

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Ж. М. Козич¹, В. Н. Мартинков¹, Ж. Н. Пугачева¹, Н. Н. Климович²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь



Введение. Множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием с развитием рецидивов, иногда с неконтролируемым течением, приводящим к смерти независимо от возраста пациента. Применение новых схем и методов лечения позволило не только значительно улучшить исходы у более молодых пациентов с ММ, но и повысить качество жизни и выживаемость у лиц старше 65 лет.

Цель. Определить клинические особенности течения заболевания и ответа на терапию у пациентов разных возрастных групп с впервые выявленной множественной миеломой.

Материал и методы. Проведен анализ данных 139 пациентов с впервые выявленной ММ. Медиана времени наблюдения составила 25 месяцев, максимальный период 58 месяцев. Пациенты были распределены на 2 группы: первая группа – возраст до 65 лет ($n=65$); вторая группа – возраст от 65 лет и старше ($n=74$). Материалом исследования служили клиническо-анамнестические данные, результаты лабораторных исследований крови: биохимический анализ, иммунохимический анализ. Всем пациентам выполнены компьютерная томография всего тела, диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела, аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием.

В качестве индукционной терапии применялись курсы химиотерапии с использованием разных схем, содержащих бортезомиб, в зависимости от возраста и коморбидности.

Результаты. Вариант ММ с секрецией IgA встречался в 1,76 раза чаще в первой группе ($p=0,128$).

В первой группе несколько чаще встречалась гиперкальциемия (в 2,4 раза, $p=0,099$) и превышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 2,9 раза, $p=0,072$). В противоположность: присутствие инфекционных осложнений (в 1,2 раза, $p=0,392$), превышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина >3 мг/л (в 1,6 раза, $p=0,086$) и поражение почек (в 1,45 раза, $p=0,037$) чаще встречалось во второй группе, причем в последнем случае различия были статистически значимыми.

Стадия заболевания ($p=0,0001$), превышение уровня $\beta 2$ микроглобулина ($p=0,004$), превышение уровня ЛДГ ($p=0,03$), наличие анемического синдрома ($p=0,003$), гиперкальциемия ($p=0,02$), присутствие инфекционных осложнений ($p=0,01$) на момент постановки диагноза – предикторы худшей выживаемости в общей группе пациентов с ММ.

Выводы. Активное использование новых терапевтических стратегий и схем позволяет улучшить результаты лечения не только у пациентов младше 65 лет, но и у лиц старшей возрастной группы. Необходимы новые исследования для выявления прогностических факторов у лиц разных возрастных групп с целью перехода к персонализированной терапии и улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, возраст, исходы лечения.

Для цитирования: Множественная миелома: особенности течения и ответа на терапию у пациентов разных возрастных групп / Ж. М. Козич, В. Н. Мартинков, Ж. Н. Пугачева, Н. Н. Климович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 5. С. 483-489. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-483-489>

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой опухоль с неконтролируемой пролиферацией плазматических клеток, вырабатывающих патологический иммуноглобулин. ММ до настоящего времени остается неизлечимым заболеванием, с развитием рецидивов, иногда с неконтролируемым течением, приводящим к смерти независимо от возраста пациента.

ММ считается болезнью пожилых. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составляет 70 лет. При первоначальном диагнозе примерно две трети пациентов старше 65 лет и одна треть старше 75 лет [1].

Заболеваемость ММ увеличивается с возрастом и в сочетании с увеличением доли пожилого населения во всем мире, к 2030 г. ожидается ее увеличение на 77% [2].

