов (<65 лет) и в составе комбинации VMP (1–4-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28 и 32-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни; 5–9-й циклы включали бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 22 и 29-й дни, мелфалан 9 мг/м² и преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–4-й дни) и VCD (бортезомиб 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни, дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, циклофосфамид 500 мг в/в в 1, 8 и 15-й дни цикла) у пожилых пациентов (>65 лет) [31]. Пациентов с ММ, получивших в качестве этапа терапии 1-й линии высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, в данное

исследование не включали в связи с малочисленным составом группы (менее 10 % всех больных с ММ).

Всем пациентам на момент первичной диагностики ММ выполняли обязательный комплекс обследований, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Также всем пациентам на этапе первичной диагностики опухолевого процесса проводили исследование уровней СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и рассчитывали их соотношение в целях оценки прогностической значимости данных показателей для больных ММ. Анализ уровней СЛЦ выполняли с помощью иммунотурбидиметрического метода (freelight-тест) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3,3–19,4 мг/л, для СЛЦ-λ – 5,71–26,3 мг/л, для соотношения СЛЦ κ/λ – 0,26–1,65. Сыворотку крови для исследования СЛЦ забирали до начала специфической противоопухолевой терапии. В ранее опубликованных нами результатах исследований отрицательное прогностическое значение в отношении ОВ больных ММ показали пороговые значения соотношения СЛЦ κ/λ <0,04 или >65 и уровни СЛЦ-κ ≥702 мг/л и СЛЦ-λ ≥493,2 мг/л, которые были включены в многофакторный регрессионный анализ данного исследования в целях подтверждения их отрицательного прогностического значения и рассмотрения этих показателей в качестве возможных дополнительных переменных для модификации МСИ [32].

Для оценки степени соматической отягощенности больных рассчитывали МСИ (далее – прототип) [26], который был выбран как специфичный в связи с тем, что он включает 3 показателя: почечную недостаточность, определяемую расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula)), общее состояние по шкале Карновского ≤70 %, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) со средней (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) <80 %, но ≥50 %) и тяжелой (30 % ≤ ОФВ₁ < 50 %) степенями тяжести бронхиальной обструкции. Данные показатели доказали свое значение в прогнозировании выживаемости без прогрессирования и ОВ у пациентов с ММ в рамках клинических исследований [26, 33].

При расчете МСИ каждая из его переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска МСИ. Таким образом, сумма баллов МСИ варьирует в диапазоне от 0 до 3. Значение МСИ 0 баллов соответствует низкому, 1 балл – среднему, 2–3 балла – высокому уровню коморбидности. Расчет МСИ осуществляли на этапе первичной диагностики ММ, до начала химиотерапии. В оценке участвовали сопутствующие заболевания, выявленные в течение 3–5 лет до постановки диагноза ММ. Информацию о сопутствующих

заболеваниях получали путем ретроспективного анализа амбулаторных карт, историй болезни и выписок из первичной медицинской документации, а также проспективно на основании результатов лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в период постановки диагноза ММ. При необходимости уточнения диагноза сопутствующего заболевания и его степени тяжести выполнялся осмотр профильного специалиста, по рекомендациям которого осуществлялись обследование, наблюдение и лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Общее состояние расценивали как нормальное при значениях по шкале Карновского >70 % и по шкале ECOG 0 баллов; с умеренными нарушениями или как плохое – при значениях ≤70 % и ≥2 баллов соответственно. Подсчет СКФ осуществляли по формуле СКД-ЕРІ [34]. Для оценки состояния бронхолегочной системы по показаниям (у пациентов с наличием сопутствующего диагноза ХОБЛ) проводили исследование ОФВ₁ методом спирометрии в целях определения степени тяжести бронхиальной обструкции по классификации GOLD (2017). Показатель ОФВ₁ ≥80 % расценивали как легкую, 50 % ≤ ОФВ₁ <80 % – как среднюю, 30 % ≤ ОФВ₁ <50 % – как тяжелую степень бронхиальной обструкции.

Для оценки прогностической значимости дополнительных факторов, потенциально подходящих для модификации МСИ, в регрессионном анализе Кокса определяли влияние показателей, входящих в состав МСИ (поражение функции почек, оцениваемое по СКФ (по формуле СКД-ЕРІ), общее состояние по шкале Карновского и степень тяжести ХОБЛ), а также других факторов неблагоприятного прогноза ММ (возраст, пол, соматический статус по шкале ECOG, стадия по шкале ISS, уровень СЛЦ иммуноглобулинов и их соотношение, процентное содержание плазматических клеток в костном мозге, сывороточные уровни креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кальция, альбумина, β₂-микроглобулина, наличие экстрамедуллярных мягкотканых плазмочитом, уровень гемоглобина) на ОВ исследуемых пациентов с ММ.

