

На правах рукописи

Михайлов Евгений Сергеевич

**ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

3.1.28 – гематология и переливание крови

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико- биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

Научный руководитель:

Бессмельцев Станислав Семёнович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Людмила Степановна Зубаровская – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Олег Анатольевич Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д.16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научно- исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико- биологического агентства» (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Глазанова Татьяна Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Множественная миелома (ММ) – второе по частоте онкогематологическое заболевание. Дебют ММ приходится в среднем на возраст 65-70 лет, у трети пациентов болезнь манифестирует после 75 лет [D. Alexander, 2007]. Несмотря на успехи в фармакологической и клеточной терапии данного заболевания, ММ по-прежнему остается неизлечимой болезнью, медиана общей выживаемости колеблется в диапазоне 6-10 лет, а показатель 5-летней общей выживаемости составляет порядка 50% [С.С. Бессмельцев, 2022].

Популяция больных ММ крайне гетерогенна. Пациентов отличает друг от друга возраст, клиническая картина заболевания, ведущий симптом, цитогенетическая группа риска, степень физической активности, ответ на терапию и другие факторы. Одним из наиболее значимых факторов для стратификации риска больного, определения возможностей его терапии является сопутствующая патология. ММ – болезнь преимущественно старшей возрастной группы, для которой наличие сопутствующих заболеваний ожидаемо. В крупнейшем популяционном исследовании I. Sverrisdóttir et al. было проанализировано более 13000 пациентов с ММ. В общей сложности 7404 (54,2%) пациента имели одно или более сопутствующих заболеваний в момент дебюта ММ [I. Sverrisdóttir, 2021]

Коморбидность ограничивает проведение некоторых вариантов терапии, применение различных групп препаратов, а также химиотерапевтическое лечение в полных дозах. Кроме того, сопутствующая патология сама по себе является фактором риска аддитивной летальности и увеличения частоты осложнений терапии.

В течение последних четырех десятилетий производятся попытки создания универсального метода количественной оценки коморбидности. Такие методы называются индексами коморбидности. Одним из первых был разработан индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ). Он был предложен в 1987 г. М.Е. Charlson для оценки отдаленного прогноза у полиморбидных больных. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40), в которой определенному заболеванию присуждается фиксированное число баллов. Кроме того, при расчете данного индекса за каждое десятилетие, прожитое после 40 лет, добавляется один балл. Эта шкала очень часто используется в клинической практике, ее расчет входит в критерии включения пациентов в некоторые клинические исследования. К настоящему времени разработано несколько десятков индексов коморбидности (ИК). Наиболее популярные – индекс Kaplan-Feinstein, индекс сопутствующих болезней (ICED), гериатрический индекс коморбидности (GIC), индекс TIBI (Total illness burden index), шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), система ACG (Adjusted Clinical groups), система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и другие [Ю.И. Журавлев, 2013]. Существуют и специфичные для ММ индексы коморбидности: MCI, R-MCI, GA IMWG.

В 2011 году A. Palumbo et al. в статье «Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)» предложили индивидуализировать терапию пациента с ММ на основании возраста, общесоматического статуса и сопутствующей патологии. M. Kleber et al. продемонстрировал негативное влияние на общую выживаемость патологии почек, легких и соматического статуса по Карновскому менее 70% - т.н. Freiburg Comorbidity Index [M. Kleber, 2013].

Несмотря на увеличивающееся с годами количество публикаций, посвященных проблематике коморбидности при ММ, данная тема освещена слабо. Крупнейшая работа Н.В. Скворцовой (2020) посвящена разработке прогностической шкалы с включением в модель оценку соотношения свободных легких цепей.

Учитывая отсутствие каких-либо рекомендаций по оценке кумулятивной коморбидности у пациентов с множественной миеломой, а также отсутствие утвержденных к применению прогностических шкал с включением коморбидности на территории Российской Федерации и в мире, данная проблема является актуальной и требует активного изучения, т.к. в некоторых случаях сопутствующая патология имеет более тяжелое течение и вносит больший вклад в снижение общей выживаемости (ОВ) у пациентов с впервые выявленной ММ. Разработка оптимальных индексов коморбидности позволит стандартизировать критерии включения для использования высокодозных методов терапии. Данная проблема имеет малую освещенность в мировой литературе и в Российской Федерации.

Цель исследования. На основании оценки влияния сопутствующей патологии на результаты лечения пациентов с множественной миеломой разработать прогностическую модель стратификации риска множественной миеломы для персонификации терапии в условиях реальной клинической практики.

Задачи

1. Определить частоту и структуру сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой в зависимости от возраста.
2. Определить прогностический потенциал оценки патологии отдельных органов и систем для выделения группы пациентов с множественной миеломой высокого риска неблагоприятного прогноза.
3. Установить значение существующих индексов коморбидности Чарльсон, Фрайбург, Каплан-Фейнштейн, CIRS, Сатарiano в прогнозировании выживаемости больных множественной миеломой в реальной клинической практике.
4. Установить влияние сопутствующей патологии на частоту и тяжесть инфекционных осложнений у больных с впервые выявленной множественной миеломой в период аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
5. Разработать прогностическую модель комплексной оценки сопутствующей патологии у пациентов с множественной миеломой,

стратифицирующую пациентов по группам риска с учетом сопутствующей патологии для персонализированной терапии в реальной клинической практике.

