

Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области

А.С. Лучинин¹, С.В. Семочкин², Н.В. Минаева¹, Н.М. Поздеев¹, И.В. Парамонов¹

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»;
Россия, 610027 Киров, Красноармейская, 72;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Сергеевич Лучинин glivec@mail.ru

Введение. Эпидемиология множественной миеломы (ММ) в России изучена недостаточно. Доступные данные носят разрозненный характер.

Цель исследования – анализ основных эпидемиологических показателей ММ в Кировской области на основе данных собственного регионального популяционного регистра.

Материалы и методы. В исследование включено 567 пациентов с впервые диагностированной ММ в период с 1994 по 2016 г. Медиана возраста заболевших составила 64 года (разброс 29–90 лет). Стандартизированная заболеваемость ММ документирована на уровне 1,8 случая на 100 тыс. населения в год.

Результаты. Прослеживается положительный тренд заболеваемости и распространенности ММ и отрицательный ежегодной летальности. В ближайшие 2–3 года прогнозируется рост интенсивной заболеваемости ММ до 2,2–2,3 новых случая и ее распространенности до 12–13 пациентов на 100 тыс. населения. Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) составил в 1994–1999 гг. 18 %, в 2000–2005 гг. – 24 % и 2006–2011 – 36 %, медиана ОВ – 28, 26 и 38 мес соответственно. Медиана ОВ для пациентов, заболевших в период 2012–2016 гг., не достигнута. В основе роста распространенности ММ и снижения летальности лежит очевидная высокая эффективность новых бортезомибсодержащих режимов терапии.

Выводы. В Кировской области стандартизированная заболеваемость ММ составляет 1,8 случая на 100 тыс. населения, распространенность ММ имеет линейную тенденцию роста в пределах анализируемого периода наблюдения (1994–2016 гг.) с 3 до 11 находящихся на учете пациентов в пересчете на 100 тыс. населения, в целом 5-летняя ОВ с 1994 по 2011 г. возросла с 18 до 36 %. ОВ больных ММ увеличивается начиная с 2006 г., что обусловлено внедрением бортезомибсодержащих программ химиотерапии и ростом числа выполняемых трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: множественная миелома, заболеваемость, распространенность, летальность, общая выживаемость

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56

Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers

A.S. Luchinin¹, S.V. Semochkin², N.V. Minaeva¹, N.M. Pozdееv¹, I.V. Paramonov¹

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under Federal Medical and Biological Agency of Russia;
72 Krasnoarmeyskaya str., Kirov 610027, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianova str., Moscow 117997, Russia

Introduction. The epidemiology of multiple myeloma (MM) in Russia is poorly understood. Available data are limited.

The aim of this study was to analyze the basic epidemiological parameters of MM in the Kirov region based on own regional population register data.

Materials and methods. Five hundred and sixty-seven patients with newly diagnosed MM between 1994 and 2016 were included. The median age was 64 years (range, 29–90). The age-standardized incidence of MM in Kirov region was 1.8 cases per 100.000/year.

Results. During research period (23 years) we have the positive trend of the incidence and prevalence of MM and negative tendency of mortality every year. Our prognosis of the intensive incidence in Kirov region is 2.2–2.3 cases per 100.000 in 2017–2019 years. The 5-year overall survival rate (5y-OS) was 18 % (1994–1999); 24 % (2000–2005) and 36 % (2006–2011) respectively. The median OS was 28; 26 and 38 month respectively. The median OS for patients who diagnosed in the period 2012–2016 was not achieved. The reason for the increase in the prevalence of the disease and the reduction in mortality is the greater effectiveness of new bortezomib-containing chemotherapy regimens.

Conclusion. Among the Kirov region population standardized incidence of MM is 1.8 cases per 100.000/year. The prevalence of MM in the Kirov region has a linear growth trend from 3 to 11 patients per 100.000 peoples within the analyzed period of observation 1994–2016. OS increased from 18 to 36 % in the period from 1994 to 2011. OS of MM patients has been increasing since 2006, due to using bortezomib-containing treatment options and autologous stem cell transplantation. In general, the 5-year OS increased from 18 to 36% in the period from 1994 to 2011.