За последние два десятилетия благодаря внедрению новых стратегий в лечении с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки (ауто-ТГСК), длительной поддерживающей терапии, применению таргетной терапии значительно улучшились исходы у более молодых пациентов с ММ [3]. При этом, как показано в большинстве исследований, у пожилых пациентов (возраст 75 лет и старше) улучшение не столь значительное [4]. Данный факт связывают с наличием в более старшем возрасте множественной сопутствующей патологии, нарушением функций органов, что связано со старением, но также связывают и с индивидуальными характеристиками пациента (например, общим состоянием здоровья, сопутствующими заболеваниями) [5]. Процесс старения протекает постепенно, приводя к снижению физических и физи-

ологических функций отдельных органов и организма в целом. Проведение химиотерапии (ХТ) в таком возрасте сопровождается высоким риском для пациента. Пациенты в возрасте старше 65 лет редко являются кандидатами на трансплантацию. Цели терапии в данной группе чаще отличаются от таковых у более молодых пациентов. В большинстве случаев основная цель терапии у лиц пожилого возраста – повышение качества жизни, что может быть достигнуто за счет увеличения периодов между курсами ХТ [4]. Однако возможность применения новых схем лечения на основе бортезомиба и леналидомида у лиц старше 65 позволила повысить не только качество жизни, но и выживаемость в данной группе.

Несмотря на наличие абсолютных диагностических критериев симптоматической ММ (гиперкальциемия, анемия, поражение почек, наличие остеодеструктивных поражений), заболевание может иметь разные проявления и клинические особенности в зависимости от возраста. Так, в более молодом возрасте ММ может протекать более злокачественно у пациентов с высоким уровнем парапротеина и секрецией легких цепей [6]. В более старшем возрасте пациенты на момент первичной диагностики могут иметь множественную сопутствующую патологию, которая приводит к разной степени изменений органов и тканей. К таким заболеваниям относят артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые заболевания, хроническую болезнь почек, сахарный диабет, инфекции и другие. Данные заболевания часто способствуют развитию почечной недостаточности, не связанной с ММ. Поэтому выявление данных изменений у первичных пациентов старшего возраста служит поводом для дообследования и подтверждения опухолевого повреждения. Так, анемический синдром при ММ в 75% случаев связан со снижением продукции эритропоэтина и действием избытка цитокинов на эритропоэз. Примерно в 25% случаев анемический синдром может быть связан с хроническими заболеваниями, дефицитом железа, дефицитом фолиевой кислоты, витамина В₁₂, хронической болезнью почек и другой патологией, что чаще встречается у пожилых пациентов [7].

Появление гиперкальциемии чаще связано с увеличением резорбции кости остеокластами или реабсорбции кальция в почечных канальцах, приводящее к появлению очагов остеолита. Однако у пациентов в более старших возрастных группах появление симптомов гиперкальциемии может быть связано с эндокринными нарушениями, метастатическими поражениями костей скелета и некоторыми другими причинами, что может затруднять диагностику на первичном этапе.

Ответ на терапию во многом будет зависеть не только от стадии заболевания, но и от соматического или коморбидного состояния пациента на момент постановки диагноза. Анализ результатов лечения пациентов с ММ в разных возрастных группах актуален, так как в настоящее время увеличивается процент пациентов с ММ более старшего возраста.

Цель – определить клинические особенности течения заболевания и ответа на терапию у пациентов разных возрастных групп с впервые выявленной множественной миеломой.

Материал и методы

В настоящем исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных 139 пациентов с впервые выявленной ММ, диагностированной с 2018 по 2022 г. Все пациенты наблюдались и проходили лечение в гематологическом отделении для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель. Медиана времени наблюдения составила 25 месяцев (95% ДИ [19,5-29,0]), максимальный период – 58 месяцев. В зависимости от возраста пациенты были разделены на две группы: первая группа – возраст до 65 лет (n=65); вторая группа – возраст 65 лет и старше (n=74). В основу принципа разделения на группы взят алгоритм выбора терапии согласно международным рекомендациям.

Диагноз ММ и стадии устанавливали на основании диагностических критериев Международной рабочей группы по миеломе (IMWG 2014) [8]. Результаты ответа на лечение оценивались на момент постановки диагноза, выявления рецидива или прогрессии и на текущий момент согласно IMWG 2016 [9].