Степень разработанности темы

Количество публикаций, посвященных исследованию коморбидности при множественной миеломе, растет с каждым годом и привлекает внимание ведущих лидеров мнений в области множественной миеломы. Негативное влияние сопутствующей патологии продемонстрировано в большом количестве работ. Есть публикации, посвященные определенной сопутствующей патологии (например, хронической болезни почек), встречаются исследования интегративных методов оценки коморбидности. На основании разрабатываемых моделей предлагаются варианты персонализации терапии. Свои концепции пациент-ориентированного подхода на основе коморбидности предложены впервые А. Palumbo et al в 2011 году, когда пациенты были разделены на fit (относительно здоровый), intermediate-fit (с промежуточным состоянием здоровья) и unfit (с неудовлетворительным состоянием здоровья).

Однако единого мнения по данному вопросу по-прежнему нет. Разрабатываемые методы часто включают не только оценку коморбидности, но и болезнь-связанные факторы, такие как цитогенетика (R-MCI) или исследование свободных легких цепей (Н.В. Скворцова, 2021).

Крайне малое количество работ посвящено влиянию ожирения на результаты терапии пациентов с ММ. Данный прогностический фактор практически не встречается в разрабатываемых индексах коморбидности, несмотря на эпидемию данного заболевания. Ожирение *per se* является неблагоприятным прогностическим фактором и резко снижает качество и продолжительность жизни больных, являясь перmissive фактором развития другой патологии, такой как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и других.

Влияние сопутствующей патологии на результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в отечественной литературе практически не встречается. Не изучено влияние коморбидности на частоту и тяжесть инфекционных осложнений в период после АТГСК.

Научная новизна

Впервые показано, что сопутствующая патология напрямую влияет на частоту осложнений терапии множественной миеломы, что в свою очередь, приводит к увеличению интервалов между циклами лечения и снижению доз препаратов в структуре терапии.

Впервые проведено исследование прогностической значимости сразу 5 существующих индексов коморбидности (Фрайбург, Каплан-Фенштейн, Сатариано, Чарльсон, CIRS), что позволило выделить 2 из них – Чарльсон и Фрайбург, как наиболее валидных для стратификации риска больных ММ.

Впервые в РФ предложен алгоритм оценки инфекционного риска на этапе высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией

гемопоэтических стволовых клеток на основании оценки сопутствующей патологии, включающие ожирение 2 и более степени (более 35 кг/м²), ХОБЛ (ОФВ1 <80%), хроническую болезнь почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м²) язвенную болезнь желудка и возраст старше 70 лет.

Разработана прогностическая модель стратификации риска ММ исключительно на основании пациент-связанных факторов, включающих ожирение 2 и более степени, ХОБЛ, хроническую болезнь почек, язвенную болезнь желудка и возраст старше 70 лет.

Впервые показано, что использование алкилирующих препаратов у пациентов, имеющих 2 и более фактора риска из 5 (ожирение 2 и более степени (более 35 кг/м²), ХОБЛ (ОФВ1 <80%), хроническая болезнь почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м²), язвенная болезнь желудка и возраст старше 70 лет) приводят к значимо худшим показателям общей выживаемости и времени до второй линии терапии.

Практическая и теоретическая значимость работы

В исследовании проведена комплексная оценка патологии отдельных органов и систем и установлено влияние сопутствующей патологии на общую выживаемость и время до второй линии терапии пациентов с ММ

Доказан механизм влияния коморбидности на результаты лечения больных ММ – увеличение интервалов между циклами терапии и снижение доз препаратов

Разработана система стратификации, позволяющая выделить группу больных ММ высокого риска с худшей выживаемостью

Выделена группа сопутствующих заболеваний, в наибольшей степени влияющих на риск инфекционных осложнений в период АТГСК

Установлено, что основными показателями в прогнозировании выживаемости у пациентов с ММ являются: ожирение 2 и более степени, ХОБЛ, хроническая болезнь почек 4-5 степени, язвенная болезнь и возраст старше 70 лет.

Методология и методы исследования

При выполнении исследования использовался ретроспективный анализ медицинской документации, клинических и лабораторных данных. Объект исследования – пациенты с впервые выявленной ММ. Для каждого пациента проводился анализ степени тяжести сопутствующей патологии путем расчета индексов коморбидности. Первичной конечной точкой явилась общая выживаемость. Вторичной конечной точкой явилось время до второй линии терапии. Изучаемые явления: влияние сопутствующей патологии на общую выживаемость и время до второй линии терапии у пациентов с ММ, оценка коморбидности перед АТГСК

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сопутствующая патология приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений в период проведения индукционной терапии, а также интервалов между курсами терапии, что в свою очередь оказывает влияние на время до второй линии терапии и общую выживаемость.

2. Для стратификации групп риска пациентов с ММ целесообразно использовать индексы коморбидности Freiburg, Charlson, позволяющие определить группу пациентов высокого риска инфекционных осложнений, увеличения интервалов между курсами терапии и, как следствие, худших показателей общей выживаемости.

3. Хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ₁<80%, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м², ИМТ более 35 кг/м², возраст старше 70 лет и язвенная болезнь – факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ.

4. У пациентов, имеющих более 2 из указанных сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких с ОФВ₁<80%, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м², ИМТ более 35 кг/м², возраст старше 70 лет и язвенная болезнь) индукционная терапия без алкилирующих препаратов приводит к лучшим показателям общей выживаемости.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы обусловлена детальным анализом проблемы, необходимым объёмом проведённых исследований и адекватным статистическим анализом данных.