Key words: multiple myeloma, incidence, prevalence, mortality, overall survival

Введение

Множественная миелома (ММ) — это злокачественное заболевание с морфологическим субстратом из плазматических клеток, которое обычно сопровождается секрецией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных легких цепей, анемией, поражением костей и почечной недостаточностью [1]. Медиана возраста на момент постановки диагноза варьирует от 60 до 70 лет. Около 40 % людей заболевают в возрасте менее 60 лет и только 2–3 % — моложе 40 лет [2, 3]. В литературе описаны единичные наблюдения за пациентами в возрасте от 8 до 26 лет [4]. Соотношение мужчин и женщин среди больных ММ в Северной Америке и странах Западной Европы составляет 1,0/0,7–0,8 [5, 6], в Российской Федерации — 1,0/1,4 [1].

Заболеваемость ММ зависит от страны, расы и пола и составляет примерно 10–15 % случаев гемобластозов и 0,8 % — всех онкологических заболеваний [5]. Географически она широко варьирует в разных регионах мира и максимальна в индустриализованных районах Австралии, Новой Зеландии, Европы и Северной Америки [7]. Заболеваемость ММ в США в среднем составляет 4–5 новых случаев, среди популяции афроамериканцев может достигать 9–10 заболевших на 100 тыс. населения в год [8, 9]. Напротив, в странах Восточной Азии, в частности в Японии, этот показатель ниже и не превышает 1,2 случая на 100 тыс. населения в год [10]. К странам с низкой заболеваемостью ММ относятся Южная Корея (1,4) [11], Китай (1,3) [12] и Тайвань (1,8 случая на 100 тыс. населения в год) [13].

Пока ММ остается неизлечимой патологией, и поэтому основная цель лечения заключается в продлении общей выживаемости (ОВ). Данный показатель в разных странах варьирует и зависит от качества оказываемой медицинской помощи. До эры лечения бортезомибом 5-летняя ОВ при ММ не превышала 15–20 %, но в период с 2004 по 2011 г. отмечается ее значимое увеличение. Особенно прогресс очевиден в экономически развитых странах мира [14]. Это связано с качественными изменениями лечения ММ, включающими использование новой, таргетной терапии (бортезомиб, леналидомид) [15, 16].

Эпидемиология ММ в России изучена недостаточно, и данные, посвященные этому вопросу, присутствуют только в единичных публикациях. Так, интенсивный показатель заболеваемости ММ в Тульской области составлял 2,8–2,9 случая на 100 тыс. населения [17], в то время как в Иркутской области он был в 2 раза ниже (1,37 случая) [18]. В Кировской области эпидемиологический анализ ММ ранее не проводился. Как видим, эпидемиологические данные по ММ зависят от географического региона. В целом средняя заболеваемость ММ по России равняется 1,2 случая на 100 тыс. населения в год [19]. Эпидемиологические исследования ММ в России не систематизированы

и носят спорадический характер. Изучение эпидемиологических особенностей ММ является актуальным и востребованным направлением в онкогематологии.

Цель работы — анализ основных эпидемиологических показателей ММ в Кировской области на основе данных собственного регионального популяционного регистра.

Материалы и методы

Для целей настоящего анализа из популяционного регистра была выбрана информация о 567 пациентах (215 мужчин, 352 женщины) с впервые диагностированной ММ, выявленной в период с 01.01.1994 по 31.12.2016 г. Общий период наблюдения составил 23 года. Соотношение мужчин и женщин равнялось 1,0 к 1,6. Возраст пациентов на момент установления диагноза ММ колебался от 29 до 90 лет (медиана 64 года).

Эпидемиологический анализ заключался в расчете показателей интенсивной и стандартизированной заболеваемости, распространенности и ежегодной летальности. Интенсивную заболеваемость определяли как число вновь выявленных случаев ММ к среднегодовой численности населения, пересчитанное на 100 тыс. населения. Для сравнения заболеваемости ММ в России и других странах пользовались прямым методом стандартизации с применением мирового стандарта возрастного распределения [20]. Для расчетов использовалась справочная информация о распределении населения региона по полу и возрасту, опубликованная территориальным органом Федеральной службы государственной статистики по Кировской области [21]. Распространенность ММ определяли как общее число живых пациентов на конец года к среднегодовой численности населения, пересчитанное на 100 тыс. человек, ежегодный показатель летальности — как отношение числа умерших пациентов в текущем году к общему числу наблюдаемых больных, выраженное в процентах.

