

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Anna Suska

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Artur Jurczyszyn

Pracę wykonano w Katedrze Hematologii CM UJ

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Sacha

Kraków, 2022

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania:

*Promotorowi **prof. dr hab. n. med. Arturowi Jurczyszynowi**
za nieocenioną pomoc na każdym etapie powstawania niniejszej pracy, cierpliwość,
wrozumiałość i konstruktywną krytykę*

*Kierownikowi specjalizacji **dr n. med. Tomaszowi Pizoniowi**
za wprowadzenie do zawodu, wieloletni mentoring
i nieustanną motywację do działania*

*Niezastąpionym **Kolegom i Koleżankom z oddziałów hematologicznych z całej Polski,
a także z ośrodków Podstawowej Opieki Zdrowotnej z Krakowa i okolic**
za ich zaangażowanie i wsparcie merytoryczne*

oraz

*Wszystkim **Pacjentom chorym na szpiczaka plazmocytoowego,**
którzy wzięli udział w badaniu
za ich ogromny entuzjazm, życzliwość i poświęcony czas*

*Mam nadzieję, że wyniki uzyskane w tej pracy przyczynią się do zwiększenia
świadomości występowania szpiczaka plazmocytoowego, jego wczesnej diagnostyki,
przez co będą miały wymierny wpływ na poprawę sytuacji Chorych.*

Spis treści

1. WSTĘP	6
1.1. SZPICZAK PLAZMOCYTOWY	6
1.1.1. CHARAKTERYSTYKA I EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.1.2. KRYTERIA ROZPOZNANIA.....	6
1.1.3. OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY.....	7
1.2. PREKURSOROWE STANY PRZEDNOWOTWOROWE	9
1.2.1. GAMMAPATIA MONOKLONALNA O NIEUSTALONYM ZNACZENIU	11
1.2.2. SZPICZAK TLĄCY SIĘ.....	11
1.3. ZNANE CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO	12
1.3.1. WIEK.....	12
1.3.2. PŁEĆ.....	13
1.3.3. POCHODZENIE ETNICZNE.....	15
1.3.4. WYWIAD RODZINNY.....	18
1.4. KONTROLA VS WYLECZENIE	20
1.5. ROKOWANIE W KONTEKŚCIE WIEKU W MOMENCIE DIAGNOZY	21
2. CEL PRACY	26
2.1. CELE SZCZEGÓŁOWE.....	26
2.2. PYTANIA BADAWCZE	26
3. METODYKA.....	28
3.1. GRUPA PRZYPADKÓW (GP)	28
3.1.1. REKRUTACJA DO GRUPY PRZYPADKÓW – ZASADY OGÓLNE.....	28
3.1.2. MIEJSCE REALIZACJI BADAŃ W GRUPIE PRZYPADKÓW	28
3.1.3. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO GRUPY PRZYPADKÓW	30
3.1.4. KRYTERIA WYKLUCZENIA Z GRUPY PRZYPADKÓW	30
3.2. GRUPA KONTROLNA (GK)	30
3.2.1. REKRUTACJA DO GRUPY KONTROLNEJ – ZASADY OGÓLNE.....	30