Материалом исследования служили клинико-anamnestические данные, результаты лабораторного исследования крови: биохимический анализ, иммунохимический анализ. Всем пациентам выполнены компьютерная томография всего тела, диффузно взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела, аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с международными рекомендациями. В качестве индукционной терапии применялись курсы ХТ с использованием схем, содержащих бортезомиб, в зависимости от возраста и коморбидности (VCD (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфан), PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон), VMP (бортезомиб, алкеран, преднизолон), VD (бортезомиб, дексаметазон)) – 4-6 курсов с последующим контролем ответа на терапию. Пациентам первой группы, достигшим ремиссии и без тяжелой коморбидности, проведена ауто-ТГСК. Пациенты второй группы продолжали получать ХТ в прежнем объеме до 9-10 курсов, но с удлинением интервалов между курсами, или они переводились на 4-дневные курсы ХТ (VMCP (винкристин, преднизолон, алкеран, циклофосфан), CВАР (циклофосфан, доксорубин, преднизолон, белустин (кармустин) и др.). Поддерживающая терапия у пациентов в первой группе после ауто-ТГСК проводилась согласно международным рекомендациям препаратами бортезомиб или леналидомид.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и

75-й процентилю. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия Хи-квадрат. Сопоставление выживаемости в группах исследования осуществляли по методу Каплана-Майера с расчетом уровня значимости для Лог-рангового критерия. В качестве критического значения уровня значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста обследованных пациентов на момент постановки диагноза составила в первой группе 58,0 (53,0 и 61,0) лет, во второй группе 70,0 (68,0 и 76,0) лет. Общие клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Не выявлено различий в распределении пациентов обеих групп по стадиям заболевания и

Таблица 1. – Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ММ

Table 1. – Main clinical and laboratory characteristics of MM patients

Характеристики	Группы пациентов с ММ (n=139)	
	1 возраст до 65 лет (n=74)	2 возраст 65 лет и старше (n=65)
Пол:		
мужчины	40/54,1%	28/43,1%
женщины	34/45,9%	37/56,9%
Иммунохимический вариант:		
IgG	36/48,6%	40/61,5%
IgA	16/21,6%	8/12,3%
IgM	1/1,4%	1/1,5%
Легкие цепи иммуноглобулинов (κ, λ)	14/18,9%	13/20,0%
Несекретирующий	5/6,8%	2/3,1%
Сочетание двух иммуноглобулинов	2/2,7%	1/1,5%
М-градиент ≥ 15 г/л	40/60,6%	29/52,7%
$\beta 2$ -микроглобулин > 3 мг/л	27/36,5%	15/23,1%
Уровень гемоглобина < 100 г/л	22/29,7%	20/30,8%
Уровень ЛДГ, Ед/л > 280 Ед/л	10/13,5%	3/4,6%
Уровень креатинина > 170 ммоль/л	29/39,2%	37/56,9%
Уровень кальция $> 2,75$ ммоль/л	11/14,9%	4/6,2%
Наличие поражения костной ткани	66/89,2%	57/87,7%
Стадия ММ по ISS:		
I	1/1,4%	2/3,1%
II	57/77,0%	51/78,5%
III	16/21,6%	12/18,5%

по иммунохимическим вариантам ММ. Однако вариант ММ с секрецией IgA в 1,76 раза встречался чаще во второй группе, несмотря на отсутствие статистической значимости ($p = 0,128$).

При рассмотрении клинических проявлений ММ на момент постановки диагноза определены различия во встречаемости некоторых при-

знаков между группами исследования, которые, однако, не были статистически значимыми. Так, в первой группе несколько чаще встречалась гиперкальциемия (в 2,4 раза, $p = 0,099$) и превышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в 2,9 раза, $p = 0,072$). В противоположность: присутствие инфекционных осложнений (в 1,2 раза, $p = 0,392$), превышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина > 3 мг/л (в 1,6 раза, $p = 0,086$) и поражение почек (в 1,45 раза, $p = 0,037$) чаще встречались во второй группе, причем в последнем случае различия были статистически значимыми.