По результатам регрессионного анализа определены независимые прогностические факторы снижения ОВ больных ММ. Факторы с наибольшим значением отношения шансов (ОШ) в регрессионном анализе Кокса были отобраны для разработки модифицированного МСИ (М-МСИ). Каждому из отобранных независимых прогностических факторов был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза соответствовало 1 баллу, его отсутствие – 0 баллов.

Далее выполняли сравнительную оценку значения МСИ и разработанного М-МСИ в предсказании ОВ больных ММ. Для оценки прогностической значимости согласно среднему баллу МСИ и М-МСИ пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного

(стандартный риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогноза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и SPSS Statistics 16.0. Соответствие данных нормальному распределению вычисляли методом Колмогорова–Смирнова. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения, использовали непараметрические критерии. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлена как абсолютные и относительные величины (n (%)). Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли метод Пирсона (χ^2) или точный двусторонний критерий Фишера. Критерием статистической достоверности считали уровень $p < 0,05$. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $Cut-off = \max(Se + Sp)$. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность–специфичность (AUC), величина которой в идеальной модели равна 1. ОВ рассчитывали по методу Каплана–Майера, определяемую как промежуток времени от даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение), с графическим построением кривых выживаемости. Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывали с помощью *log-rank*-теста, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ прогностической значимости отдельных клинических признаков проводили в отношении показателей ОВ с применением метода регрессии Кокса с расчетом ОШ и 95 % доверительного интервала (ДИ). Компоненты со значением $p < 0,05$ в однофакторном анализе были включены в последующий многофакторный анализ.

Результаты

Проанализированы данные 369 больных (134 мужчины и 235 женщин) с впервые диагностированной ММ. Характеристика пациентов, включенных в исследование (возраст, пол, тип миеломы, стадия по ISS и Durie–Salmon, уровни β_2 -микроглобулина, креатинина, кальция, альбумина, ЛДГ, гемоглобина, плазмочлесточной инфильтрации костного мозга, наличие мягкотканной плазмцитомы, проводимая терапия), приведена в табл. 1.

Медиана возраста больных составила 67 (32–82) лет, преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (71,4 %). У большинства больных диагностированы IIIA и IIIB стадии ММ согласно классификации Durie–Salmon и II и III стадии по классификации ISS. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировали миелому IgG, а также вариант ММ Бенс-Джонса с изолированной секрецией СЛЦ

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

Table 1. Characterization of patients with multiple myeloma included in the study ($n = 369$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст, годы: Age, years:	
молодой, 32–44 young, 32–44	18 (4,9)
средний, 45–59 average, 45–59	89 (24,1)
пожилой, 60–74 advanced, 60–74	183 (49,6)
старческий, старше 75 senile, over 75	79 (21,4)
Пол: Gender:	
женский female	235 (63,7)
мужской male	134 (36,3)
Иммунологический вариант множественной миеломы (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации): Immunological variant of multiple myeloma (according to capillary electrophoresis and immunofixation):	
IgG	239 (64,8)
IgA	51 (13,8)
Бенс-Джонса: Bence Jones:	
с секрецией СЛЦ- κ with secretion of FLC- κ	41 (11,1)
с секрецией СЛЦ- λ with secretion of FLC- λ	16 (4,3)
без секреции no secretion	22 (5,9)
Стадия по классификации Durie–Salmon: Stage by Durie–Salmon:	
IA	7 (1,9)
IIA	107 (29,0)
IIIA	158 (42,8)
IIIB	97 (26,3)
Стадия по классификации ISS: Stage by ISS:	
I	125 (33,9)
II	117 (31,7)
III	127 (34,4)
Группа соматического статуса по шкале ECOG: Somatic status group on the ECOG scale:	
0–1	103 (27,9)
2	223 (60,4)
3	43 (11,7)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	135 (36,6)
\leq 70	234 (63,4)
Уровень креатинина >176 мкмоль/л Creatinine >176 μ mol/L	79 (21,4)
Уровень гемоглобина <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	156 (42,3)

Окончание табл. 1

End of the table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Уровень кальция >2,7 ммоль/л Calcium >2.7 mmol/L	95 (25,8)
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л β2 microglobulin >3.5 mg/L	150 (40,7)
Уровень альбумина <35 г/л Albumin <35 g/L	112 (30,4)
Уровень лактатдегидрогеназы >450 Ед/л Lactate dehydrogenase >450 U/L	110 (29,8)
Мягкотканная плазмочитома Soft tissue plasmacytoma	124 (33,6)
Плазматические клетки >60 % Plasma cells >60 %	121 (32,8)
Стандартная терапия 1-й линии на основе бортезомиба: Standard 1 st line therapy based on bortezomib:	
VCD	125 (33,9)
PAD	89 (24,1)
VD	36 (9,8)
VMP	109 (29,5)
MP	10 (2,7)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; VCD – бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид; PAD – бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VD – бортезомиб, дексаметазон; VMP – бортезомиб, мелфалан, преднизолон; MP – мелфалан, преднизолон.