3.2.2.	MIEJSCE REALIZACJI BADAŃ W GRUPIE KONTROLNEJ	30
3.2.3.	KRYTERIA WŁĄCZENIA DO GRUPY KONTROLNEJ	31
3.2.4.	KRYTERIA WYKLUCZENIA Z GRUPY KONTROLNEJ.....	31
3.3.	PROTOKÓŁ BADANIA.....	31
3.3.1.	KWESTIONARIUSZ – CZĘŚĆ DLA PACJENTA.....	33
3.3.2.	KWESTIONARIUSZ – CZĘŚĆ DLA LEKARZA.....	35
3.4.	TERMIN REALIZACJI ETAPÓW BADANIA	39
3.5.	ANALIZA STATYSTYCZNA.....	39
4.	<u>WYNIKI.....</u>	<u>41</u>
4.1.	CHARAKTERYSTYKA GRUPY PRZYPADKÓW	41
4.1.1.	DANE SOCJODEMOGRAFICZNE.....	41
4.1.2.	PROFIL ZAWODOWY.....	42
4.1.3.	STYL ŻYCIA	43
4.1.4.	CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE.....	44
4.1.5.	CHOROBY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE	45
4.1.6.	WYWIAD RODZINNY.....	47
4.1.7.	PRZEBYTE LECZENIE.....	50
4.1.8.	BADANIA LABORATORYJNE	51
4.1.9.	BADANIA OBRAZOWE	55
4.1.10.	OBJAWY	57
4.2.	IDENTYFIKACJA CZYNNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH – ANALIZA JEDNOCZYNNIKOWA.....	59
4.2.1.	DANE SOCJODEMOGRAFICZNE.....	59
4.2.2.	PROFIL ZAWODOWY.....	60
4.2.3.	STYL ŻYCIA	62
4.2.4.	CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE.....	63
4.2.5.	CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE.....	68
4.2.6.	WYWIAD RODZINNY.....	72
4.2.7.	PRZEBYTE LECZENIE.....	74
4.3.	IDENTYFIKACJA CZYNNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH – ANALIZA WIELOCZYNNIKOWA.....	76

4.4. Wpływ czynników prognostycznych na prezentację kliniczną szpiczaka plazmocyto- wego w momencie rozpoznania.....	78
4.4.1. Zmiany kostne w badaniach obrazowych	78
4.4.2. Liczba objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie rozpoznania	79
4.4.3. Wyniki badań laboratoryjnych.....	82
4.5. Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na uzyskany wynik analizy wieloczynnikowej.....	93
<u>5. Dyskusja.....</u>	<u>95</u>
5.1. Właściwości charakterystyki podstawowej.....	95
5.1.1. Diagnostyka laboratoryjna	95
5.1.2. Diagnostyka obrazowa.....	97
5.1.3. Prezentacja kliniczna w momencie rozpoznania.....	98
5.1.4. Choroby współistniejące. Wywiad rodzinny.	100
5.2. Wpływ uwarunkowań socjodemograficznych na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego... 	102
5.3. Wpływ uwarunkowań zawodowych na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego	103
5.4. Wpływ stylu życia na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego.....	106
5.5. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego	111
5.6. Wpływ dotychczasowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego.....	115
5.7. Wpływ wywiadu rodzinnego na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego	117
5.8. Wpływ przebytych terapii i aktualnego leczenia przewlekłego na rozwój szpiczaka plazmocyto- wego.....	118
<u>6. Wnioski</u>	<u>123</u>
<u>7. Piśmiennictwo</u>	<u>126</u>
<u>Wykaz skrótów.....</u>	<u>144</u>
<u>Wykaz rycin</u>	<u>148</u>

<u>WYKAZ TABEL</u>	<u>151</u>
<u>ANEKS.....</u>	<u>155</u>
KWESTIONARIUSZ DLA GRUPY PRZYPADKÓW	155
KWESTIONARIUSZ DLA GRUPY KONTROLNEJ	162
<u>STRESZCZENIE</u>	<u>167</u>
<u>SUMMARY</u>	<u>168</u>

1. Wstęp

1.1. Szpiczak plazmocytowy

1.1.1. Charakterystyka i epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy (MM, ang. *multiple myeloma*) to złośliwy nowotwór hematologiczny wywodzący się z limfocytów B w końcowym etapie ich różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które, w większości przypadków, są zdolne do produkcji białka monoklonalnego. W Polsce jest drugim, wraz z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*), pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego, po przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*). Stanowi 1-2% wszystkich nowotworów oraz około 18% nowotworów hematologicznych [1, 2]. Standaryzowany według wieku współczynnik zachorowalności na szpiczaka waha się między 0,54 a 5,3/100 000 [3]. Najwięcej przypadków odnotowuje się w Australii, Nowej Zelandii, Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Europie Północnej, a najmniej zaś w krajach azjatyckich [4]. Wyraźne zróżnicowanie geograficzne wynika z nierówności ekonomicznych, niejednakowego dostępu do opieki zdrowotnej i jej jakości oraz niejednorodnej edukacji pacjentów w skali światowej [3]. Chociaż obserwuje się roczny wzrost zachorowalności na poziomie 1,3%, śmiertelność w ogólnej populacji amerykańskiej zmniejsza się o około 0,5% rocznie, podczas gdy śmiertelność w grupie osób starszych pozostaje na stabilnym poziomie [5]. Według danych National Cancer Institute (NCI) (2012-2018) 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 57,9%.