Для построения прогностических эпидемиологических моделей использовали простую линейную регрессию по методу Пирсона. Уравнение линейной регрессии имеет вид

$$Y = b_0 + b_1 \times X,$$

где Y — зависимая переменная (заболеваемость или распространенность), X — предиктор (календарный год), b_0 и b_1 — коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в Кировской области за исследуемый период.

Помимо уравнения регрессии, каждая модель характеризуется коэффициентом детерминации R^2 — долей дисперсии зависимой переменной, объясняемой рассматриваемой моделью, числом степеней свободы DF , рассчитанным критерием Фишера F для проверки

нулевой гипотезы и достигнутым уровнем статистической значимости p . При нарушении линейности взаимосвязи переменных использовали их логарифмическую трансформацию. Корреляционную зависимость между величинами оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Показатели ОВ рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением кривых выживаемости, при этом ОВ – это время от старта лечения до смерти пациента вследствие любой причины (полное наблюдение) или до известной даты последнего наблюдения (цензурированное наблюдение), пока пациент был жив. Сравнительный анализ ОВ в разных группах больных, разделенных по одному из изучаемых признаков, проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Описательная статистика включала в себя расчеты диапазона выборок с минимальным и максимальным значениями, медианы, средней, доверительного интервала (ДИ) средней и стандартного отклонения. Для сравнения выборок с количественными переменными и нормальным или близким к нормальному распределением использовали t -критерий Стьюдента. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Статистический анализ проводили с применением программного обеспечения для статистической обработки данных R, версия 3.3 (<https://www.r-project.org>). Допустимым уровнем статистической значимости любого теста, используемого в работе, считался $\alpha < 0,05$.

Результаты

Клиническую стадию ММ определили по классификации Дьюри–Салмона (Durie–Salmon) у 546 пациентов, из которых стадию IA диагностировали у 52 (9,5 %) больных, ПА – у 243 (44,5 %), ПВ – у 40 (7,3 %), ПИА – у 143 (26,2 %), ПИВ – у 68 (12,5 %). Иммунохимический вариант ММ известен у 535 пациентов. По типу секретируемого иммуноглобулина (Ig) диагностирована миелома IgG в 315 (59 %) случаях, IgA – в 115 (21,5 %), вариант с секрецией легких цепей иммуноглобулинов Бенс–Джонса – в 81 (15 %), IgD – в 1 (0,2 %), IgE – в 1 (0,2 %), несекретирующая форма – в 22 (4,1 %).

Возраст мужчин колебался от 29 до 88 лет (медиана – 61 год), женщин – от 33 до 90 лет (медиана – 66 лет). Средний возраст мужчин ($61,1 \pm 10,5$ года) статистически значимо меньше, чем у женщин ($65,0 \pm 10,3$ года), t -критерий Стьюдента равен $-4,31$ ($p < 0,001$). На момент постановки диагноза 336 (59 %) из всех больных находились в самой многочисленной возрастной группе – от 50 до 70 лет, только 10 (1,8 %) пациентов были моложе 40 лет (рис. 1).

Важно отметить, что за исследуемый период население Кировской области сократилось с 1,4 до 1,3 млн человек. С учетом поправки на этот факт средняя интенсивная ежегодная заболеваемость ММ в Киров-

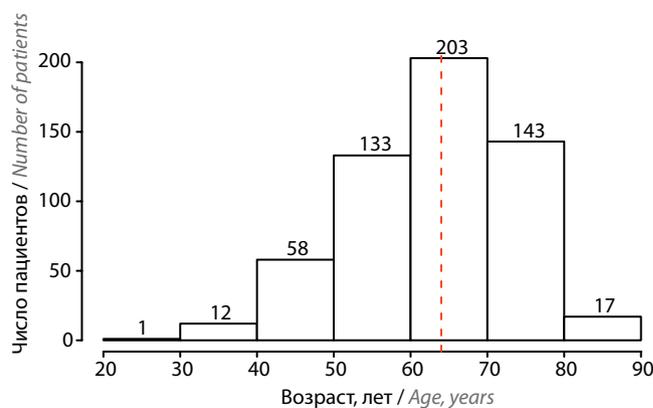


Рис. 1. Распределение больных множественной миеломой по возрастным группам. Красной пунктирной линией показана медиана возраста (64 года)

