



## Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому

Л. П. Кузнецова<sup>1,A,D,E,F</sup>, М. О. Панасенко<sup>\*2,B,C</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», <sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Суттєві успіхи досягнуті в лікуванні множинної мієломи. Однак смертність пацієнтів залишається доволі високою, що пов'язано з коморбідністю. Тому вплив коморбідних станів на перебіг і виживання пацієнтів із множинною мієломою залишається актуальною проблемою.

Для огляду літератури використали пошукову систему PubMed для ідентифікації публікацій, що пов'язані з впливом коморбідності на виживаність хворих із множинною мієломою.

Коморбідність демонструє вплив на безрецидивне виживання та загальне виживання хворих на множинну мієлому. Інфекції є важливим фактором ризику ранньої смерті пацієнтів із множинною мієломою. Кардіоваскулярні порушення та ниркова недостатність є важливими ускладненнями, які пов'язані з безрецидивним виживанням і загальним виживанням. Кардіоваскулярні та тромбоемболічні події можуть бути пов'язані з лікуванням множинної мієломи, а саме із застосуванням інгібіторів протеосом та імуномодулювальних препаратів.

**Висновки.** Коморбідність відіграє важливу роль у прогнозі для пацієнтів із множинною мієломою. Лікування хворих на множинну мієлому для поліпшення безрецидивного та загального виживання має передбачати профілактику, лікування коморбідної патології.

### Коморбидная патология у пациентов с множественной миеломой

Л. Ф. Кузнецова, М. А. Панасенко

Существенные успехи достигнуты в лечении множественной миеломы. Тем не менее, смертность пациентов сохраняется достаточно высокой, что связано с коморбидностью. Поэтому влияние коморбидных состояний на течение множественной миеломы и выживание пациентов остается актуальной проблемой.

Для обзора литературы использовали поисковую систему PubMed для идентификации публикаций, связанных с влиянием коморбидности на выживание пациентов с множественной миеломой.

Коморбидные состояния влияют на безрецидивное выживание и общее выживание пациентов с множественной миеломой. Инфекции – важный фактор риска смерти этих пациентов. Кардиоваскулярные события и почечная недостаточность являются важными осложнениями, которые связаны с безрецидивным выживанием и общим выживанием. Кардиоваскулярные и тромбоемболіческие события могут быть связаны с лечением множественной миеломы, а именно с ингибиторами протеосом и иммуномодулирующими препаратами.

**Выводы.** Коморбидность играет важную роль в прогнозе для пациентов с множественной миеломой. Лечение больных с множественной миеломой для улучшения безрецидивного и общего выживания должно предусматривать профилактику, лечение коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** коморбидность, множественная миелома, кардиоваскулярные болезни, почечная недостаточность, инфекции, ингибиторы протеосом, иммуномодуляция.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 222–227**

### Comorbidities in patients with multiple myeloma

L. P. Kuznietsova, M. O. Panasenko

Most clinicians consider performance status and comorbidities rather than chronological age in determining prognosis and treatment. Significant advancements in the treatment of myeloma have occurred including routine use of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs; however, the impact of comorbidity on clinical outcomes has not been fully investigated.

#### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/171245>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084  
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.171245

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 222–227**

**Ключові слова:** коморбідність, множинна мієлома, кардіоваскулярні хвороби, ниркова недостатність, інфекції, інгібітори протеосом, імуномодуляція.

**\*E-mail:** panasenkomari@ukr.net

Надійшла до редакції: 08.04.2019 // Після доопрацювання: 23.04.2019 // Прийнято до друку: 03.05.2019

Here, we performed a review of the literature utilizing PubMed search engines to identify all publications comparing influence of comorbidities on survival of patients with multiple myeloma.

Comorbidities of patients with multiple myeloma have been demonstrated to affect progression-free survival and overall survival. Infections pose the greatest risk of early death in these patients. Cardiovascular and renal impairment is a dreaded complication in multiple myeloma and has been associated with decreased progression-free survival and overall survival. Cardiovascular complications associated with proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs are an important component in supportive care of patients with myeloma.