Диссертационная работа включает в себя анализ результатов лечения 240 больных множественной миеломой. Объем исследования, использование статистическим программ для обработки полученных данных подтверждают достоверность результатов проведенной работы.

Результаты, полученные в процессе выполнения работы, были представлены на конференции «Алмазовские чтения-2018» (выступление с устным докладом) – Санкт-Петербург 2018 г., Конференции молодых ученых под эгидой ФГБУ РосНИИГиТ ФМБА России – Санкт-Петербург – 2019 г. и 2022 г. Материалы также были опубликованы в сборниках тезисов 24th Congress of European Hematology Association June 13-16 2019 Amsterdam, 25th Congress of European Hematology Association June 09-14 2020 Frankfurt, в сборнике тезисов по результатам конференции «Алмазовские чтения 2018» в журнале «Трансляционная медицина», а также представлены в качестве постерного доклада на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», посвященной 90-летию Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи представлены в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение

Практические рекомендации, полученные в результате проведения диссертационной работы, внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, а также ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, главы о материалах и методах исследования, результатах исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 261 источник, среди них 22 отечественных и 239 зарубежных. Работа включает 32 рисунка и 11 таблиц.

Личный вклад автора

Автором лично было выполнено: анализ имеющейся литературы, изучение и систематизация данных имеющейся медицинской документации, наблюдение за пациентами, отслеживание ответа на терапию и осложнений. Была создана база данных, включающая данные о диагнозе, сопутствующей патологии, ответе на терапию, длительность ответа, структуру осложнений. Выполнен анализ, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включено 240 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, установленной на основании актуальных критериев IMWG. В исследование не включались пациенты с AL-амилоидозом, POEMS-синдромом, плазмоклеточным лейкозом или с анамнезом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Среди пациентов, включенных в исследование большую часть составляли женщины (59,2%). Медиана возраста составила 63 года (колебания от 25 до 89 лет). Большинству пациентов была диагностирована III стадия по Durie-Salmon (72,5%). Подстадия В встречалась у 16,3% пациентов (4 пациента со стадией IIB, 35 пациентов со стадией IIIB). Расчет ISS у всех пациентов не представился возможным ввиду отсутствия у 45 пациентов данных о количестве бета2-микроглобулина в сыворотке в дебюте заболевания. По этой же причине не произведен расчет по R-ISS. Кроме того, данные о цитогенетическом исследовании в дебюте заболевания представлены менее чем у половины пациентов, поэтому группа риска mSMART 3.0 в анализ не бралась. Несмотря на наличие у большинства пациентов данных об уровне лактатдегидрогеназы в дебюте, расчет R-ISS у большинства больных все равно не представлялся возможным по вышеуказанным причинам.

Чаще всего встречались пациенты с секрецией парапротеина IgG (каппа – 41,7%, lambda – 16,3%). Несколько реже встречались пациенты с секрецией парапротеина IgA (17,5%, из них каппа - 9,6%, lambda - 7,9%), а также с миеломой Бенс-Джонса (9,6% - каппа, 10,8% - lambda). Олигосекретирующие варианты миеломы выявлены у 10 пациентов. Все больные, вошедшие в исследование, в первой линии получали терапию с включением ингибиторов

протеасом и/или иммуномодулирующих препаратов. АТГСК в первой линии терапии выполнена 100 пациентам (41,7%).

В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась общая выживаемость. Вторичными конечными точками были время до второй линии терапии, частота осложнений первой линии терапии, увеличение интервалов между циклами или редукция доз препаратов.

Всем пациентам проведена оценка сопутствующей патологии. Оценивалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, патология почек и мочевыводящих путей, центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательной системы, психиатрическая патология, а также наличие вторых опухолей.

Для объективной оценки коморбидности использовались специальные индексы коморбидности (ИК). В исследовании использовались 5 ИК: индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), индекс Каплан-Фейнштейн (ИКФ), индекс коморбидности Фрайбург (он же Myeloma specific comorbidity index – MCI), индекс Сатариано.

Первичное формирование базы данных выполнено в системе Microsoft Office Excel 2016. Помимо формирования базы данных программное обеспечение Microsoft Office Excel 2016 использовалось для построения графиков и диаграмм, расчета элементарных характеристик (средние значения). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 8.0 и IBM SPSS Statistics 24.0. Дескриптивный анализ данных включал в себя определение медианы (Me) с интерквартильным размахом [Q1- Q3]. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Анализ общей выживаемости (ОВ) и времени до второй линии терапии (ВВЛТ) выполнен методом построения кривых Каплана-Мейер. Для сравнения кривых выживаемости использовали критерии log-rank test. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Отношение рисков рассчитывалось автоматическим методом на основании стандартных формул в программном обеспечении. Для оценки влияния определенных независимых предикторов на ОВ и ВВЛТ и с целью прогнозирования риска наступления события применялся регрессионный анализ Кокса. На основании данных анализа регрессии Кокса разработана прогностическая модель.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Между возрастом пациента и количеством сопутствующих заболеваний выявлена корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции $r=0,402$, $p < 0,001$) В исследуемой популяции отсутствие какой-либо сопутствующей патологии отмечено у 20 пациентов (8,3%). Одно сопутствующее заболевание имелось у 21 пациента (8,75%), два – у 49 пациентов (20,4%), 3 – у 59 пациентов (24,6%), 4 – у 35 больных (14,6%), 5 и более – у 56 больных (23,3%). Полиморбидность была более свойственна пациентам старшей возрастной группы. Так, у пациентов старше 70 лет в 80% случаев имелась патология

более 4 систем. Напротив, среди пациентов до 60 лет регистрировалось менее двух сопутствующих заболеваний в более, чем половине случаев.