Прогрессия или рецидив заболевания в течение периода наблюдения верифицированы у 30 пациентов (40,5%, в том числе прогрессия в 8,1% случаев и рецидив в 32,4%) в первой группе и у 26 пациентов (40,0%, в том числе прогрессия в 4,6% случаев и рецидив в 35,4% случаев) во второй группе. Не выявлено значимых различий в частоте определения прогрессии или рецидива между группами ($p = 0,948$).

Не установлено также статистически значимых различий между группами исследования по времени до прогрессии при анализе кривых выживаемости по Каплану-Майеру ($p = 0,785$ для Лог-рангового критерия). Медиана времени до прогрессии в первой группе пациентов составила 16,0 месяцев (25 и 75% – 5 и 36 месяцев, максимум 55 месяцев), во второй группе пациентов – 15,0 месяцев (25 и 75% – 9 и 24 месяца, максимум 41 месяц). Кривые общей выживаемости (ОВ) в двух возрастных группах представлены на рисунке 1.

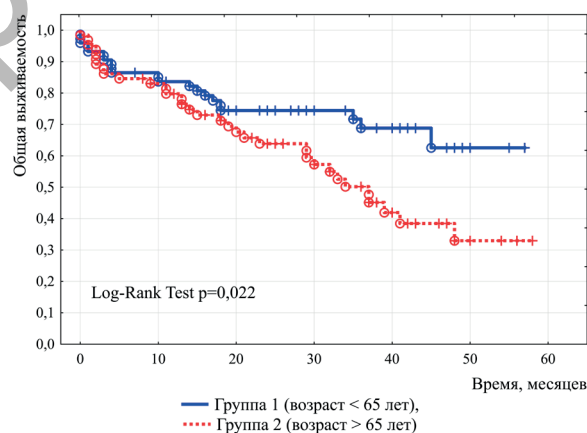


Рисунок 1. – Общая выживаемость пациентов в группах исследования

Figure 1. – Overall survival of patients in study groups

Между двумя возрастными группами была значительная разница в ОВ ($p = 0,022$).

В первой группе пациентов смертность составила 28,4% (21 случай), при этом основной причиной смерти была прогрессия заболевания (66,7% случаев). Другие причины смерти (33,3% случаев) – COVID инфекция и поражение почек.

Показатель летальности во второй группе был значимо больше (в 1,8 раза, $p = 0,007$ для критерия Хи-квадрат) в сравнении с первой группой и составил 50,8% (33 случая), в 57,6%

случаев смертность была связана с прогрессией заболевания. Помимо прогрессирования ММ, причинами летального исхода в данной группе были инфекционные осложнения, в том числе пневмонии на фоне COVID инфекции (24,2%), сердечная недостаточность (12,1%) и почечная недостаточность (6,1%).

Таким образом, несмотря на то, что показатели выживаемости были значимо выше у лиц более молодого возраста, эти пациенты оставались подвержены высокому риску смерти от прогрессии основного заболевания.

При анализе выживаемости у пациентов общей группы без учета возраста обнаружено, что

некоторые из изучаемых клинико-лабораторных показателей на момент постановки диагноза были связаны с меньшей общей выживаемостью. Так, стадия заболевания ($p=0,0001$), превышение уровня $\beta 2$ микроглобулина ($p=0,004$), превышение уровня ЛДГ ($p=0,03$), наличие анемического синдрома ($p=0,003$), гиперкальциемия ($p=0,02$), присутствие инфекционных осложнений ($p=0,01$) на момент постановки диагноза были предикторами худшей выживаемости. Кривые выживаемости общей группы в зависимости от клинико-лабораторных параметров представлены на рисунке 2.