**Conclusions.** Comorbidity plays a critical role in the outcome of myeloma patients in terms of early mortality. The management of multiple myeloma patients with comorbidities is a challenge that should be addressed improving the measurement of comorbidity and the coordination of care.

**Key words:** comorbidity, multiple myeloma, cardiovascular diseases, renal insufficiency, infections, proteasome inhibitor, immunomodulation.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 222–227**

Множинна мієлома (ММ) – злоякісне захворювання, що характеризується неконтрольованою клональною проліферацією плазматичних клітин. ММ за поширеністю посідає друге місце серед онкогематологічної патології, що в європейських країнах становить 4–5 випадків на 100 000 населення [1]. Зазвичай, ММ виникає в людей похилого віку, середній вік на момент встановлення діагнозу становить 70 років. Майже 75 % смертей унаслідок ММ виникають у пацієнтів віком понад 65 років [19]. Хоча нові лікарські засоби істотно поліпшують виживання хворих на ММ, серед пацієнтів похилого віку ефективність лікування суттєво менша [13,20]. Добре відомі біологічні та генетичні прогностичні фактори, як-от вік, не пояснюють цю розбіжність [21].

Частота виникнення ММ збільшується з віком, тому поліпшення виживання пацієнтів під час застосування сучасних імуномодулювальних ліків, інгібіторів протеасом супроводжується збільшенням кількості хворих на ММ із коморбідною патологією [16]. Зв'язок коморбідності з віком суттєво збільшує ризики виникнення токсичності специфічного лікування. Ключовим завданням є вибір оптимального лікування для цих пацієнтів [17]. Нестабільних пацієнтів із суттєвою супутньою патологією зазвичай не залучають у клінічні дослідження, тому ефективність нових ліків для них відносно невідома.

Відомо, що при множинній мієломі пацієнти старшого віку мають гірший прогноз порівняно з іншими хворими [14]. Для цього є кілька підстав: по-перше, вік асоціюється з органною дисфункцією, зниженням функціонального статусу та збільшенням коморбідної патології [15], по-друге, у хворих старшого віку зменшується адаптація до стресорних факторів із кумулятивним дефіцитом багатьох фізіологічних систем, наслідком чого є збільшення ризику госпіталізацій, зменшення очікуваного періоду життя.

Датське популяційне дослідження коморбідності та смертності при множинній мієломі включило 2190 пацієнтів, із них 40,9 % мали коморбідну патологію [23]. Загальна коморбідність була збільшеною порівняно з популяційною когортою, частіше виявлялась серед чоловіків (42,9 %). Як у молодих пацієнтів, так і в пацієнтів похилого віку коморбідність асоціювалася зі збільшенням смертності. Добре відомі ускладнення ММ і смертність унаслідок множинної мієломи можуть частково пояснити

збільшення частоти коморбідності. Наприклад, збільшення ризику інфаркту міокарда протягом першого року може бути наслідком збільшення ризику тромбоемболій при множинній мієломі [22]. Коморбідність збільшує смертність хворих на ММ.

У деяких дослідженнях оцінювали вплив прогностичних факторів і коморбідності на ранню смертність у хворих на ММ. Концепція ранньої смертності не стандартизована та показала в дослідженнях високу варіабельність. Augustson E. M. et al. [27] уперше звернули увагу на аналіз ранньої смертності у 2005 р. Аналізуючи результати 5 досліджень, вони довели: рання смертність протягом 2 місяців виникає у 10 % хворих, із них у 45 % причиною смерті були бактеріальні інфекції. Kastritis E. et al. [28] визначили при ММ ранню смертність протягом 2 місяців у 6 % хворих, ранню смертність протягом 6 місяців у 13 % хворих, ранню смертність протягом 12 місяців у 18 % хворих. Kumar S. K. et al. [29] показали результати дослідження у клініці Мауо, де рання смертність протягом 12 місяців становила 13 %; M. A. Dimopoulos et al. [30] виявили: за даними групи дослідження мієломи у Греції, ниркова недостатність асоціюється з ранньою смертністю протягом 2 місяців від 12 % у хворих із тяжкою нирковою недостатністю до 3 % у пацієнтів із незначною нирковою недостатністю або її відсутністю.