В структуре сопутствующей патологии наиболее распространенными были заболевания сердечно-сосудистой системы (162 человека, 67,5%), дыхательной системы (40 человек, 16,7%), верхних отделов ЖКТ (115 человек, 41,9%), опорно-двигательной системы (108 человек, 45%), нарушения метаболизма (108 человек, 45%). Морбидное ожирение 2 степени и выше было у 33 человек (13,75%), а ожирение 3 степени у 7 человек (2,9%). Значимо реже встречались: патология почек (42 пациента, 17,5%) и мочеполовой системы (38 человек, 15,8%), нижних отделов ЖКТ (20 человек, 8,3%), ревматологические (2 пациента, 0,8%), психиатрические (8 человек, 3,3%) и онкологические заболевания (17 человек, 7,1%). Эссенциальная артериальная гипертензия отмечалась у 153 (63%) пациентов и являлась наиболее частой сопутствующей патологией. Все группы сопутствующих заболеваний объединяла тенденция к увеличению частоты по мере увеличения возраста. Между возрастом пациента и количеством сопутствующих заболеваний выявлена корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции $r=0,402$, $p < 0,001$).

При изучении влияния отдельных сопутствующих заболеваний, по результатам многофакторного анализа, наибольшим образом влияли на общую выживаемость хроническая обструктивная болезнь легких (46 месяцев, против 79 месяцев ($p=0,04$, $OR=2,14$ [1,02-4,49]), хроническая болезнь почек 41 против 88 месяцев, $p < 0,0001$, $OR=6,20$ [3,31-11,62]), ожирение 2-3 степени (31 против 85 месяцев, $p < 0,0001$, $OR=3,80$ [1,96-7,38]), язвенная болезнь желудка (46 против 85 месяцев, $p < 0,001$, $OR=6,003$ [2,68-13,46]), возраст старше 70 лет (43 месяца против 84 месяцев, $p=0,0079$, $OR=1,95$ [0,85-4,49]), анамнез ОНМК с резидуальным неврологическим дефицитом (47 против 80 месяцев, ($p=0,03$, $OR=1,59$ [0,79-3,25]), а также осложненный сахарный диабет (22 против 79 месяцев, $p=0,0045$, $OR=10,27$ [2,06-51,19]).

Наибольшее влияние на время до второй линии терапии оказали хроническая болезнь почек со СКФ меньше 30 мл/мин/1,73м², осложненный сахарный диабет (16 против 43 месяцев, $p=0,03$, $OR=5,00$ [1,20-20,82]), возраст старше 70 лет (против 46 месяцев, $p=0,06$, $OR=1,49$ [0,98-2,26]), ИМТ больше 35 кг/м² (21 против 46 месяцев, $p < 0,0001$, $OR=2,19$ [1,30-3,67]), язвенная болезнь желудка (21 против 45 месяцев, $p=0,02$, $OR=2,16$ [1,15-4,07]) и артериальная гипертензия 3 степени (медиана 27 против 46 месяцев, $p=0,02$, $OR=1,67$ [1,10-2,52]).

Среди сопутствующей патологии наиболее часто инфекционные осложнения развивались у пациентов с ожирением 2-3 степени (57%), хронической обструктивной болезнью легких (48%), язвенной болезнью желудка (43%), хронической болезнью почек (41%), анамнезом ОНМК (38,5%) и возрастом старше 70 лет (39%). Увеличение интервалов между курсами терапии чаще требовалось пациентам с осложненным сахарным диабетом (60%), артериальной гипертензией 3 степени (41%), возрастом

старше 70 лет (39%), анамнезом ОНМК (38,5%) и ожирением 2-3 степени (40%).

Были проанализированы 5 индексов коморбидности: Чарльсон, Фрайбург, Каплан-Фейнштейн, Сатариано, CIRS. Индексы коморбидности Сатариано, Каплан-Фейнштейн и CIRS не продемонстрировали способности к прогнозированию ухудшения результатов терапии пациентов с множественной миеломой. Медиана ОВ в группах высокого и низкого риска в этих трех индексах не отличалась. Так, при расчете индекса Сатариано медиана ОВ в данных подгруппах составила 75 и 85 месяцев ($p=0,5$, ОР=1,18 [0,74-1,88]), при расчете индекса Каплан-Фейнштейн – 73 и 79 месяцев, ($p=0,4$, ОР=1,19 [0,80-1,76]), а при расчете CIRS – 70 и 84 месяцев, ($p=0,24$, ОР=1,26 [0,86-1,86]) соответственно.

Значимая разница получена при оценке индексов коморбидности Фрайбург и Чарльсон. Медиана ОВ у пациентов высокого риска при расчете индекса коморбидности Фрайбург составила 85 месяцев по сравнению с 41 месяцев в группе пациентов с 2-3 баллами ($p<0,05$, ОР=3,11 [1,53-6,33]), а при расчете индекса коморбидности Чарльсон данные показатели составили 58 и 89 месяцев ($p=0,0008$, ОР=2,09 [1,39-3,21]) соответственно (рисунок 1).