1.1.2. Kryteria rozpoznania

Według najnowszych kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Plazmocyтового (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*) podstawą rozpoznania szpiczaka plazmocyтового jest wykazanie obecności $\geq 10\%$ klonalnych plazmocytów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź rozpoznanie pozaszpikowego guza plazmocyтового za pomocą biopsji tkankowej, oraz występowanie co najmniej jednego z kryteriów uszkodzenia narządowego ujętych w akronim CRAB SLiM [1, 6] (Tabela 1). Klonalność weryfikuje się poprzez ocenę proporcji plazmocytów kappa dodatnich do plazmocytów lambda dodatnich w badaniu immunohistochemicznym szpiku uzyskanego podczas trepanobiopsji.

Litera akronimu	Znaczenie	Szczegóły kryterium
C	ang. <i>calcium</i> (wapń)	Skorygowane stężenie wapnia całkowitego w surowicy 0,25 mmol/L (>1 mg/dL) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/L (>11 mg/dL).
R	ang. <i>renal insufficiency</i> (niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 µmol/L (>2 mg/dL) lub klirens kreatyniny <40 mL/min (mierzony lub oszacowany na podstawie wzorów).
A	ang. <i>anemia</i> (niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dL poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dL.
B	ang. <i>bones</i> (kości)	Co najmniej jedno ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT).
S	ang. <i>sixty</i> (60)	Co najmniej 60% klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej.
Li	ang. <i>light chains</i> (łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. <i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy stężeniu łańcucha klonalnego w surowicy (ang. <i>involved</i>) co najmniej 100 mg/L.
M	ang. <i>magnetic resonance</i> (rezonans magnetyczny)	Co najmniej dwa ogniskowe nacieki w badaniu rezonansu kośćca (ang. <i>Whole Body MRI</i>), o wymiarze co najmniej 5 mm każdy.

Tabela 1 Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym.

Obecność białka monoklonalnego nie jest warunkiem koniecznym diagnozy, natomiast jego występowanie lub brak definiuje odpowiednio szpiczaka wydzielającego i niewydzielającego (NSMM, ang. *non-secretory multiple myeloma*).

1.1.3. Ocena stopnia zaawansowania choroby

IMWG w 2015 roku stworzyła przydatne i łatwe w użyciu narzędzie do oceny stopnia zaawansowania choroby – zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną (R-ISS, ang. *Revised International Staging System*), która – poza dotychczas wykorzystywanymi w skali ISS parametrami laboratoryjnymi: stężeniem β 2-mikroglobuliny (β 2-M) i albuminy w surowicy krwi (stanowiącymi odzwierciedlenie masy nowotworu i funkcji nerek) [7] – uwzględnia aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) [8], a także ocenę zmian cytogenetycznych w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*). Aberracje chromosomowe (CA, ang. *chromosomal*

abnormalities) wysokiego ryzyka ujęte w klasyfikacji to del17p oraz translokacje t(4;14)(p16;q32) i t(14;16)(q32;q23) [9, 10]. Przynależność pacjenta do danej grupy stopnia zaawansowania ma wartość rokowniczą i ściśle wiąże się z prognozowaną medianą czasu przeżycia i odsetkiem przeżycia pięcioletniego [1] (Tabela 2).

Stadium zaawansowania	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β2-mikroglobulina <3,5 mg/L oraz albumina ≥35 g/L oraz aktywność LDH w normie oraz brak aberracji wysokiego ryzyka	82%
R-ISS 2	Niespełnione kryteria R-ISS 1 i R-ISS 2	62%
R-ISS 3	β2-mikroglobulina ≥5,5 mg/L oraz aktywność LDH powyżej górnej granicy normy lub/i aberracje wysokiego ryzyka: del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)	40%

Tabela 2 Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (R-ISS).