Holmström M. O. et al. [31] презентували аналіз національної бази даних Данії, де хворі на ММ, яким не призначали високодозну хіміотерапію, мали ранню смертність протягом 6 місяців у 22 % випадків, що пов'язано з загальним станом, ISS і лактатдегідрогеназою. Найбільш частими причинами смерті були інфекції, серцева недостатність і ниркова недостатність.

O'Donnell E. K. et al. [32] показали результати дослідження медичного центру Бостона, де рання смертність протягом 2 років становила 32 % і була пов'язана з ISS, літичним ураженням кісток і нирковою недостатністю. Hsu P. et al. [33] опублікували результати дослідження в м. Тайпей, де ранню смертність протягом 2 місяців мали 12,6 % хворих. Серед найбільш частих причин смерті – інфекції, ниркова недостатність і серцева недостатність.

У дослідженні R. Ríos-Tamayo et al. [35] продемонстровано, що вік, наявність ниркової недостатності, респіраторні захворювання належать до незалежних факторів ризику ранньої смертності протягом 2 місяців. Основни-

ми предикторами ранньої смертності протягом 6 місяців були вік, ниркова недостатність і захворювання печінки. Аналіз ранньої смертності протягом 12 місяців встановив взаємозв'язок із віком, ISS, вірусним гепатитом С.

Підвищення в'язкості крові, протипухлинне лікування збільшують ризик тромбоемболічних подій на 1–2 %. Цей ризик може збільшуватися до 25 % залежно від хіміотерапевтичних, імуномодулювальних препаратів, що застосовуються в лікуванні ММ [2]. При ММ неконтрольований синтез легких ланцюгів імуноглобулінів може стати причиною вторинного амілоїдозу серця, що може призвести до серцевої недостатності [3].

ММ залишається інкурабельним захворюванням, але сучасні методи лікування, особливо це стосується імуномодулювальних ліків та інгібіторів протеосом, дають можливість поліпшити виживання та якість життя пацієнтів [4]. Застосування імуномодулювальних ліків, як-от леналідоміду, може бути пов'язано зі збільшенням ризику тромбоемболічних подій [2,42].

Першим інгібітором протеосом, ефективність якого досліджена в пацієнтів із ММ, був бортезоміб [5]. На підставі клінічного дослідження другої фази SUMMIT Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) дозволило застосування бортезомібу у 2003 р. [10]. Частково зворотна нейротоксичність є найбільш частою побічною дією препарату. У клінічному дослідженні APEx продемонстрована відсутність різниці між ризиком кардіоваскулярних подій залежно від лікування з призначенням бортезомібу та без нього [6].

Навіть порівняно з бортезомібом суттєво поліпшив виживання пацієнтів інгібітор протеосом останньої генерації карфілзоміб, але його протипухлинна дія пов'язана зі збільшенням ризику кардіоваскулярних подій, особливо серцевої недостатності та аритмій [2,4]. Збільшення випадків артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця у хворих, які отримували карфілзоміб, леналідомід і дексаметазон, порівняно з хворими, які отримували леналедомід і дексаметазон, у рамках дослідження ASPIRE показало необхідність продовження досліджень [7]. У дослідженні ENDEAVOR порівнювали ефективність і безпеку карфілзомібу з бортезомібом. Частота досягнення відповіді на лікування ММ і частота кардіоваскулярних побічних дій, включаючи артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність, були істотно більшими при застосуванні карфілзомібу [8].

Пероральний інгібітор протеосом іксазоміб дозволений для лікування рефрактерної множинної мієломи у 2015 р. У великому дослідженні найбільш частою побічною дією була патологія шлунково-кишкового тракту. Частота випадків артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда під час застосування іксазомібу наближалася до плацебо. Частота тромбоемболічних подій була меншою під час застосування іксазомібу [9]. Венозні тромбоемболічні події також несподівано рідко траплялися в пацієнтів, які лікувалися комбінацією бортезомібу, леналедомібу і дексаметазону [10].