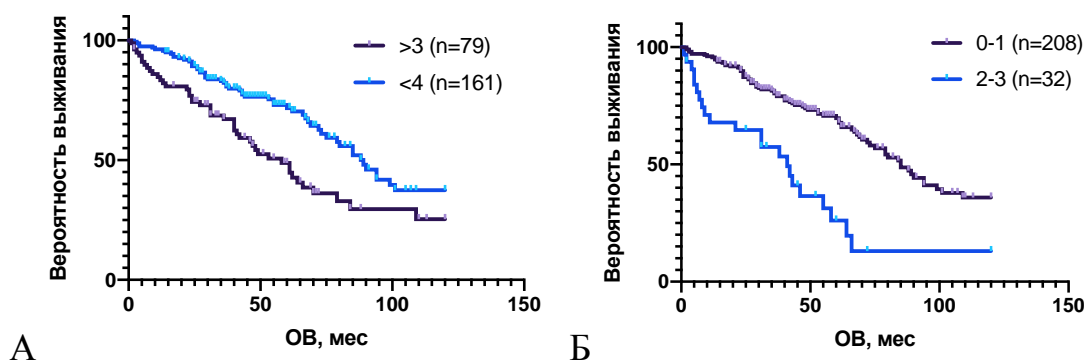


Рисунок 1 - Общая выживаемость пациентов с множественной миеломой в зависимости от количества баллов при расчете индекса коморбидности Чарльсон (А) и Фрайбург (Б).

Все индексы, кроме Сатариано, продемонстрировали способность к прогнозированию снижения результатов беспрогрессивной выживаемости. При расчете индекса Сатариано группы высокого и низкого риска не отличались - медиана ВВЛТ была 48 месяцев в группе низкого риска против 33 месяцев в группе высокого риска ($p=0,07$, ОР=1,40 [0,96-2,05]). При расчете остальных индексов медиана ВВЛТ была значимо ниже в группах высокого риска: при расчете Чарльсон - 25 против 48 месяцев ($p=0,02$, ОР=1,57 [1,09-2,25]), CIRS - 30 против 51 месяца ($p=0,01$, ОР=1,51 [1,09-2,10]), Каплан-Фейнштейн - 33 против 47 месяцев ($p=0,03$, ОР=1,43 [1,03-1,98]), Фрайбург - 18 месяцев против 45 в группе низкого риска ($p<0,05$, ОР=1,63 [0,93-2,83]).

При оценке всех индексов коморбидности в высокой группе риска значимо чаще встречались инфекционные осложнения и отсрочка лечения. Однако наибольшая разница между высокой и низкой группой риска отмечена

при расчете индекса коморбидности Фрайбург и Чарльсон. Наименьшая разница отмечена при расчете индекса Сатариано и Каплан-Фейнштейн.

В многофакторный анализ были включены следующие состояния: возраст (старше/моложе 70 лет), инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, анамнез нарушений мозгового кровообращения, диффузные болезни соединительной ткани, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ, сахарный диабет (осложненный/неосложненный), хроническая болезнь почек С4-5, соматический статус по Карнофскому ниже 70%, ХОБЛ и ожирение 2-3 степени. На основании проведенного анализа наиболее значимыми ковариантами в многофакторном анализе явились возраст старше 70 лет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, ожирение выше 2 степени и язвенная болезнь. На основании полученных данных разработана прогностическая модель, где каждому из указанных факторов присуждается 1 балл, таким образом максимальная сумма баллов равна 5. Прогнозируемые результаты общей выживаемости представлены на рисунке 2.

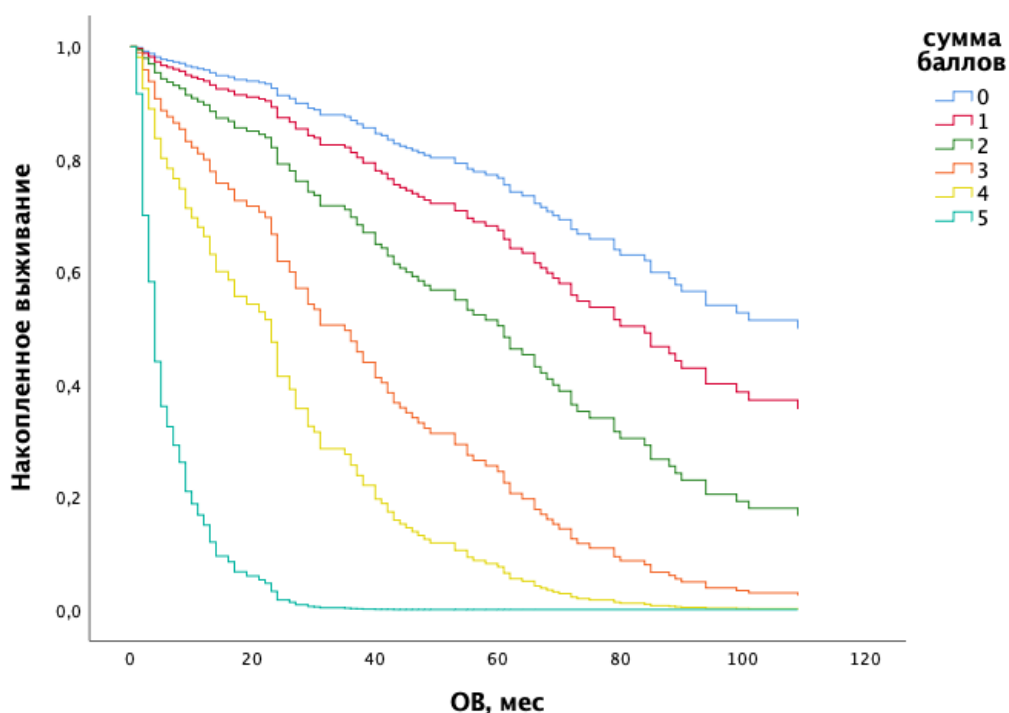


Рисунок 2 - Прогнозируемая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от количества сопутствующих заболеваний согласно разработанной прогностической модели.