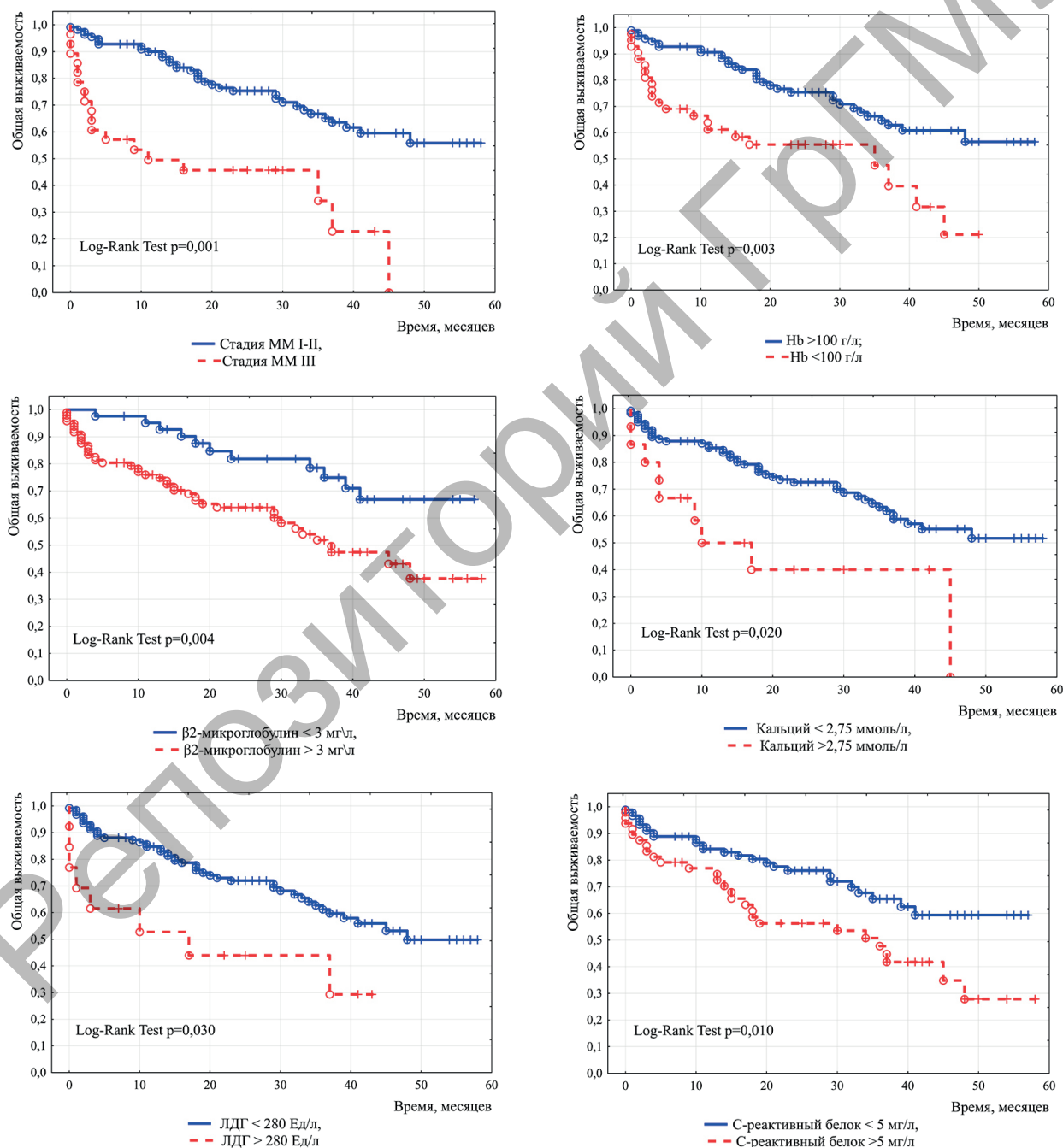


Рисунок 2. – Показатели общей выживаемости пациентов с ММ в зависимости от клинико-лабораторных параметров