Застосування променевої терапії на грудну клітку та додавання антрациклінів до лікування збільшують ризик

виникнення кардіотоксичності. Рівень біомаркерів та ехокардіографія до лікування не дають змоги ідентифікувати пацієнтів зі збільшеним ризиком кардіоваскулярних подій [11]. Концентрація тропоніну в сироватці крові вірогідно не вказує на ризик серцевої недостатності. Але збільшення рівня NT-pro-BNP може бути пов'язане зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка [12].

Міжнародна робоча група з мієломи запропонувала індекс коморбідності Чарлсона, що враховує вік пацієнта, когнітивний, фізичний стан, наявність коморбідних захворювань [18]. Цей оціночний індекс базується на даних трьох проспективних клінічних досліджень і прогнозує смертність і ризик токсичності в пацієнтів на множинну мієлому. В інших дослідженнях визначені прогностичні фактори загального виживання пацієнтів на ММ: вік, перша лінія лікування ММ, гіперкальціємія та порушення функції нирок, – а індекс коморбідності Чарлсона не показав незалежних предикторних властивостей [24].

Новітні шкали ризику включають активність ММ за міжнародною системою стадіювання (ISS), лактатдегідрогеназу, цитогенетичні аномалії високого ризику [25]. Вважається, що функціональні або геріатричні шкали оцінювання ризику повинні надати переваги в терапевтичній стратегії, враховуючи побічні дії ліків і смертності [26], але більшість шкал (індекс коморбідності Чарлсона, індекс коморбідності при трансплантації гемопоетичних клітин, індекс Каплан-Фейнштейна) не є специфічними саме для ММ. Не було чітко продемонстровано, яка саме з цих шкал є найбільш придатною для хворих на ММ.

## Висновки

1. Збільшується кількість доказів, що вказують на критичну роль коморбідності в перебігу ММ, предиктори загального виживання відрізняються від предикторів ранньої смертності. Ниркова недостатність залишається жорстким і стабільним предиктором ранньої смертності, але відносний внесок інших коморбідних станів: респіраторних інфекцій, захворювань печінки, вірусного гепатиту С – залежать від періоду оцінювання. Популяція пацієнтів похилого віку вкрай гетерогенна, й необхідні нові стратегії оцінювання їхнього прогнозу. Нестабільні пацієнти із суттєвою супутньою патологією зазвичай не представлені у клінічних дослідженнях, тому ефективність нових ліків для них відносно невідома.

2. Запобігання та лікування кардіоваскулярних і тромботичних подій, що асоціюються з новітньою терапією ММ, є важливим напрямом супровідної терапії в цих пацієнтів. Поліпшення профілактики та лікування інфекцій, дисфункції серця, нирок і печінки при ММ є шляхом для зменшення ранньої смертності при ММ [34]. У доступній фаховій літературі не знайшли даних проспективних досліджень прогнозу для хворих на ММ зі специфічними коморбідними станами. Необхідні популяційні дослідження для ідентифікації прогностичних факторів ранньої смерті серед невідібраних пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**Відомості про авторів:**

Кузнецова Л. П., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Панасенко М. О., старший лаборант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторах:**

Кузнецова Л. Ф., д-р мед. наук, профессор каф. общей практики – семейной медицины, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Панасенко М. А., старший лаборант каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Information about authors:**

Kuznietsova L. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine”.