Głównym ograniczeniem R-ISS było to, że 62% pacjentów zostało sklasyfikowanych w kategorii pośredniego ryzyka (R-ISS II), obejmującej pacjentów najpewniej z różnymi poziomami ryzyka progresji czy ryzyka śmierci. Najnowsze dane pochodzące z metaanalizy profili molekularnych 1 905 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozowym (NDMM, ang. *newly diagnosed multiple myeloma*) wykazały również, że dwie CA pochodzące z zestawienia R-ISS mają przełożenie na jeszcze gorszy wynik leczenia niż izolowana pojedyncza nieprawidłowość cytogenetyczna [11]. Ponadto, w ostatnim czasie wzmocnienie 1q (trzy kopie 1q) lub amplifikację 1q (≥4 kopie 1q) uznano za kolejny niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny w NDMM [12, 13].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, Europejska Sieć Szpiczakowa (EMN, ang. *European Myeloma Network*) w maju 2022 roku zaproponowała rewizję dotychczasowego systemu stratyfikacji ryzyka R-ISS, tworząc drugą zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną (R2-ISS) [14]. Stopień zaawansowania według ISS, stężenie LDH, aberracje chromosomowe del(17p), t(4;14) oraz 1q+ zostały wyróżnione jako czynniki mające największy wpływ na czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Każdej z tych cech przypisano wartość

zależną od stopnia wpływu na czas przeżycia całkowitego (Tabela 3), a uzyskana suma punktów wyznacza przynależność do jednej z czterech grup ryzyka (Tabela 4).

Czynnik prognostyczny	Ranga
ISS II	1
ISS III	1,5
del(17p)	1
LDH > górna granica normy	1
t(4;14)	1
1q+	0,5

Tabela 3 Czynniki prognostyczne uwzględnione w klasyfikacji R2-ISS wraz z przypisanymi rangami.

Grupa ryzyka R2-ISS	Suma punktów	Średni OS [miesiące]	Średni PFS [miesiące]
Niskie (I)	0	-	68
Niskie pośrednie (II)	0,5-1	109,2	45,5
Pośrednie wysokie (III)	1,5-2,5	68,5	30,2
Wysokie (IV)	3-5	37,9	19,9

Tabela 4 Druga zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R2-ISS) wraz z przypisanymi wartościami punktowymi i czasami PFS oraz OS dla każdej z grup ryzyka.

Zaproponowana skala prognostyczna stanowi proste narzędzie umożliwiające lepszą stratyfikację ryzyka, szczególnie w grupie chorych z dotychczasowym pośrednim ryzykiem według R-ISS. Addytywny charakter nowej klasyfikacji względem R-ISS sprzyja jej przyszłej implementacji do codziennej praktyki klinicznej.

1.2. Prekursorowe stany przednowotworowe

Szpiczak plazmocytowy może być poprzedzony schorzeniami przednowotworowymi – gammapatią monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) i szpiczakiem tłącym się (SMM, ang. *smoldering multiple myeloma*) [15]. Obecnie wiadomo, że większość przypadków MM rozwija się z chorób prekursorowych, jednak – jak pokazują statystyki – formalną diagnozę kliniczną MGUS czy SMM stawia się jedynie u <10% pacjentów przed rozpoznaniem szpiczaka [16–18]. W schorzeniach tych nie występują objawy uszkodzenia narządowego wynikające z rozrostu klonalnych plazmocytów, które definiują szpiczaka.

MGUS	SMM	MM
Białko monoklonalne w surowicy <30 g/L	Białko monoklonalne w surowicy ≥ 30 g/L LUB białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu ≥ 500 mg/24h	Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania
Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku <10%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku 10-60%	Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku $\geq 10\%$ LUB pozaszpikowy guz plazmacytowy potwierdzony w biopsji tkankowej
Brak CRAB SLiM i cech amyloidozy	Brak CRAB SLiM i cech amyloidozy	Obecne objawy uszkodzenia narządowego CRAB SLiM

Tabela 5 Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS), szpiczaka tłęcego się (SMM) i szpiczaka plazmacytowego (MM).