Note. FLC – free light chains; VCD – bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide; PAD – bortezomib, doxorubicin, dexamethasone; VD – bortezomib, dexamethasone; VMP – bortezomib, melphalan, prednisolone; MP – melphalan, prednisone.

иммуноглобулинов. Преобладали пациенты с соматическим статусом по шкале ECOG ≥ 2 и плохим состоянием по шкале Карновского ≤ 70 %. Среди факторов неблагоприятного прогноза у более трети больных определялись признаки почечной недостаточности, анемия, высокий уровень β2-микроглобулина, снижение уровня альбумина, гиперкальциемия, увеличение уровня ЛДГ, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга >60 % и наличие мягкотканной плазмочитомы (см. табл. 1).

При оценке достоверности, практической и прогностической значимости МСИ у пациентов с ММ в реальной клинической практике показано, что использование данной шкалы на этапе первичной диагностики опухолевого процесса позволяет зарегистрировать высокую частоту сопутствующей патологии (85,9 %.) У большинства больных отмечался хотя бы 1 неблагоприятный прогностический фактор, входящий в МСИ. Преобладали пациенты с низким уровнем работоспособности по шкале Карновского ≤ 70 % (63,2 % больных) и повреждением функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ) (24,2 % пациентов) (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных множественной миеломой в соответствии с индексом коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI) (n = 369)

Table 2. The prevalence of concomitant diseases in patients with multiple myeloma in accordance with the myeloma comorbidity index (MCI) (n = 369)

Показатель Characteristic	n (%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² :	
≥30	280 (75,8)
<30	89 (24,2)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:	
>70	136 (36,8)
≤70	233 (63,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease:	
нет/легкая степень тяжести no/mild severity	342 (92,7)
средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	27 (7,3)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula). Легкая степень тяжести бронхиальной обструкции при объеме форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) ≥ 80 %; средняя степень при $50 \leq \text{ОФВ}_1 < 80$ %; тяжелая степень при $30 \leq \text{ОФВ}_1 < 50$ %.

Note. Here and in the tables 3, 4: GFR – glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula). Mild severity of bronchial obstruction – forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ≥ 80 %; moderate severity of bronchial obstruction – $50 \leq \text{FEV}_1 < 80$ %; severe of bronchial obstruction – $30 \leq \text{FEV}_1 < 50$ %.

Медиана значения МСИ в изучаемой группе больных составила 1,5 (0–3) балла. Преобладали пациенты со значением МСИ 1 и 2 балла, что соответствует среднему и высокому уровню коморбидности согласно данной шкале, в то время как значение МСИ, равное 3 баллам, отмечено только у 12,7 % пациентов. Отсутствие коморбидности согласно МСИ зарегистрировано у 14,1 % больных (рис. 1).

Для дальнейшей оценки прогностической значимости МСИ в отношении предсказания ОВ согласно среднему баллу данной шкалы (1,5 балла в целом по группе) пациенты были распределены в группы благоприятного (стандартный риск) и неблагоприятного (высокий риск) прогноза. В группу стандартного риска отнесены пациенты со значением МСИ 0–1 балл (n = 275), в группу высокого риска – пациенты со значением МСИ 2–3 балла (n = 94).

Сравнительный анализ ОВ в зависимости от групп риска МСИ позволил распределить пациентов на группы с достоверно различающимися показателями ОВ, что указывает на его прогностическое значение в предсказании исхода ММ (медиана ОВ составила 20 мес для группы высокого риска и 50 мес для группы стандартного риска ($\chi^2 = 42$, p < 0,042) (рис. 2).

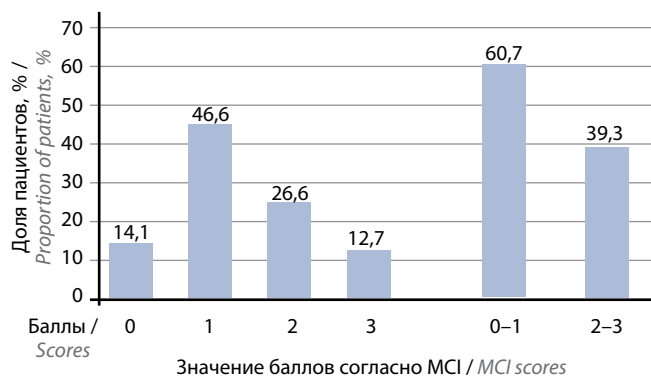


Рис. 1. Значение баллов индекса коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI) у пациентов с множественной миеломой в целом по группе: 0–1 балла по MCI – группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit); 2–3 балла по MCI – группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail)

Fig. 1. Myeloma comorbidity index (MCI) scores in the whole group of patients with multiple myeloma: 0–1 points according to MCI – group of favorable prognosis (standard risk/Fit); 2–3 points according to MCI – group of unfavorable prognosis (high risk/Frail)