Panasenko M. O., MD, Senior Laboratory Assistant of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / A. J. Cowan C. Allen, A. Barac et al. *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. Issue 9. P. 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] De Stefano V., Za T., Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014. Vol. 40. Issue 3. P. 338–347. doi: 10.1055/s-0034-1370793
- [3] European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias / M. Gavriatopoulou, P. Musto, J. Caers, et al. *Leukemia.* 2018. Vol. 32. Issue 9. P. 1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
- [4] Cornell R. F., Kassim A. A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* 2016. Vol. 51. Issue 4. P. 479–491. doi: 10.1038/bmt.2015.307
- [5] A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma / P. G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. Issue 26. P. 2609–2617. doi: 10.1056/NEJMoa030288
- [6] Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators / P. G. Richardson, P. Sonneveld, M. W. Schuster et al. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. Issue 24. P. 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
- [7] Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma / A. K. Stewart, S. V. Rajkumar, M. A. Dimopoulos et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. Issue 2. P. 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
- [8] Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study / M. A. Dimopoulos, P. Moreau, A. Palumbo et al. *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. Issue 1. P. 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
- [9] Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma / P. Moreau, T. Masszi, N. Grzasko et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282
- [10] A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma / P. G. Richardson, W. Xie, S. Jagannath et al. *Blood.* 2014. Vol. 123. Issue 10. P. 1461–1469. doi: 10.1182/blood-2013-07-517276
- [11] Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect / A. Rosenthal, J. Luthi, M. Belohlavek et al. *Blood Cancer J.* 2016. Vol. 6, e384. doi: 10.1038/bcj.2015.112
- [12] Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma / M. A. Dimopoulos, M. Roussou, M. Gavriatopoulou et al. *Blood Adv.* 2017. Vol. 1. Issue 7. P. 449–454. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003269
- [13] Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, H. Ludwig et al. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl 6. P. 133–137. doi: 10.1093/annonc/mdt297
- [14] Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 / M. Schaapveld, O. Visser, S. Siesling et al. *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46. Issue 1. P. 160–169. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006
- [15] Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care / L. P. Fried, L. Ferrucci, J. Darer et al. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2004. Vol. 59. Issue 3. P. 255–263. doi: 10.1093/gerona/59.3.M255
- [16] Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic / I. Turesson, R. Velez, S. Y. Kristinsson et al. *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85. Issue 3. P. 225–230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [17] Age and aging in blood disorders: multiple myeloma / S. Zweegman, A. Palumbo, S. Bringhen et al. *Haematologica.* 2014. Vol. 99. Issue 7. P. 1133–1137. doi: 10.3324/haematol.2014.110296
- [18] Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group / A. Palumbo, S. Bringhen, M. Mateos et al. *Blood.* 2015. Vol. 125. P. 2068–2074. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187
- [19] SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007 / S. F. Altekruse, C. L. Kosary, M. Krapcho et al. *National Cancer Institute, Bethesda.* – 2010.
- [20] Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials / S. Bringhen, M. V. Mateos, S. Zweegman et al. *Haematologica.* 2013. Vol. 98. Issue 6. P. 980–987. doi: 10.3324/haematol.2012.075051
- [21] IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W. J. Chng, A. Dispenzieri, C. S. Chim et al. *Leukemia.* 2014. Vol. 28. Issue 2. P. 269–277. doi: 10.1038/leu.2013.247
- [22] Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study / S. Y. Kristinsson, R. M. Pfeiffer, M. Bjorkholm et al. *Blood.* 2010. Vol. 115. Issue 24. P. 4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
- [23] The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study / H. Gregersen, A. Vangsted, N. Abildgaard et al. *Cancer Med.* 2017. Vol. 6. Issue 7. P. 1807–1816. doi: 10.1002/cam4.1128
- [24] The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study / B. E. Oortgiesen, E. N. van Roon, P. Joosten et al. *Pharmacol.* 2017. Vol. 73. Issue 6. P. 771–778. doi: 10.1007/s00228-017-2227-1
- [25] Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group / A. Palumbo, H. Avet-Loiseau, S. Oliva et al. *Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. Issue 26. P. 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- [26] Larocca A., Palumbo A. How I treat fragile myeloma patients. *Blood.* 2015. Vol. 126. Issue 19. P. 2179–2185. doi: 10.1182/blood-2015-05-612960
- [27] Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma / B. M. Augustson, G. Begum, J. A. Dunn et al. *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 9219–9226. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086
- [28] Very early death (<2 months) In myeloma is associated with advanced age, poor performance status and reduced use of novel agents, while early death within 12 months is associated with high risk features of both the disease and the patient / E. Kastriitis, E. Terpos, M. Roussou et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2013. Vol. 122.