Фактические результаты ОВ в зависимости от набранных баллов представлены на рисунке 3. Увеличение количества баллов значительно влияет на результаты ОВ ($p < 0,0001$). Медиана ОВ снижалась при возрастании суммы баллов (0 баллов – 99 месяцев, 1 балл – 85 месяцев, 2 балла – 47 месяцев, 3 балла – 42 месяца, 4 балла – 19 месяцев, 5 баллов – 5 месяцев). С увеличением

суммы баллов снижалось и время до второй линии терапии. Так, медиана ВВЛТ у пациентов с 0 баллов составила – 48 месяцев, с 1 баллом – 48 месяцев, с 2 – 27 месяцев, с 3 – 21 месяц, с 4 – 9,5 месяцев, с 5 – 5 месяцев ($p < 0,0001$).

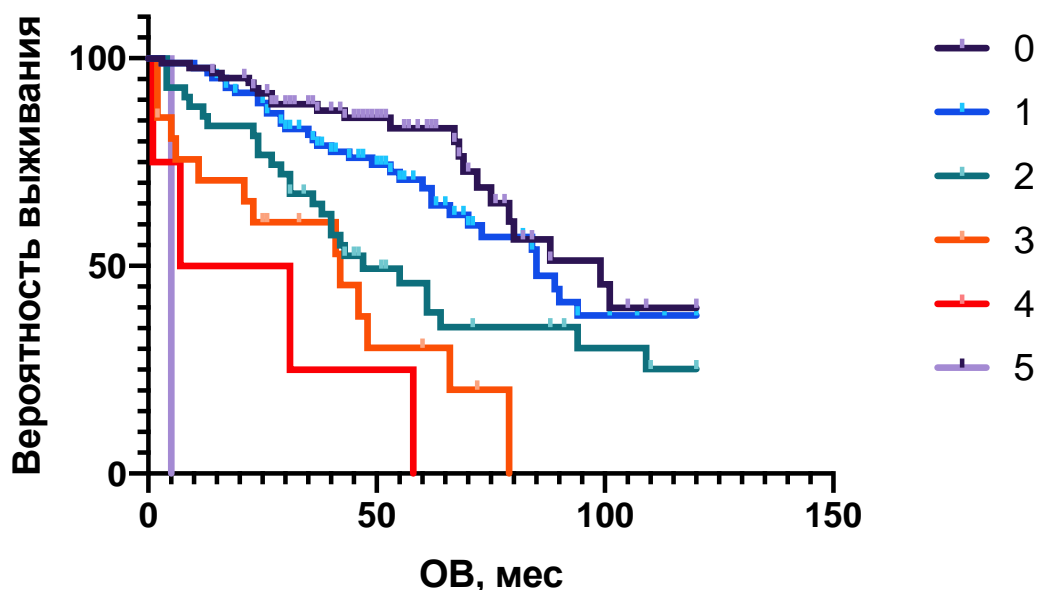


Рисунок 3 - Фактические результаты общей выживаемости больных множественной миеломой в зависимости от суммы баллов в соответствии с предложенной прогностической моделью.

Среди пациентов, которым была выполнена АТГСК максимальная сумма баллов составила 2. Медиана ОВ снижалась по мере увеличения суммы баллов – у пациентов с 0 баллов – 99 месяцев, с 1 баллом – 85 месяцев, медиана ОВ у пациентов с 2 баллами не достигнута ввиду малого срока наблюдения за пациентами. Время до второй линии терапии также снижалось с увеличением суммы баллов – 80, 46 и 14 месяцев соответственно. С увеличением количества баллов увеличивалась частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии в период проведения первой линии. Так у пациентов с 0 баллов данные показатели составили 5,8% и 11,6% соответственно, с 1 баллом – 18,8 и 20%, с 2 баллами 30,2 и 39,5%, с 3 баллами – 52,4% и 52,4%. У всех больных с 4 и 5 баллами развивались инфекционные осложнения в период проведения индукционной терапии, кроме того, всем больным из этой подгруппы потребовалась отсрочка терапии или редукция доз препаратов. Следствием увеличения частоты отсрочек терапии и редукции доз препаратов в группе высокого риска явилось уменьшение частоты достижения оптимального ответа на терапию первой линии. Так, среди пациентов, имевших 3 и более баллов очень хороший частичный ответ и более был достигнут в 19% случаев, тогда как в группе низкого риска этот показатель составил 43%.