При оценке прогностической значимости факторов, потенциально подходящих для модификации MCI, в многофакторном регрессионном анализе Кокса было показано, что среди всех изучаемых показателей наиболее значимыми предикторами снижения ОВ больных ММ согласно величине ОШ оказались: нарушение функции почек со снижением СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-ЕРІ), общее состояние

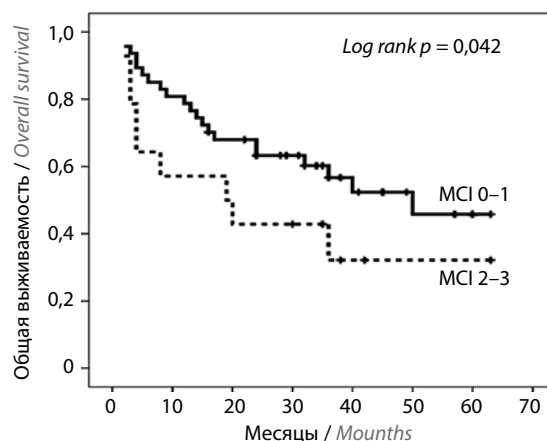


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп согласно индексу коморбидности миеломы (myeloma comorbidity index, MCI). MCI 0–1 – группа стандартного риска по MCI; MCI 2–3 – группа высокого риска по MCI

Fig. 2. Overall survival of patients with multiple myeloma depending on the risk groups by myeloma comorbidity index (MCI). MCI 0–1 – standard risk group by MCI; MCI 2–3 – high risk group by MCI

по шкале Карновского ≤70 %, ХОБЛ со средней и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65. Результаты окончательной многовариантной модели с прогностическими факторами, выбранными для включения в разрабатываемый индекс коморбидности ММ в зависимости от их вклада в снижение ОВ больных ММ, представлены в табл. 3. Далее каждому из отобранных независимых

Таблица 3. Регрессионный анализ предикторов общей выживаемости больных множественной миеломой (n = 369)

Table 3. Regression analysis of overall survival predictors in patients with multiple myeloma (n = 369)

Фактор Factor	n (%)	Многофакторный анализ Multivariate analysis			Балл Score
		ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI	p	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² :					
≥30	300 (75,8)	1,86	1,76–1,94	<0,072	0
<30	69 (24,2)	2,10	1,96–2,24	<0,002	1
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %:					
>70	135 (36,8)	1,95	1,84–2,14	<0,058	0
≤70	234 (63,2)	2,26	2,16–2,47	<0,001	1
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease:					
нет/легкая степень тяжести no/mild severity	342 (92,7)	2,12	1,93–2,44	<0,063	0
средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	27 (7,3)	2,25	2,12–2,34	<0,002	1
Соотношение СЛЦ κ/λ: The ratio FLC κ/λ:					
0,04–65	269 (72,9)	2,76	2,42–3,12	<0,056	0
<0,04 или >65 <0,04 or >65	100 (27,1)	3,85	3,54–4,14	<0,001	1
Максимально Maximum					0–4

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СЛЦ – свободные легкие цепи.
Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; FLC – free light chains.

Таблица 4. Распространенность сопутствующей патологии в соответствии с модифицированным индексом коморбидности миеломы (М-МСИ) у пациентов с множественной миеломой ($n = 369$)

Table 4. Prevalence of comorbidity according to the modified myeloma comorbidity index (M-MCI) in patients with multiple myeloma ($n = 369$)

Показатель Characteristic	n (%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² : GFR, ml/min/1.73 m ² : ≥30 <30	280 (75,8) 89 (24,2)
Соматический статус по шкале Карновского, %: Somatic status on the Karnowski scale, %: >70 ≤70	136 (36,8) 233 (63,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких: Chronic obstructive pulmonary disease: нет/легкая степень тяжести no/mild severity средняя/тяжелая степень тяжести moderate/severe	342 (92,7) 27 (7,3)
Соотношение СЛЦ κ/λ: The ratio FLC κ/λ: 0,04–65 <0,04 или >65 <0,04 or >65	269 (72,9) 100 (27,1)

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи.
Note. FLC – free light chains.