- [29] Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients / S. K. Kumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy et al. *Leukemia*. 2014. Vol. 28. Issue 5. P. 1122–1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
- [30] Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents / M. A. Dimopoulos, S. Delimpasi, E. Katodritou et al. *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. Issue 1. P. 195–200. doi: 10.1093/annonc/mdt483
- [31] Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database / M. O. Holmström, P. Gimsing, N. Abildgaard et al. *Am J Hematol*. 2015. Vol. 90. Issue 4. E73–E74. doi: 10.1002/ajh.23932
- [32] Early mortality in newly diagnosed multiple myeloma in the context of novel drugs / E. K. O'Donnell, J. Kabrt, N. Ezenwajaku et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2015. Vol. 126.
- [33] Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma / P. Hsu, T. W. Lin, J. P. Gau et al. *Medicine*. 2015. Vol. 94. Issue 50. P. 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305
- [34] Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma / W. I. Gonsalves, K. Godby, S. K. Kumar, et al. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91. Issue 1. P. 101–108. doi: 10.1002/ajh.24129
- [35] Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients / R. Ríos-Tamayo, J. Sáinz, J. Martínez-López et al. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91. Issue 7. P. 700–704. doi: 10.1002/ajh.24389
- References**
- [1] Cowan, A. J., Allen, C., Barac, A., Basaleem, H., Bensenor, I., Curado, M. P., et al. (2018) Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.*, 4(9), 1221–1227. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
- [2] De Stefano, V., Za, T., & Rossi, E. (2014) Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin. Thromb. Hemost.*, 40(3), 338–347. doi: 10.1055/s-0034-1370793
- [3] Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastritis, E., van de Donk, N., et al. (2018) European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*, 32(9), 1883–1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7
- [4] Cornell, R. F., & Kassim, A. A. (2016) Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.*, 51(4), 479–91. doi: 10.1038/bmt.2015.307
- [5] Richardson, P. G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., et al. (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 348(26), 2609–2617. doi: 10.1056/NEJMoa030288
- [6] Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., et al. (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 352(24), 2487–2498. doi: 10.1056/NEJMoa043445
- [7] Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 372(2), 142–152. doi: 10.1056/NEJMoa1411321
- [8] Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hájek, R., et al. (2016) Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.*, Vol. 17(1), 27–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
- [9] Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis Nizar, J., Hansson, M., et al. (2016) Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 374, 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1516282
- [10] Richardson, P. G., Xie, W., Jagannath, S., Jakubowiak, A., Lonial, S., Raju, N. S., et al. (2014) A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood.*, 123(10), 1461–1469. doi: 10.1182/blood-2013-07-517276
- [11] Rosenthal, A., Luthi, J., Belohlavek, M., Kortüm, K. M., Mookadam, F., Mayo, A., et al. (2016) Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect. *Blood Cancer J.*, 6, e384. doi: 10.1038/bcj.2015.112
- [12] Dimopoulos, M. A., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., Psimenou, E., Ziogas, D., Eleutherakis-Papaikovou, E., et al. (2017) Cardiac and renal complications of carfilzomib in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.*, 1(7), 449–454. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003269
- [13] Moreau, P., San Miguel, J., Ludwig, H., Schouten, H., Mohty, M., Dimopoulos, M., et al. (2013) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 24, Suppl 6, 133–137. doi: 10.1093/annonc/mdt297
- [14] Schaapveld, M., Visser, O., Siesling, S., Schaar, C. G., Zweegman, S., Vellenga, E., et al. (2010) Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989. *Eur. J. Cancer.*, 46(1), 160–169. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.006
- [15] Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J., Anderson, G., et al. (2004) Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 59(3), 255–263. doi: 10.1093/gerona/59.3.M255
- [16] Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S. Y., & Landgren, O. (2010) Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin. Proc.*, 85(3), 225–230. doi: 10.4065/mcp.2009.0426
- [17] Zweegman, S., Palumbo, A., Bringhen, S., & Sonneveld, P. (2014) Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica.*, 99(7), 1133–1137. doi: 10.3324/haematol.2014.110296
- [18] Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M., Larocca, A., Facon, T., Kumar, S. K., et al. (2015) Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group. *Blood.*, 125(13), 2068–2074. doi: 10.1182/blood-2014-12-615187
- [19] Altekruse, S. F., Kosary, C. L., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., & Waldron, W. (2010) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. *National Cancer Institute, Bethesda.*
- [20] Bringhen, S., Mateos, M. V., Zweegman, S., Larocca, A., Falcone, A. P., Oriol, A., et al. (2013) Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica.*, 98(6), 980–987. doi: 10.3324/haematol.2012.075051
- [21] Chng, W. J., Dispenzieri, A., Chim, C. S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., et al. (2014) IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2), 269–277. doi: 10.1038/leu.2013.247
- [22] Kristinsson, S. Y., Pfeiffer, R. M., Bjorkholm, M., Goldin, L. R., Schulman, S., Blimark, C., et al. (2010) Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood.*, 115(24), 4991–4998. doi: 10.1182/blood-2009-11-252072
- [23] Gregersen, H., Vangsted, A., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Pedersen, R. S., Frølund, U. C., et al. (2017) The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.*, 6(7), 1807–1816. doi: 10.1002/cam4.1128
- [24] Oortgiesen, B. E., van Roon, E. N., Joosten, P., Kibbelaar, R. E., Storm, H., Hovenga, S., et al. (2017) The role of initial clinical presentation, comorbidity and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study. *Pharmacol.*, 73(6), 771–778. doi: 10.1007/s00228-017-2227-1
- [25] Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et al. (2015) Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Clin Oncol.*, 33(26), 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- [26] Larocca, A., & Palumbo, A. (2015) How I treat fragile myeloma patients. *Blood.*, 126(19), 2179–2185. doi: 10.1182/blood-2015-05-612960