Figure 2. – Overall survival rates for MM patients, depending on clinical and laboratory parameters

В нашем исследовании, включающем 139 пациентов с ММ, не выявлено значимых различий по клиническим характеристикам и по частоте определения прогрессии в возрастных группах до 65 лет и старше 65 лет. Между изучаемыми возрастными группами не определены также различия в распределении пациентов по стадиям заболевания. В то же время по результатам исследования когорты International Myeloma Working Group у пациентов с ММ более молодого возраста заболевание чаще выявлялось на ранних стадиях по ISS, однако эти данные получены при сравнении групп младше 50 лет и старше 50 лет [10].

Пациенты с ММ групп исследования не различались по наличию CRAB-критериев, хотя в группе более старшего возраста значимо чаще определялся такой неблагоприятный прогностический фактор, как поражение почек. Это можно объяснить наличием множественной сопутствующей патологии у пожилых пациентов, сопровождающейся нарушением функции почек, что согласуется с литературными данными [11].

По данным разных исследований [12, 13], использование новых терапевтических агентов в лечении пациентов старших возрастных групп в первой линии терапии повышает возможность достижения ремиссии и увеличивает выживаемость без прогрессии. В нашей работе как пациенты более старшего возраста, так и пациенты более молодой возрастной группы одинаково часто рецидивировали, несмотря на использование у пациентов младше 65 лет высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК.

Однако общая выживаемость в группе пациентов до 65 лет была значимо выше. Мы наблюдали, что смертельный исход в возрастной группе 65 лет и старше, помимо прогрессии заболевания, часто был связан с присоединившимися инфекционными осложнениями и сердечно-сосудистой патологией.

При анализе факторов, связанных с выживаемостью в общей группе, выявлено, что значимыми неблагоприятными прогностическими факторами стали стадия заболевания ($p=0,0001$), превышение уровня β_2 микроглобулина ($p=0,004$), превышение уровня ЛДГ ($p=0,03$), наличие анемического синдрома ($p=0,003$), ги-

перкальциемия ($p=0,02$), присутствие инфекционных осложнений ($p=0,01$) на момент постановки диагноза, что соответствует современным критериям определения прогноза при ММ [14]. В нашем исследовании мы не учитывали данные о цитогенетических факторах риска, которые также могли повлиять на исход заболевания, из-за невозможности определения их для всех пациентов.

Таким образом, применение современных стратегий в лечении, использование новых терапевтических агентов значительно улучшили показатели ответа как у пациентов младше 65 лет, так и у пациентов более старшего возраста.

Выводы

ММ остается наиболее распространенным онкогематологическим заболеванием, чаще встречаемым в старшей возрастной группе и в большинстве случаев приводящим к неблагоприятному исходу.

В результате выполнения работы установлено, что пациенты в возрасте до 65 лет и старше 65 лет характеризовались сопоставимыми частотами клинических проявлений ММ на момент постановки диагноза, несмотря на то, что уровни отдельных показателей заметно различались между группами. Не установлено также статистически значимых различий между группами исследования по времени до прогрессии.

Выживаемость в группе пожилых пациентов была значимо хуже в сравнении с более молодыми пациентами, при этом в обеих группах смертность преимущественно была связана с осложнениями на фоне прогрессии заболевания. Частая причина смерти – инфекционные осложнения, в том числе COVID-инфекция. В группе старше 65 лет нередко регистрировалась смертность от сердечно-сосудистой патологии.

Активное использование новых терапевтических стратегий и схем позволяет улучшить результаты лечения не только у пациентов младше 65 лет, но и у лиц старшей возрастной группы. Необходимы новые исследования для выявления прогностических факторов у лиц разных возрастных групп с целью перехода к персонализированной терапии и улучшения результатов лечения.