Oben i wsp., wykorzystując sekwencjonowanie całego genomu (WGS, ang. *whole genome sequencing*), zaprezentowali, iż stabilne stany prekursorowe nie wykazują zdarzeń genomowych definiujących szpiczaka, w tym: chromotrypsji, insercji matrycowych, mutacji w genach sterujących, aneuploidii i aktywności mutacyjnej rodziny białek APOBEC mających zdolność interakcji z makromolekułami komórkowymi [19]. Transformacja prawidłowych komórek plazmatycznych do klonu o onkogenym potencjale składa się z wielu nakładających się na siebie aberracji, lecz nie wszystkie te nieprawidłowości występują u każdego chorego. Zmiany stwierdzone na wczesnym etapie transformacji obejmują translokacje genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*), głównie: t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(11;14), t(14;20), i hiperdiploidalność, chociaż większość złośliwych komórek plazmatycznych ma tylko jedną z tych dwóch zmian genetycznych. Na kolejnych etapach transformacji nowotworowej klonalne komórki plazmatyczne uzyskują wtórne translokacje obejmujące gen MYC, zmienność liczby kopii (CNV, ang. *copy number variation*) i mutacje somatyczne (geny KRAS, NRAS, BRAF, P53), a także pojawiają się sekwencyjne zmiany w mikrośrodowisku szpiku, które prowadzą do progresji choroby [20–24]. Ostatecznie dochodzi do wymknięcia się nowotworowego klonu spod nadzoru immunologicznego na skutek zmniejszonej liczby limfocytów T CD4+, nieprawidłowego profilu cytokin Th1/Th2, upośledzenia różnicowania limfocytów B i odpowiedzi humoralnej, spadku ekspresji antygenów nowotworowych i cząsteczek kostymulujących HLA, wzrostu ekspresji ligandów

hamujących, takich jak PD-L1, pośredniczących w anergii i wyczerpaniu komórek T, a także zwiększonej rekrutacji populacji komórek immunosupresyjnych (limfocyty T regulatorowe, mieloidalne komórki supresorowe [MDSC, ang. *myeloid derived suppressor cells*]) [25].

1.2.1. Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu

Diagnoza MGUS wymaga obecności białka monoklonalnego w surowicy krwi w stężeniu <30 g/l oraz odsetka klonalnych plazmocytów w szpiku $<10\%$ w trepanobiopsji, przy braku spełnienia kryteriów CRAB SLiM (Tabela 5). MGUS stanowi ponad 50% przypadków dyskracji plazmocytowych. Podobnie jak w szpiczaku, częstsze występowanie MGUS obserwuje się wśród Afroamerykanów [26, 27], mężczyzn (mężczyźni/ kobiety=1,5) i w starszych grupach wiekowych [1]. Szacuje się, iż MGUS u mężczyzn występuje z taką samą częstością jak u kobiet w grupie wiekowej dekadę starszej [28]. Rozpoznanie to stawia się u około 3%-4% osób powyżej 50. roku życia i u około 5% osób w wieku >70 lat [29, 30]. Ryzyko ewolucji do MM wynosi około 0,5–1% rocznie, przy czym jest ono zależne od rodzaju i stężenia białka monoklonalnego w surowicy krwi, proporcji wolny łańcuchów lekkich, odsetka klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i współistnienia immunoparezy [31, 32]. Skorygowany ze względu na wiek współczynnik chorobowości u Afroamerykanów w porównaniu do rasy kaukaskiej wynosi 3,0 (95% CI, 2,7–3,3). W badaniu populacyjnym na dużej grupie 2 046 przypadków MGUS oszacowane skumulowane ryzyko rozwoju MM w ciągu pierwszych dziesięciu lat obserwacji nie różniło się istotnie między rasami i wynosiło 17% dla Afroamerykanów i 15% dla nie-latynoskiej rasy białej ($p=0,37$). Zwiększone ryzyko rozwoju szpiczaka wśród nie-latynoskiej rasy czarnej wynika zatem ze zwiększonego ryzyka zachorowania na MGUS, przy braku istotnych różnic w ryzyku progresji MGUS do MM [26].