- [27] Augustson, B. M., Begum, G., Dunn, J. A., Barth, N. J., Davies, F., Morgan, G., et al. (2005) Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002-Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma. *J Clin Oncol.*, 23(36), 9219–9226. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086
- [28] Kastritis, E., Terpos, E., Roussou, M., et al. (2013) Very early death (<2 months) In myeloma is associated with advanced age, poor performance status and reduced use of novel agents, while early death within 12 months is associated with high risk features of both the disease and the patient. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 122.
- [29] Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., et al. (2014) Continued improvement in survival in multiple myeloma: Changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.*, 28(5), 1122–1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
- [30] Dimopoulos, M. A., Delimpasi, S., Katodritou, E., Vassou, A., Kyrtsonis, M. C., Repousis, P., et al. (2014) Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.*, 25(1), 195–200. doi: 10.1093/annonc/mdt483
- [31] Holmström, M. O., Gimsing, P., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Helleberg, C., Clausen, N. A., et al. (2015) Causes of early death in multiple myeloma patients who are ineligible for high-dose therapy with hematopoietic stem cell support: A study based on the nationwide Danish Myeloma Database. *Am J Hematol.*, 90(4), 73–74. doi: 10.1002/ajh.23932
- [32] O'Donnell, E. K., Kabrt, J., Ezenwajiaku, N., Yee, A. J., Horick, N., & Raje, N. S. (2015) Early mortality in newly diagnosed multiple myeloma in the context of novel drugs. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 126.
- [33] Hsu, P., Lin, T. W., Gau, J. P., Yu, Y. B., Hsiao, L. T., Tzeng, C. H., et al. (2015) Risk of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Medicine.*, 94(50), 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000002305
- [34] Gonsalves, W. I., Godby, K., Kumar, S. K., & Costa, L. J. (2016) Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.*, 91(1), 101–108. doi: 10.1002/ajh.24129
- [35] Ríos-Tamayo, R., Sáinz, J., Martínez-López, J., Puerta, J. M., Chang, D. Y., Rodríguez, T., et al. (2016) Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol.*, 91(7), 700–704. doi: 10.1002/ajh.24389