Литература

1. Zanwar, S. Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population / S. Zanwar, J. P. Abeykoon, P. Kapoor // Curr Hematol Malig Rep. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 70-82. – doi: 10.1007/s11899-019-00500-4.
2. Wildes, T. M. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges / T. M. Wildes, A. Rosko, S. A. Tuchman // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 24. – P. 2531-2540. – doi: 10.1200/JCO.2014.55.1028.
3. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies / S. K. Kumar [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 5. – P. 2516-2520. – doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
4. Pulte, D. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data / D. Pulte, A. Gonds, H. Brenner // Oncologist. – 2011. – Vol. 16, № 11. – P. 1600-1603. – doi: 10.1634/theoncologist.2011-0229.
5. Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and middle-aged patients with late-stage cancer / J. H. Rose [et al.] // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 24. – P. 4907-4917. – doi: 10.1200/JCO.2004.06.050.
6. Yadav, P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma / P. Yadav, M. Cook, P. Cockwell // Kidney Dis (Basel). – 2015. – Vol. 1, № 4. – P. 241-257. – doi: 10.1159/000442511.
7. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis

- / A. Bouchnita [et al.] // *Am J Hematol.* – 2016. – Vol. 91, № 4. – P. 371-378. – doi: 10.1002/ajh.24291.
8. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W. J. Chng [et al.] // *Leukemia.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 269-277. – doi: 10.1038/leu.2013.247.
 9. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar [et al.] // *Lancet. Oncology.* – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. e328-e346. – doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
 10. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group / H. Ludwig [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4039-4047. – doi: 10.1182/blood-2007-03-081018.
 11. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function / M. A. Dimopoulos [et al.] // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 722-729. – doi: 10.1093/annonc/mdr276.
 12. Mateos, M.-V. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient / M.-V. Mateos, J. F. San Miguel // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2017. – Vol. 2017, № 1. – P. 498-507. – doi: 10.1182/asheducation-2017.1.498.
 13. Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network / S. Ozaki [et al.] // *Acta Haematol.* – 2014. – Vol. 132, № 2. – P. 211-219. – doi: 10.1159/000357394.
 14. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management / S. V. Rajkumar // *Am J Hematol.* – 2022. – Vol. 97, № 8. – P. 1086-1107. – doi: 10.1002/ajh.26590.
 - middle-aged patients with late-stage cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4907-17. doi: 10.1200/JCO.2004.06.050.
 6. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis (Basel).* 2016;1(4):241-57. doi: 10.1159/000442511.
 7. Bouchnita A, Eymard N, Moyo TK, Koury MJ, Volpert V. Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol.* 2016;91(4):371-8. doi: 10.1002/ajh.24291.
 8. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014;28(2):269-77. doi: 10.1038/leu.2013.247.
 9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orlowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zomari E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
 10. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, Turesson I, Kyle RA, Blade J, Fonseca R, Dimopoulos M, Shimizu K, San Miguel J, Westin J, Harousseau JL, Beksac M, Boccadoro M, Palumbo A, Barlogie B, Shustik C, Cavo M, Greipp PR, Joshua D, Attal M, Sonneveld P, Crowley J. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2008;111(8):4039-47. doi: 10.1182/blood-2007-03-081018.
 11. Dimopoulos MA, Kastritis E, Michalis E, Tsatalas C, Michael M, Pouli A, Kartasis Z, Delimpasi S, Gika D, Zomas A, Roussou M, Konstantopoulos K, Pargharidou A, Zervas K, Terpos E. The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function. *Ann Oncol.* 2012;23(3):722-729. doi: 10.1093/annonc/mdr276.
 12. Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):498-507. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.498.
 13. Ozaki S, Harada T, Saitoh T, Shimazaki C, Itagaki M, Asaoku H, Kuroda Y, Chou T, Yoshiki Y, Suzuki K, Murakami H, Hayashi K, Mina R, Palumbo A, Shimizu K. Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. *Acta Haematol.* 2014;132(2):211-9. doi: 10.1159/000357394.
 14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1086-1107. doi: 10.1002/ajh.26590.