Проведен анализ осложнений АТГСК в зависимости от суммы баллов. Так при увеличении количества баллов увеличивалась общая частота инфекционных эпизодов в период миелотоксического агранулоцитоза, увеличивалась частота тяжелых инфекций, а также длительность

госпитализации. Общая частота инфекционных эпизодов составила 47%, 73% и 87% при 0, 1 и 2 баллах соответственно. Тяжелые инфекции развивались в данных подгруппах с частотой 17%, 27% и 53% (рисунок 27). К тяжелым инфекциям относились все случаи сепсиса, инвазивных грибковых инфекций и переводов в отделение реанимации в связи с инфекционной причиной. Медиана длительности госпитализации у пациентов с 0 баллов составила – 15 дней, с 1 баллом – 16 дней и с 2 баллами – 18,5 дней.

Таким образом, полученная модель крайне проста в подсчете, на ее основании можно прогнозировать ожидаемые риски проведения терапии – риски снижения дозировок препаратов, отсрочек очередного цикла, а также риска инфекционных осложнений. Данная модель позволяет предсказать снижение общей выживаемости по мере увеличения суммы баллов (рисунок 4).

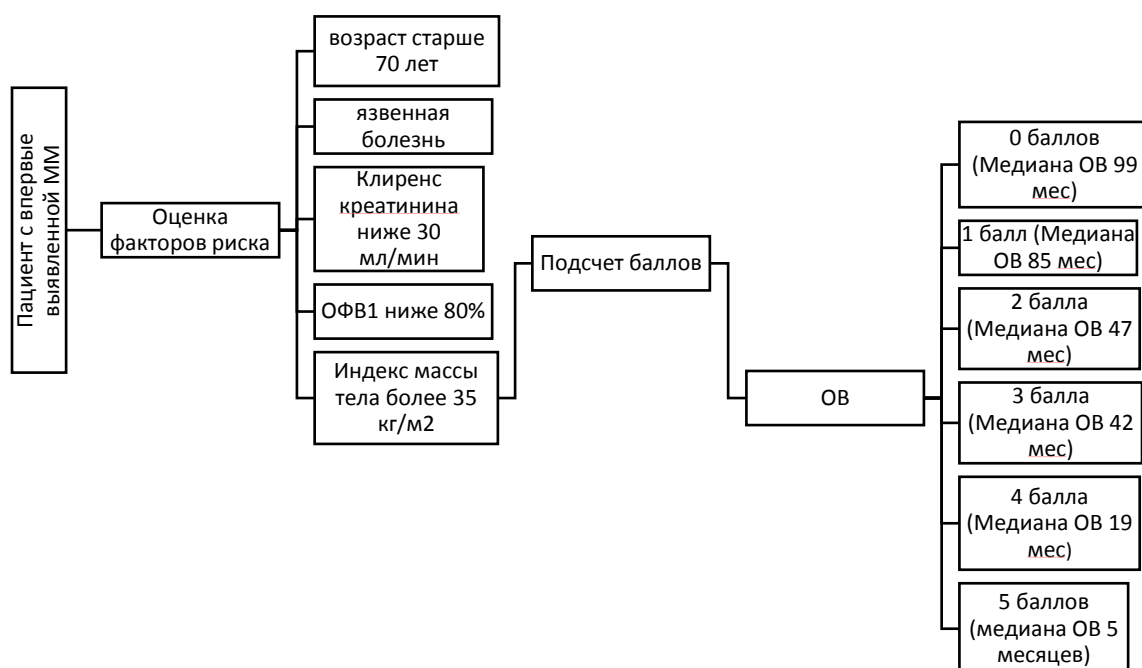


Рисунок 4 - Модель стратификации риска больных с множественной миеломой на основании комплексной оценки сопутствующей патологии.

С практической точки зрения следует отметить следующую особенность. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с 3 и более баллами, в соответствии с разработанной моделью, при использовании в индукционных режимах алкилирующих препаратов (прежде всего, терапия в режиме VCD) медиана общей выживаемости была значительно ниже по сравнению с пациентами, не получившими данные лекарственные средства: медиана ОВ составила 21 месяц против 58 месяцев соответственно ($p=0,05$, $OR=2,61$ [1,07-6,40]).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у 91% пациентов с множественной миеломой выявляется, как минимум, одна сопутствующая патология. Заболевания сердечно-сосудистой системы диагностируются у 67,5% больных с множественной миеломой, патология опорно-двигательной системы – у 45%, метаболические расстройства также у 45% больных.

2. Среди механизмов, определяющих снижение общей выживаемости у коморбидных больных множественной миеломой, необходимо выделить повышение частоты инфекционных осложнений (в первую очередь бактериальных инфекций), а также отсрочек терапии или редукции доз препаратов. При изучении отдельных сопутствующих заболеваний, по результатам многофакторного анализа, наибольшим образом влияли на общую выживаемость хроническая обструктивная болезнь легких (46 месяцев, против 79 месяцев, $p=0,04$), хроническая болезнь почек (41 против 88 месяцев, $p<0,0001$), ожирение 2-3 степени (31 против 85 месяцев, $p<0,0001$), язвенная болезнь желудка (46 против 85 месяцев, $p<0,001$), возраст старше 70 лет (43 месяца против 84 месяцев, $p=0,0079$), наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения с резидуальным неврологическим дефицитом (47 против 80 месяцев, $p=0,03$), а также осложненный сахарный диабет (22 против 79 месяцев, $p=0,0045$).