Fig. 1. Distribution of multiple myeloma patients by age group. The red dotted line represents the median age (64 years)

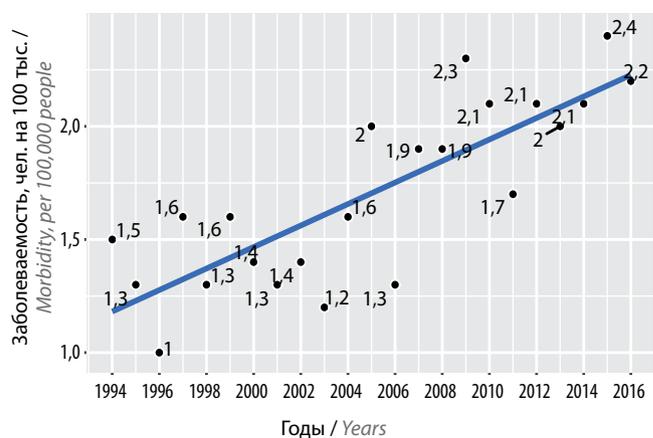


Рис. 2. Регистрируемая интенсивная заболеваемость множественной миеломой в Кировской области с 1994 по 2016 г.

Fig. 2. The recorded intensive multiple myeloma morbidity in the Kirov region in 1994–2016

ской области за 23 года наблюдения составила 1,7 случая (95 % ДИ 1,54–1,87) на 100 тыс. населения. Медиана ежегодного числа впервые диагностированных случаев ММ равнялась 25. Минимальная заболеваемость, зарегистрированная в 1996 г., – 1,0 случая на 100 тыс. населения, максимальная (в 2009 и 2015 гг.) – по 2,4 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2). Визуально прослеживается положительный тренд прироста ежегодной заболеваемости, что согласуется с линейным коэффициентом корреляции Пирсона, равным 0,81 (сильная корреляционная связь) при $p < 0,001$. Нелинейные колебания заболеваемости в ранние годы изучаемого периода, как видно из графика (см. рис. 2), могут быть обусловлены погрешностями ретроспективного сбора данных.

Для поиска начала формирования наблюдаемого тренда мы применили метод скользящей средней (simple moving average, SMA) и рассчитали среднюю заболеваемость за 6-летние промежутки времени начиная с 1994 г. (рис. 3). Формирование четкого

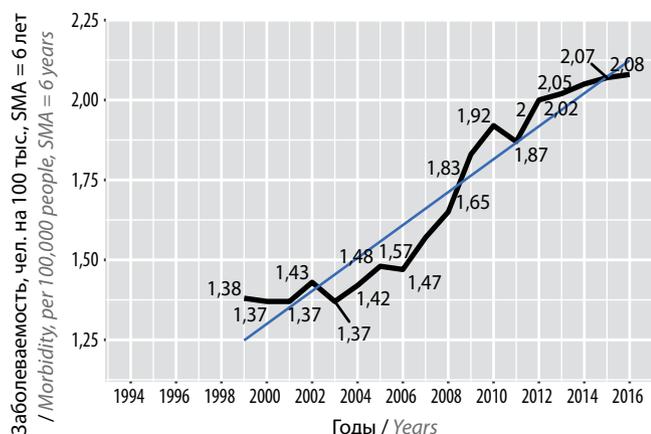


Рис. 3. Интенсивная нестандартизированная заболеваемость множественной миеломой в Кировской области в период с 1994 по 2016 г., рассчитанная методом скользящей средней с периодом 6 лет. SMA – скользящая средняя

Fig. 3. Intensive non-standardized multiple myeloma morbidity in the Kirov region in 1994–2016, calculated by the moving average method with a period of 6 years. SMA is the moving average

линейного тренда можно наблюдать с 2003 г. – коэффициент корреляции Пирсона равен 0,96 (очень высокая корреляционная связь), $p < 0,001$. Наличие роста линейного тренда заболеваемости позволило построить прогностическую модель с использованием простой линейной регрессии. Формула рассчитанной модели:

$$\text{заболеваемость} = \text{значение календарного года} \times \times 0,048 (b_1) - 93,59 (b_0),$$

при $R^2 = 0,64$; $F = 40,57$ и $DF = 21$ ($p < 0,001$), где b_1 и b_0 – коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в Кировской области за исследуемый период, R^2 – коэффициент детерминации, DF – число степеней свободы, F – критерий Фишера. Используя данную модель можно краткосрочно прогнозировать заболеваемость ММ в Кировской области, подставляя в уравнение значение календарного года. Таким образом, согласно модели прогнозируемая заболеваемость ММ в Кировской области в 2017, 2018 и 2019 гг. будет составлять соответственно 2,3 (95 % ДИ 1,7–2,8), 2,3 (1,8–2,3) и 2,4 (1,8–2,9) случая на 100 тыс. населения. Следует отметить, что с увеличением периода прогноза точность последнего понижается.