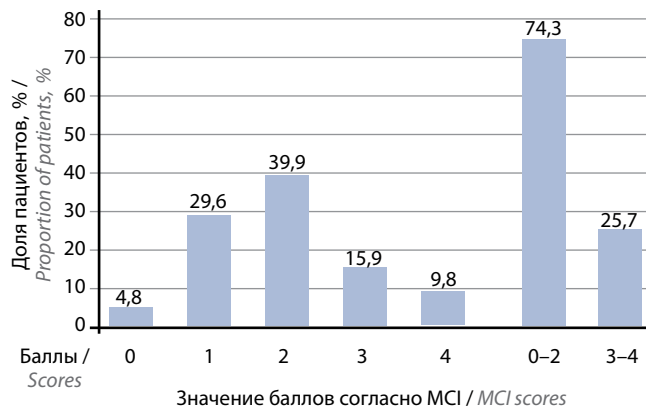


Рис. 3. Значение баллов модифицированного индекса коморбидности миеломы (М-МСИ) у пациентов с множественной миеломой в целом по группе: 0–2 балла по М-МСИ – группа благоприятного прогноза (стандартный риск/Fit); 3–4 балла по М-МСИ – группа неблагоприятного прогноза (высокий риск/Frail)

Fig. 3. Modified myeloma comorbidity index (M-MCI) scores in the whole group of patients with multiple myeloma: 0–2 points according to M-MCI – group of favorable prognosis (standard risk/Fit); 3–4 points according to M-MCI – group of unfavorable prognosis (high risk/Frail)

прогностических факторов с учетом их равнозначного веса, соответствующего величине ОШ, был присвоен вес, равный 1 баллу. Таким образом, наличие каждого неблагоприятного фактора прогноза соответствовало 1 баллу, его отсутствие – 0 баллов. В результате объе-

динения этих 4 параметров получилась 5-балльная шкала, названная нами модифицированный индекс коморбидности ММ (М-МСИ) (см. табл. 3).

Распространенность прогностических факторов, входящих в состав М-МСИ, у исследуемых пациентов с ММ указана в табл. 4.

При оценке соматической отягощенности исследуемых больных ММ с использованием М-МСИ показано достоверное увеличение частоты встречаемости коморбидности по сравнению с таковой при использовании МСИ (95,2 % против 85,9 % больных соответственно; $\chi^2 = 26$; $p < 0,034$). Медиана значения М-МСИ у больных ММ в целом по группе составила 2,5 (0–4) балла. Следует отметить, что добавление дополнительной переменной (соотношение СЛЦ κ/λ <0,04 или >65) к показателям МСИ привело к увеличению доли больных ММ со значением М-МСИ 2 и 3 балла и уменьшению доли пациентов со значением М-МСИ 0 и 1 балл по сравнению с прототипом (значение М-МСИ 2 балла зарегистрировано у 39,3 % против 26,6 % пациентов при расчете МСИ; М-МСИ 3 балла – у 15,9 % против 12,7 %; М-МСИ 0 баллов – у 4,8 % против 14,1 %; М-МСИ 1 балл – у 29,6 % против 46,6 % соответственно) (см. рис. 1, 3).

По аналогии с МСИ для дальнейшей оценки прогностической значимости М-МСИ в отношении предсказания ОВ согласно среднему баллу данной шкалы (2,5 балла в целом по группе) пациенты с ММ были распределены в группы благоприятного прогноза (стандартный риск) со значением М-МСИ 0–2 балла ($n = 308$) и неблагоприятного (высокий риск) прогноза со значением М-МСИ 3–4 балла ($n = 61$) (см. рис. 3). Обращал на себя внимание тот факт, что при разделении больных ММ на группы риска с использованием М-МСИ число пациентов, отнесенных к группе высокого риска, было достоверно меньше, чем при разделении на группы риска согласно МСИ (25,7 % при использовании М-МСИ против 39,9 % при использовании МСИ; $\chi^2 = 32$; $p < 0,05$). Это говорит о более строгих критериях отбора пациентов с неблагоприятным прогнозом в модели М-МСИ по сравнению с прототипом и, вероятнее всего, связано с увеличением доли пациентов со значением М-МСИ 2 балла, которое при использовании в качестве разделительного значения 2,5 балла обусловило увеличение доли больных, попавших в группу стандартного риска.

Сравнительный анализ ОВ в зависимости от групп риска М-МСИ позволил более значимо, по сравнению с МСИ, распределить пациентов с ММ на группы с достоверно различающимися показателями ОВ и подтвердить прогностическое значение М-МСИ в отношении исхода ММ (медиана ОВ для группы высокого риска М-МСИ составила 15,5 мес, для группы стандартного риска – 60 мес; $\chi^2 = 58$; $p < 0,016$) (рис. 4).

В целях дополнительного подтверждения прогностического значения предлагаемой шкалы М-МСИ выполнено построение ROC-кривой, позволяющей найти величину с оптимальным соотношением