3. Для стратификации групп риска пациентов с ММ в реальной клинической практике целесообразно использовать индексы коморбидности Фрайбург или Чарльсон, которые позволяют определить группу пациентов высокого риска развития инфекционных осложнений, отсрочек терапии, и, как следствие, худших показателей общей выживаемости. Медиана общей выживаемости у пациентов низкого риска при расчете индекса коморбидности Фрайбург составила 85 месяцев по сравнению с 41 месяцем в группе пациентов высокого риска ($p < 0,05$), а при расчете индекса коморбидности Чарльсон данные показатели составили 89 и 58 месяцев ($p=0,0008$) соответственно.

4. Разработанная модель оценки коморбидности у пациентов с ММ включает хроническую обструктивную болезнь легких с $ОФВ1 < 80\%$, хроническую болезнь почек со $СКФ < 30$ мл/мин/1,73м², ожирение 2-3 степени (ИМТ более 35 кг/м²), возраст старше 70 лет и язвенную болезнь, и позволяет выделить группу больных высокого риска.

5. Установлено, что с увеличением количества баллов, в рамках разработанной модели, снижается общая выживаемость, время до второй линии терапии, увеличивается частота инфекционных осложнений и отсрочек терапии. Медиана общей выживаемости уменьшается при возрастании суммы баллов (0 баллов – 99 месяцев, 1 балл – 85 месяцев, 2 балла – 47 месяцев, 3 балла – 42 месяца, 4 балла – 19 месяцев, 5 баллов – 5 месяцев. Медиана времени до второй линии терапии у пациентов с 0 баллов составила – 48 месяцев, с 1 баллом – 48 месяцев, с 2 – 27 месяцев, с 3 – 21 месяц, с 4 – 9,5 месяцев, с 5 – 5 месяцев ($p<0,0001$).

6. Пациенты высокой группы риска (3 и более баллов в рамках разработанной модели) имели худшие результаты терапии при использовании алкилирующих препаратов в структуре индукционной терапии по сравнению с режимами, содержащими только таргетные препараты (медиана общей выживаемости 21 месяц против 58 месяцев, $p=0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выяснения спектра сопутствующей патологии и стратификации риска больных множественной миеломой, на этапе первичной диагностики, целесообразно пользоваться индексом коморбидности Чарльсон или индексом коморбидности Фрайбург.

2. Хроническая обструктивная болезнь легких с $ОФВ1 < 80\%$, хроническая болезнь почек со $СКФ < 30$ мл/мин/1,73м², возраст старше 70 лет, язвенная болезнь и ожирение 2-3 степени являются неблагоприятными факторами прогноза, снижающими общую выживаемость. Пациенты, имеющие 2 и более состояния из указанных, относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений в период миелотоксического агранулоцитоза в период АТГСК.

3. В качестве индукционной терапии рекомендуется предпочесть применению алкилирующих препаратов современные таргетные препараты у пациентов с 3 и более баллами по предложенной прогностической шкале.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние коморбидности на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой / **Е.С. Михайлов**, Г.Н. Салогуб // Трансляционная медицина, приложение №3. – 2018. – Тезис № 133.
2. Влияние бронхолегочной патологии на общую выживаемость пациентов с множественной миеломой / **Е.С. Михайлов**, Ю.С. Осипов, Г.Н. Салогуб [и др.] // Вестник гематологии – 2019. – Т. 15. - №1. – С. 16-21.
3. Инфекционные осложнения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей высокого риска: опыт одного центра / Ю.С. Осипов, С.С. Бессмельцев, Г.Н. Салогуб, **Е.С. Михайлов** [и др.] // **Клиническая онкогематология**. – 2019. – Т. 12, №4. – С. 406-15.
4. Влияние возраста на результаты аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой / **Е.С. Михайлов**, Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев // **Medline** – 2021. – Т. 22. – С. 527-539.
5. Ожирение как фактор неблагоприятного прогноза при множественной миеломе / **Е.С. Михайлов**, Г.Н. Салогуб, С.С. Бессмельцев // **Клиническая онкогематология**. – 2021. – Т.14, №3. – С. 315-20.
6. Chronic kidney disease and respiratory pathology as a predictor of infectious complications of autologous stem cell transplantation in patients with multiple

- myeloma / **E. Mikhailov**, G. Salogub, Y. Osipov [et al.] // Abstract book of 24th Congress of EHA (Frankfurt, June 11–14 2020).
7. The impact of comorbidity on overall survival in multiple myeloma / **E. Mikhailov**, G. Salogub, Y. Osipov [et al.] // Abstract book of 24th Congress of EHA (Amsterdam, June 13–16 2019).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- ВАК – высшая аттестационная комиссия
- ВВММ – впервые выявленная множественная миелома
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИК – индекс коморбидности
- ИКЧ – индекс коморбидности Чарльсон
- ИМ – инфаркт миокарда
- КПИ – прогностический индекс по Карнофскому
- ММ – множественная миелома
- ОВ – общая выживаемость
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР – отношение рисков
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ОХЧО – очень хороший частичный ответ
- РРММ – рецидивирующая / рефрактерная множественная миелома
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- ТАТГСК – тандемная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧО – частичный ответ
- ЯБЖ/ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- CIRS – Cumulative Illness Rating Scale – кумулятивная индекс коморбидности
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – восточная кооперативная онкологическая группа
- FLC – Free Light Chain – свободные легкие цепи
- IMWG – International Myeloma Working Group – международная рабочая группа по изучению множественной миеломы
- ISS – International Staging System – международная система стадирования
- KPS – Karnofsky Performance Score – соматический статус по Карнофскому
- TTNT2 – время до второй линии терапии