Средняя интенсивная заболеваемость среди мужчин составила 1,4 (95 % ДИ 1,18–1,55) новых случаев ММ на 100 тыс. мужского населения в год, женщин – 2 (95 % ДИ 1,74–2,28) на 100 тыс. женского населения ежегодно. Различия в заболеваемости ММ среди женщин и мужчин статистически значимы (t -критерий $-4,113$; $p = 0,0002$). Стандартизированная прямым методом по численности мужского и женского

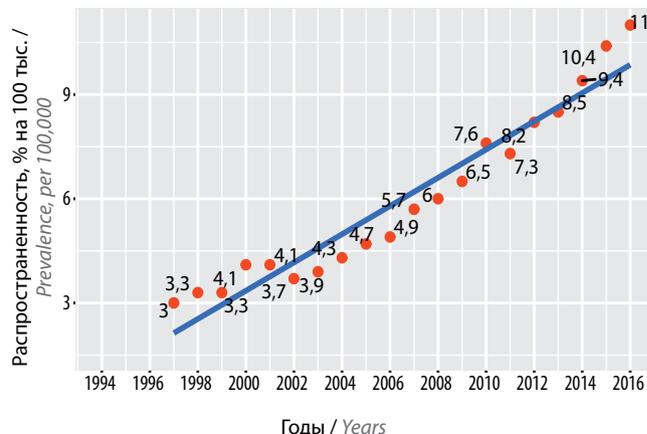


Рис. 4. Показатели распространенности множественной миеломы в Кировской области в период с 1997 по 2016 г.

Fig. 4. The prevalence of multiple myeloma in the Kirov region in 1997–2016

населения заболеваемость ММ среди лиц разного пола также статистически значимо отличалась друг от друга (t -критерий 5,084; $p < 0,0001$). Общая стандартизированная прямым методом по мировому стандарту возрастного распределения заболеваемость ММ в Кировской области в 2016 г. составляла 1,8 случая на 100 тыс. населения.

Распространенность ММ за последние 23 года увеличилась с 3 до 11 на 100 тыс. человек в год. Средняя распространенность ММ составила 5,9 (95 % ДИ 4,98–7,01) на 100 тыс. населения (рис. 4). Визуально на графике прослеживается положительный линейный тренд увеличения ежегодной распространенности, что согласуется с линейным коэффициентом корреляции Пирсона, равным 0,97 (очень сильная корреляционная связь), $p < 0,0001$. Наличие положительной сильной корреляции календарного года и показателя распространенности позволило построить прогностическую модель с использованием простой линейной регрессии с логарифмической трансформацией зависимой переменной (распространенность) и независимого предиктора (календарного года). Формула рассчитанной модели с логарифмической трансформацией:

$$\ln(\text{распространенность}) = \ln(\text{календарный год}) \times \times 136,9 (b_1) - 1039,1 (b_0)$$

при $R^2 = 0,97$; $F = 660$ и $DF = 18$ ($p < 0,0001$), где b_1 и b_0 – коэффициенты, рассчитанные по методу линейной регрессии на основе известных данных о заболеваемости или распространенности ММ в области за исследуемый период.