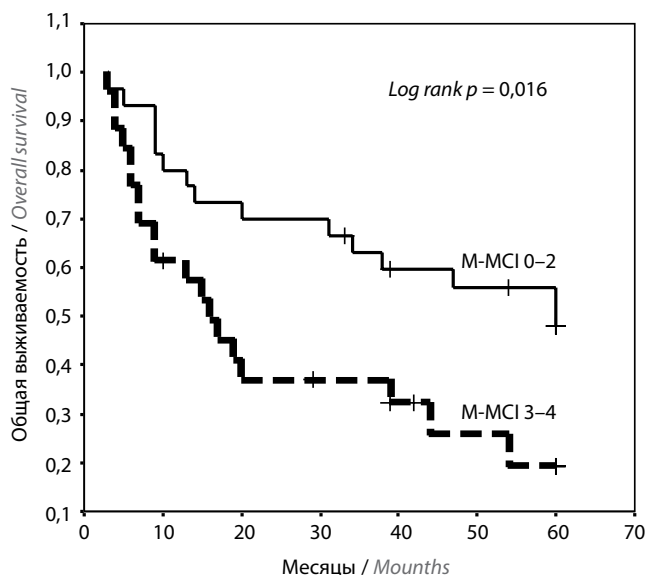


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от групп риска модифицированного индекса коморбидности миеломы (M-MCI). M-MCI 0–2 – группа стандартного риска по M-MCI; M-MCI 3–4 – группа высокого риска по M-MCI
Fig. 4. Overall survival of patients with multiple myeloma depending on the risk groups by modified myeloma comorbidity index (M-MCI). M-MCI 0–2 – standard risk group by M-MCI, M-MCI 3–4 – high risk group by M-MCI

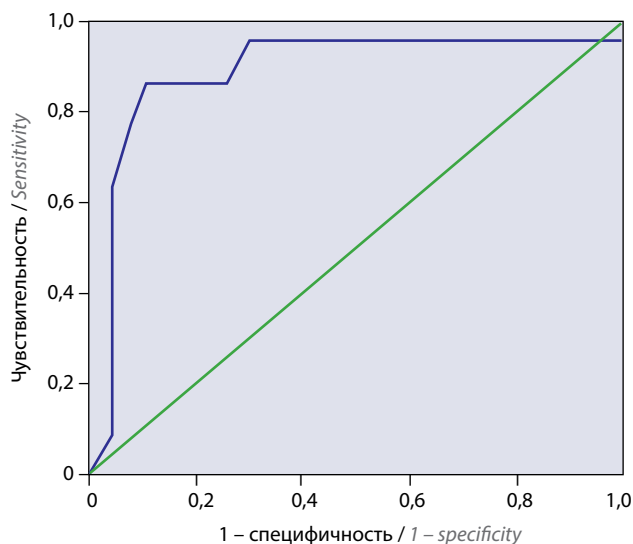


Рис. 5. ROC-кривая для модифицированного индекса коморбидности миеломы (M-MCI) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (площадь под кривой 0,888; 95 % доверительный интервал 0,843–0,936; $p < 0,001$)
Fig. 5. ROC curve for the modified myeloma comorbidity index (M-MCI) in relation to the adverse outcome of multiple myeloma (area under ROC curve 0.888; 95 % confidence interval 0.843–0.936; $p < 0.001$)

чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования изучаемого события (в случае нашего исследования – наступление неблагоприятного исхода ММ). Достоверность прогностической шкалы оценивали по расчету AUC, величина которой в идеальной модели равна 1.

Результаты ROC-анализа, отображенные на рис. 5, свидетельствуют о высокой прогностической значи-

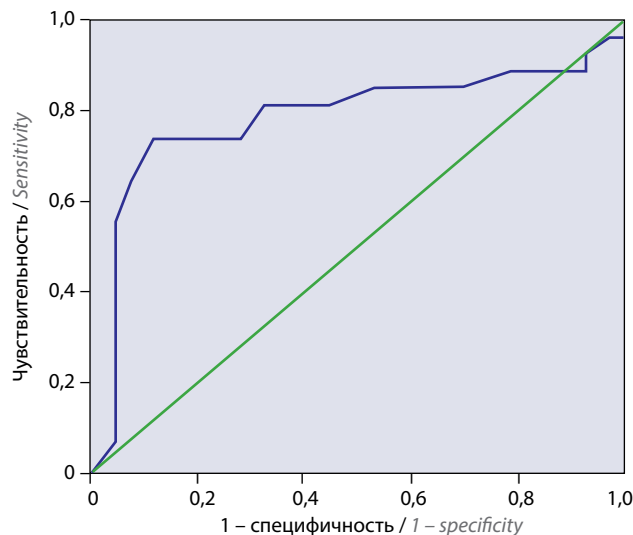


Рис. 6. ROC-кривая для индекса коморбидности миеломы (MCI) в отношении неблагоприятного исхода множественной миеломы (площадь под кривой 0,686; 95 % доверительный интервал 0,571–0,721; $p < 0,001$)
Fig. 6. ROC curve for the myeloma comorbidity index (MCI) in relation to the adverse outcome of multiple myeloma (area under ROC curve 0.686; 95 % confidence interval 0.571–0.721; $p < 0.001$)

мости анализируемой шкалы M-MCI, так как построенная кривая не пересекает диагональ абсолютно неинформативного теста и AUC составляет 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936; $p < 0,001$).