References

1. Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P. Challenges and Strategies in the Management of Multiple Myeloma in the Elderly Population. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(2):70-82. doi: 10.1007/s11899-019-00500-4.
2. Wildes TM, Rosko A, Tuchman SA. Multiple myeloma in the older adult: better prospects, more challenges. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2531-40. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1028.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-20. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
4. Pulte D, Gondas A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *Oncologist.* 2011;16(11):1600-3. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0229.
5. Rose JH, O'Toole EE, Dawson NV, Lawrence R, Gurley D, Thomas C, Hamel MB, Cohen HJ. Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and

MULTIPLE MYELOMA: FEATURES OF THE COURSE AND RESPONSE TO THERAPY IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Zh. M. Kozich¹, V. N. Martinkov¹, J. N. Pugacheva¹, N. N. Klimkovich²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Background: Multiple myeloma (MM) remains an incurable disease with the development of relapses, sometimes with an uncontrolled course leading to death regardless of the age of the patient. The use of new schemes and methods of treatment has not only significantly improved outcomes in younger MM patients but also improved the quality of life and survival in people over 65 years of age.

Objective: to determine the clinical features of the course of the disease and response to therapy in patients of different age groups with newly diagnosed multiple myeloma.

Material and Methods: An analysis of the data of 139 patients with newly diagnosed MM was carried out. The median follow-up was 25 months, with a maximum of 58 months. Patients were divided into study groups depending on age at the time of diagnosis: the first group - age up to 65 years (n=65); the second group - age from 65 years and older (n=74). The material of the study was clinical and anamnestic data, the results of laboratory blood tests: biochemical analysis and immunochemical analysis. All the patients underwent the whole body CT scan, diffusely weighted whole body MRI and bone marrow aspiration biopsy with immunophenotypic study.

As an induction therapy, according to international recommendations, courses of chemotherapy were used using various regimens containing bortezomib, depending on age and comorbidity.

Results. The MM variant with IgA secretion occurred 1.76 times more often in the first group (p=0.128).

In the first group hypercalcemia was somewhat more common (2.4 times, p=0.099) and an excess of LDH levels (2.9 times, p=0.072). In contrast, the presence of infectious complications (by 1.2 times, p=0.392), excess of the level of β_2 -microglobulin > 3 mg/l (by 1.6 times, p=0.086) and kidney damage (by 1.45 times, p=0.037) were more common in the second group, and in the latter case the differences were statistically significant.

Disease stage (p=0.0001), excess of β_2 microglobulin level (p=0.004), excess of LDH level (p=0.03), presence of anemic syndrome (p=0.003), hypercalcemia (p=0.02), presence of infectious complications (p=0.01) at the time of diagnosis were predictors of worse survival in the general group of MM patients.

Conclusion. The active use of new therapeutic strategies and regimens improves treatment outcomes not only in patients under 65 years of age, but also in older patients. New studies are needed to identify prognostic factors in individuals of different age groups in order to start personalized therapy and improve treatment outcomes.

Keywords: multiple myeloma, age, treatment outcomes.

For citation: Kozich ZhM, Martinkov VN, Pugacheva JN, Klimkovich NN. Multiple myeloma: features of the course and response to therapy in patients of different age groups. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(5):483-489. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-5-483-489>

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.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Козич Жанна Михайловна / Kozich Zhanna, e-mail: jannakoz@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3488-6650

Мартинков Виктор Николаевич / Martinkov Victor, e-mail: martinkov@rcrm.by, ORCID: 0000-0001-7029-5500

Пугачева Жанна Никитична / Pugacheva Janna, e-mail: j.pugacheva@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0310-5532

Климкович Наталья Николаевна / Klimkovich Natalia, e-mail: det.hematology@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7645-3952

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 04.07.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.09.2023