Используя данную модель, можно краткосрочно прогнозировать распространенность ММ в Кировской области, подставляя в уравнение значение календарного года. При долгосрочном прогнозе точность последнего понижается. В связи с тем что в модели используется логарифмическая трансформация переменных, интерпретация ее результатов подчи-

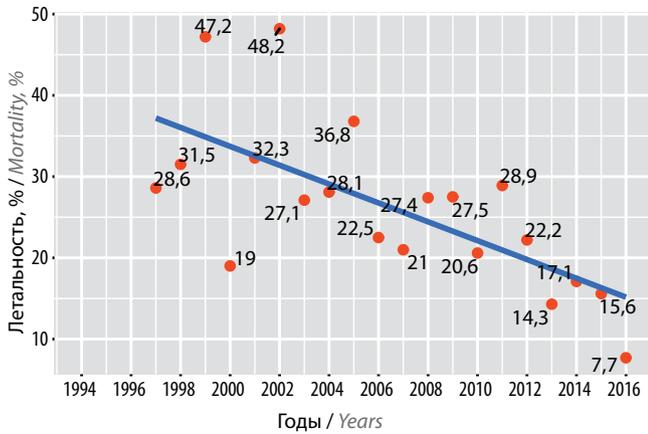


Рис. 5. Показатели летальности больных множественной миеломой в Кировской области с 1997 по 2016 г.
Fig. 5. The mortality rates of multiple myeloma patients in the Kirov region in 1997–2016

няется правилу: при изменении предиктора на 1 % зависимая переменная меняется на b_1 %. Следовательно, согласно рассчитанной модели, с увеличением периода наблюдения на 1 год прогнозируется рост распространенности на 6,8 % в сравнении с предыдущим годом. Таким образом, прогнозируемая распространенность в 2017 г. составит 11,7 случая заболевания на 100 тыс. населения, в 2018 – 12,5 случая.

Не менее важным для изучения эпидемиологического процесса является показатель летальности, который мы рассчитали за период с 1997 по 2016 г. (рис. 5). Несмотря на значительные колебания показателя летальности, которые встречаются в начале исследовательского периода и, вероятно, обусловлены погрешностями ретроспективного сбора данных, с течением времени наблюдается отрицательный линейный тренд. Линейный коэффициент корреляции Пирсона был равен $-0,67$ (средняя отрицательная корреляционная связь), $p < 0,0001$. Снижение показателя летальности на фоне роста распространенности косвенно указывает на увеличение ОВ.

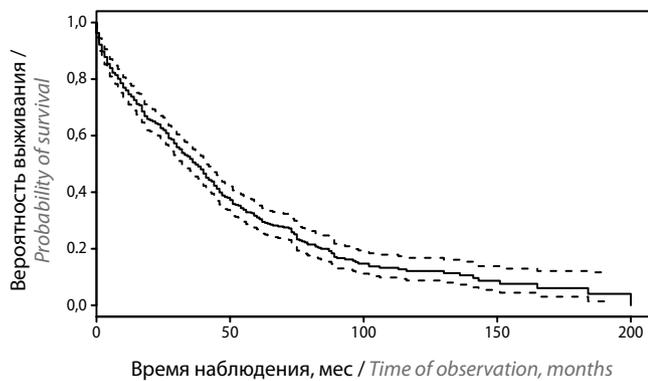


Рис. 6. Общая выживаемость всех больных множественной миеломой с 1994 по 2016 г.
Fig. 6. Overall survival of multiple myeloma patients in 1994–2016

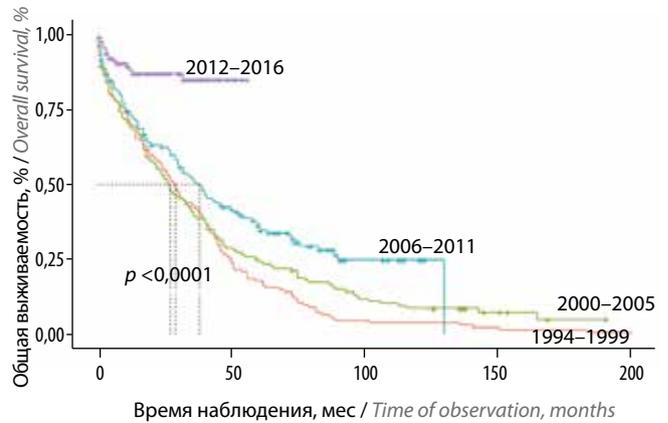


Рис. 7. Сравнение показателей общей выживаемости пациентов с множественной миеломой в разные периоды наблюдения
Fig. 7. Overall survival of multiple myeloma patients at different time periods

Медиана ОВ для всех больных ММ, включенных в исследование, составила 36 мес, показатель 5-летней ОВ – 31 %, 10-летней – 12 % (рис. 6). Так как за последние 10 лет терапия ММ качественно изменилась, а показатели летальности больных ММ уменьшились, мы изучили динамику изменения ОВ пациентов в различные, схожие по продолжительности календарные периоды наблюдения с интервалом в 6 лет (рис. 7). Статистически значимые отличия в ОВ появились после 2005 г. ($p < 0,0001$). Пятилетняя ОВ с 1994 по 2011 г. фактически увеличилась в 2 раза – с 18 до 36 %, медиана ОВ – с 28 до 38 мес. Текущая медиана ОВ больных ММ, заболевших с 2012 по 2016 г., пока не достигнута, и можно прогнозировать дальнейшее увеличение показателей выживаемости (см. таблицу).