Для сравнения прогностической значимости предлагаемой шкалы M-MCI и прототипа проводили построение ROC-кривой для MCI и сравнивали показатели AUC обеих шкал. Полученные результаты продемонстрировали, что предлагаемая новая прогностическая модель превосходит по точности шкалу MCI: AUC для MCI составила 0,686 (95 % ДИ 0,571–0,721; $p < 0,001$), для M-MCI – 0,888 (95 % ДИ 0,843–0,936; $p < 0,001$), различия были достоверны ($p < 0,005$) (рис. 6).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что предлагаемая новая прогностическая шкала M-MCI по своей прогностической значимости в предсказании исхода ММ превосходит прототип ($\chi^2 = 58$ (M-MCI) против $\chi^2 = 42$ (MCI); $p < 0,001$) и может быть использована у пациентов с ММ на этапе первичной диагностики заболевания для их распределения в группы благоприятного и неблагоприятного прогноза выживаемости в целях индивидуализации лечения.

Обсуждение

В целях увеличения прогностической значимости в отношении предсказания исхода ММ нами была проведена модификация MCI с помощью добавления дополнительной переменной, отражающей биологические свойства опухоли – соотношения СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65 , прогностическая значимость которой была доказана в нашем исследовании и исследованиях других авторов.

Метод создания предлагаемой нами прогностической шкалы М-МСИ основывался на выборе независимых прогностических факторов неблагоприятного исхода с последующим присвоением каждому из них определенного веса согласно значениям ОШ, полученным в регрессионном анализе Кокса. В результате проведенного анализа в предлагаемую модель вошли 4 фактора неблагоприятного прогноза с практически равнозначными значениями ОШ, которым был присвоен одинаковый вес, равный 1 баллу (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-ЕРІ), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 %, ХОБЛ со средней и тяжелой степенями бронхиальной обструкции, а также соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65).

Шкала М-МСИ предполагает выделение 2 групп риска, достоверно различающихся по показателям ОВ. Группу высокого риска (медиана ОВ 15,5 мес) составляют пациенты, у которых есть 3 и более показателя М-МСИ (≥ 3 балла), у этой категории больных оправдано снижение интенсивности терапии или редукция доз, используемых в курсах химиотерапии препаратов, во избежание излишней токсичности. Группу стандартного риска (медиана ОВ 60 мес) составляют пациенты с числом баллов от 0 до 2, им показана стандартная терапия по программам, соответствующим возрастной группе.

По своей прогностической значимости в предсказании неблагоприятного исхода предлагаемая шкала М-МСИ превосходит свой прототип (в группе высокого риска согласно М-МСИ медиана ОВ составила 15,5 мес по сравнению с 20 мес согласно МСИ; в группе стандартного риска медиана ОВ составила 60 и 50 мес соответственно; $\chi^2 = 58$ (М-МСИ) против $\chi^2 = 42$ (МСИ); $p < 0,001$). Полученные результаты указывают на то, что предлагаемая шкала М-МСИ более точно распределяет пациентов в группу высокого риска по сравнению с МСИ, что позволяет проводить более точную оценку физического состояния пациентов и может помочь с выбором оптимального лечения для улучшения его переносимости и снижения токсичности.

Достоинством представленной прогностической шкалы является простота определения предлагаемых прогностических факторов. Так, 2 из 4 маркеров

шкалы М-МСИ (СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле СКД-ЕРІ), соотношение СЛЦ $\kappa/\lambda < 0,04$ или > 65) являются количественными, относительно недорогими и определяются в сыворотке крови в клинической лаборатории у всех пациентов с впервые диагностированной ММ в реальной клинической практике. Оценка 2 других показателей также не вызывает сложностей в реальной клинической практике: шкала Карновского доступна в онлайн-режиме в виде интерактивного приложения и проста в интерпретации; исследование ОФВ₁ для определения степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ доступно в рамках проведения обычной спирометрии. Кроме этого, информацию о наличии и тяжести сопутствующих заболеваний, а именно ХОБЛ, можно найти в медицинской документации пациента. Для расчета наиболее информативного в настоящее время пересмотренного индекса коморбидности ММ (R-МСИ) помимо определения СКФ, общего состояния по шкале Карновского, степени тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ необходимо исследование инструментальной активности повседневной жизни (IADL) и цитогенетических аномалий, которое трудоемко, дорого и мало доступно большинству российских пациентов.

Предлагаемая прогностическая шкала создана на основе данных, полученных от российских пациентов, на независимой группе больных в реальной клинической практике, что усиливает ее практическую значимость, в то время как ее прототипы были апробированы и валидированы в основном на когортах пациентов из клинических исследований в зарубежных клиниках.