Показатели общей выживаемости (ОВ) больных множественной миеломой в различные периоды наблюдения

Overall survival (OS) of multiple myeloma patients at different periods

Период, годы / Period, years	Число больных / Number of patients	Медиана ОВ, мес / Median OS, month	5-летняя ОВ, % / 5-years OS, %	Медиана наблюдения, мес / Median follow-up, month
1994–1999	136	28	18	28,5 28.5
2000–2005	133	26	24	26,0 26.0
2006–2011	156	38	36	32,0 32.0
2012–2016	142	Не достигнута / Not achieved	–	16,0 16.0

Обсуждение

В исследовании мы использовали данные из популяционного регионального регистра ММ Кировской области, что позволило с высокой точностью оценить основные эпидемиологические характеристики ММ. Интенсивные и стандартизированные среднегодовые показатели заболеваемости ММ в Кировской области меньше аналогичных в странах Европы и США и соответствуют таковым в Восточной Азии [2, 3, 7, 10–13]. На протяжении анализируемого периода (с 1994 по 2016 г.) имеется четкая тенденция роста заболеваемости ММ. Текущий средний показатель интенсивной заболеваемости в Кировской области составляет 1,7 случая на 100 тыс. населения в год. В ближайшие 3 года прогнозируется его рост до 2,3–2,4 новых случаев на 100 тыс. населения.

Распространенность ММ статистически значимо коррелирует со временем на протяжении всего периода наблюдения, что проявляется ежегодным приростом абсолютного числа наблюдаемых пациентов. Увеличение распространенности ММ напрямую связано как с ростом заболеваемости, так и со снижением ежегодной летальности, и, как следствие, с увеличением ОВ, что, вероятнее всего, обусловлено положительным влиянием новых видов противомиеломной терапии. Прогнозируемая распространенность ММ в Кировской области в ближайшие 2 года составит 11–13 пациентов на 100 тыс. населения. Показатель ежегодной летальности имеет отрицательную тенденцию на протяжении исследуемого периода, что указывает на уменьшение ежегодного абсолютного количества смертельных случаев по отношению к общему числу наблюдаемых больных ММ.

Основным показателем, характеризующим качество лечения ММ, является ОВ. Медиана ОВ за весь период составила 36 мес, что соответствует общемировым данным ретроспективных исследований

в развитых странах за те же годы [5, 14]. Значимые различия в ОВ в нашем исследовании прослеживаются с 2006 г., когда для лечения больных ММ стала применяться таргетная терапия бортезомибом и возросло количество выполняемых трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пациенты ММ, заболевшие в период с 2012 по 2016 г., еще не достигли медианы ОВ, что дает основание ожидать дальнейшего увеличения продолжительности жизни в сравнении с более ранними периодами. Результаты анализа ОВ больных ММ в Кировской области доказывают эффективность проводимого лечения с использованием противомиеломных препаратов нового поколения. В целом, проведенный эпидемиологический анализ ММ показал высокий научный потенциал нашего популяционного регистра и его практическую значимость в изучении и понимании проблемы.

Выводы

1. Стандартизированная заболеваемость ММ в Кировской области (1,8 на 100 тыс. населения) меньше таковой в Западной Европе и США и более соответствует аналогичным данным в странах Восточной Азии. Прослеживается тенденция роста заболеваемости с течением времени.

2. Распространенность ММ в Кировской области имеет линейную тенденцию роста в условиях снижения показателя ежегодной летальности в пределах анализируемого периода наблюдения (1994–2016 гг.) с 3 до 11 находящихся на учете пациентов в пересчете на 100 тыс. населения.

3. ОВ больных ММ увеличивается с 2006 г., что обусловлено внедрением бортезомиб-содержащих программ химиотерапии и ростом числа выполняемых ауто-ТГСК. В целом 5-летняя ОВ в период с 1994 по 2011 г. увеличилась с 18 до 36 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология 2016;61(1, Прил. 2):1–24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61 (1, Suppl. 2):1–24 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20(4):637–64. DOI: 10.1016/j.beha.2007.08.001. PMID: 18070711.
3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S. et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood 2010;116(25):5501–6. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298760. PMID: 20823456.
4. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J. et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15(1):e31–e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004. PMID: 25441111.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol 2016;43(6):676–81. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004. PMID: 28061985.
6. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent Results Cancer Res

- 2011;183:25–35. DOI: 10.1007/978-3-540-85772-3_2. PMID: 21509679.
7. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin* 2007;57(1):43–66. DOI: 10.3322/canj-clin.57.1.43. PMID: 17237035.
 8. Cid Ruzafa J., Merinopoulou E., Bagga-ley R.F. et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoeptide-Drug Saf* 2016;25(8):871–9. DOI: 10.1002/pds.3927. PMID: 27476979.
 9. Rosenberg P.S., Barker K.A., Anderson W.F. Future distribution of multiple myeloma in the United States by sex, age, and race/ethnicity. *Blood* 2015;125(2):410–2. DOI: 10.1182/blood-2014-10-609461. PMID: 25573972.
 10. Yamabe K., Inoue S., Hiroshima C. Epidemiology and burden of multiple myeloma in Japan: a systematic review. *Value Health* 2015;18(7):A449. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.1129. PMID: 26532529.
 11. Hong J., Lee J.H. Recent advances in multiple myeloma: a Korean perspective. *Korean J Intern Med* 2016;31(5):820–34. DOI: 10.3904/kjim.2015.408. PMID: 27604794.
 12. Chen X.C., Chen X.Z. Epidemiological differences in haematological malignancies between Europe and China. *Lancet Oncol* 2014;15(11):471–2. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70441-3. PMID: 25281463.
 13. Chen J.H., Chung C.H., Wang Y.C. et al. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. *PLoS One* 2016;11(12):e0167227. DOI: 10.1371/journal.pone.0167227. PMID: 27907052.
 14. Pulte D., Jansen L., Castro F.A. et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015;171(2):189–96. DOI: 10.1111/bjh.13537. PMID: 26123295.
 15. Libby E., Garcia D., Quintana D. et al. Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12):2850–7. DOI: 10.3109/10428194.2014.897700. PMID: 24588734.
 16. Лучинин А.С., Загоскина Т.П. Эффективность применения комбинации бортезомиба, мелфалана и преднизолона при множественной миеломе. *Гематология и трансфузиология* 2009;54(4):9–13. [Luchinin A.S., Zagoskina T.P. The efficacy of bortezomib, melphalan and prednisolone in multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2009;54(4):9–13 (In Russ.)].
 17. Володичева Е.М., Воробьева Т.В., Пивник А.В. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Тульской области. *Проблемы гематологии и переливания крови* 2000;4:31–4. [Volodicheva E.M., Vorob'eva T.V., Pivnik A.V. Analysis of multiple myeloma incidences in the Tula region. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Problems of hematology and blood transfusion* 2000;4:31–4 (In Russ.)].
 18. Капорская Т.С., Киселев И.В., Силин А.П. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал* 2006;8:65–7. [Kaporская Т.С., Киселев И.В., Силин А.П. Analysis of multiple myeloma incidences in the Irkutsk region. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2006;8:65–67 (In Russ.)].
 19. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011;22(3, Прил. 1):1–170. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant neoplasm statistics in Russia and CIS countries in 2009. *Vestnik RONC = Bulletin of Blokhin ROC* 2011; 22(3, Suppl. 1):1–170 (In Russ.)].
 20. World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). New York, 2015. Available at: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf (дата обращения: 18.09.2017).
 21. Региональная база статистических данных «Кировская область» Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Кировской области. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 02.01.2013. Доступно по: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/ru/statistics/population/ (дата обращения: 18.09.2017). [Regional statistical database “Kirov region” Federal State Statistics Service for the Kirov region. [Electronic resource]. Date of information update: 01/02/2013. Available at: http://kirovstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/kirovstat/ru/statistics/population/ (Reference date: 07/18/2017) (In Russ.)].