Заключение

Модифицированный индекс коморбидности ММ (М-МСИ), оценивающий риск неблагоприятного исхода ММ на этапе первичной диагностики заболевания, в зависимости от соматического статуса пациента и биологических характеристик болезни позволяет повысить достоверность предсказываемого события, что будет способствовать оптимальному распределению пациентов на терапевтические группы в целях повышения эффективности терапии и выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Plummer C., Driessen C., Szabo Z. et al. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019;9(3):26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y.
2. Engelhardt M., Terpos E., Kleber M. et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(2):232–42. DOI: 10.3324/haematol.2013.099358.
3. Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014;25(1):91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
4. Ludwig H., Sonneveld P., Davies F. et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist* 2014;19(8):829–44. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0042.
5. Palumbo A., Bringhen S., Ludwig H. et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011;118(17):4519–29. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358812.
6. Bringhen S., Mateos M.V., Zweegman S. et al. Age and organ damage correlate with

- poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 2013;98(6):980–7.
DOI: 10.3324/haematol.2012.075051.
7. Bila J., Jelicic J., Djurasinovic V. et al. Prognostic effect of comorbidity indices in elderly patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(7):416–9.
DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.004.
 8. Orec B., Okutan H., Albayrak M. et al. Comparative evaluation of common comorbidity scores and Freiburger comorbidity index as prognostic variables in a real life multiple myeloma population. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32(4):424–30.
DOI: 10.1007/s12288-015-0618-y.
 9. Zhong Y.P., Zhang Y.Z., Liao A.J. et al. Geriatric assessment to predict survival and risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a multicenter study in China. *Chin Med J* 2017;130(2):130–4.
DOI: 10.4103/0366-6999.197977.
 10. Williams G.R., Mackenzie A., Magnuson A. et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016;7(4):249–57.
DOI: 10.1016/j.jgo.2015.12.002.
 11. Mohammadi M., Cao Y., Glimelius I. et al. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer* 2015;15:850.
DOI: 10.1186/s12885-015-1857-x.
 12. Greipp P.R., Miguel J.S., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20.
DOI: 10.1200/jco.2005.04.242.
 13. Duri B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–54.
DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
 14. Ruiz M., Reske T., Cefalu C., Estrada J. Management of elderly and frail elderly cancer patients: the importance of comprehensive geriatrics assessment and the need for guidelines. *Am J Med Sci* 2013;346(1):66–9.
DOI: 10.1097/maj.0b013e31826d59aa.
 15. Garcia de Veas Silva J.L., Guitarte C. Bermudo, Valladares P. Menéndez et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS One* 2016;11(11):0166841.
DOI: 10.1371/journal.pone.0166841.
 16. Iwama K.I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2013;90(2):134–41.
DOI: 10.1111/ejh.12050.
 17. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4529–35.
DOI: 10.1200/JCO.2013.49.0086.
 18. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur J Haematol* 2016;96(2):119–27.
DOI: 10.1111/ejh.12556.
 19. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627–33.
DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1967.
 20. Alhaj Moustafa M., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia* 2015;29(10):2033–8.
DOI: 10.1038/leu.2015.118.
 21. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16(5):622–6.
DOI: 10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x.
 22. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). Pittsburgh, Pennsylvania, 1991. Available at: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf.
 23. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
DOI: 10.1182/blood-2005-05-2004.
 24. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27(7–8):387–404.
DOI: 10.1016/0021-9681(74)90017-4.
 25. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83.
DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 26. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M. et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J* 2011;1(9):35.
DOI: 10.1038/bcj.2011.34.
 27. Engelhardt M., Dold S.M., Ihorst G. et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 2016;101(9):1110–9.
DOI: 10.3324/haematol.2016.148189.
 28. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20.
DOI: 10.1182/blood-2007-10-116129.
 29. Mey U.J., Leitner C., Driessen C. et al. Improved survival of older patients with multiple myeloma in the era of novel agents. *Hematol Oncol* 2016;34:217–23.
DOI: 10.1002/hon.2205.
 30. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538–48.
DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
 31. 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. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2016;61(1 Suppl 2):1–24. (In Russ.)].
 32. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. и др. Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике. *Сибирский медицинский журнал* 2020;(2):4–19. [Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V. et al. The prognostic value of serum free light chains of immunoglobulins in multiple myeloma in real clinical practice. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal* 2020;(2):4–19. (In Russ.)].
 33. Kleber M., Ihorst G., Gross B. et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(5):541–51. DOI: 10.1016/j.clml.2013.03.013.
 34. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid S.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–12.
DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

Вклад авторов

Н.В. Скворцова: разработка дизайна и концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;

И.Б. Ковынев, К.В. Хальзов: окончательное одобрение рукописи;

А.Б. Логинова: обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;

Т.И. Поспелова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.V. Skvortsova: concept and design development, data collection and processing, article writing, data analysis and interpretation, review of publications on the article topic, final approval of the article;

I.B. Kovynev, K.V. Halzov: final approval of the article;

A.B. Loginova: review of publications on the article topic, final approval of the article;

T.I. Pospelova: concept and design development, data analysis and interpretation, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58 от 26.11.2013.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58 dated 26.11.2013.

All patients gave written informed consent to participate in the study.