1.2.2. Szpiczak tlący się

SMM jest pośrednim stanem klinicznym między MGUS a aktywnym MM, który definiuje się poprzez występowanie białka monoklonalnego w surowicy krwi w stężeniu ≥ 30 g/L lub obecność białka monoklonalnego w ilości ≥ 500 mg/24h w dobowej zbiorce moczu lub stwierdzenie klonalnych plazmocytów w szpiku w odsetku 10-60%, bez uszkodzenia narządowego (Tabela 5). Ryzyko progresji do aktywnego szpiczaka zależy od czasu, jaki upłynął od momentu rozpoznania – początkowo jest wyższe niż w MGUS i wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat, 3% przez następne 5 lat, a następnie spada do 1% rocznie [33]. Skumulowane prawdopodobieństwo ewolucji do MM oszacowano na 73% w ciągu 15 lat. Chorzy na SMM

stanowią bardzo heterogenną grupę pod względem biologii schorzenia, składającą się z pacjentów z bardzo niskim ryzykiem progresji do MM porównywalnym z MGUS, a także pacjentów, u których transformacja do aktywnego szpiczaka wystąpi na wczesnym etapie, w ciągu pierwszych 2 lat od rozpoznania [34]. Odsetek komórek plazmatycznych w szpiku kostnym, stężenie białka M w surowicy oraz stosunek zaangażowanych do niezaangażowanych łańcuchów lekkich uwzględniono w modelu stratyfikacji ryzyka SMM zaproponowanym przez IMWG (model 2/20/20) [35]. Termini i wsp., badając zależność między progresją SMM do aktywnego MM a inwazyjnymi i minimalnie inwazyjnymi czynnikami ryzyka, wykazali istotną rolę krążących komórek nowotworowych (CTC, ang. *circulating tumor cells*) w ocenie masy nowotworu, jednak dodatkowa analiza na większej grupie pacjentów potrzebna jest, aby określić punkt odcięcia CTC dla atrakcyjnej minimalnie inwazyjnej stratyfikacji ryzyka SMM [36].

Biorąc pod uwagę najnowsze osiągnięcia nauki w dziedzinie biologii szpiczaka i chorób prekursorowych, Landgren zaproponował zmianę klasyfikacji – z wyróżnianych obecnie siedmiu kategorii klinicznych: MGUS niskiego ryzyka, MGUS pośredniego ryzyka, MGUS wysokiego ryzyka, SMM niskiego ryzyka, SMM pośredniego ryzyka, SMM wysokiego ryzyka i (objawowego) szpiczaka plazmocytozy, na trzy kategorie oparte na badaniach genetycznych: gammopatię monoklonalną, wczesnego szpiczaka plazmocytozy (EMM, ang. *early multiple myeloma*), gdy powstały już zmiany w genomie odpowiadające za rozwój nowotworu, jeszcze przed demonstracją kliniczną choroby, i (aktywnego) szpiczaka obejmującego przypadki ze spektrum demonstracji klinicznej [16].

1.3. Znane czynniki ryzyka zachorowania na szpiczaka plazmocytozy

Aktualnie znanymi czynnikami ryzyka są starszy wiek, płeć męska, pochodzenie afroamerykańskie i występowanie szpiczaka plazmocytozy w rodzinie w pierwszym stopniu pokrewieństwa [37–39].

1.3.1. Wiek

Szpiczak plazmocytozy uznawany jest za chorobę wieku starszego [40]. Ponad 90% przypadków stanowią chorzy w wieku powyżej 50 lat. 60% wszystkich przypadków odnotowuje się u pacjentów w wieku 65-74 lata, a aż 35% wśród najstarszej grupy wiekowej 75+ [41], w tym – nawet 10% powyżej 85. roku życia [42]. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 69 lat [43]. Osoby poniżej 40. roku życia stanowią jedynie niecałe

2% populacji chorych [44]. Retrospektywna analiza uwzględniająca dane amerykańskie pochodzące z lat 1995-2014 wykazała wzrost zapadalności na szpiczaka w grupie młodych między 30. a 34. rokiem życia (2,21%, 1,20–3,23) [45]. Co więcej, standaryzowany współczynnik zapadalności na MM u osób poniżej 50. roku życia rośnie w każdej z analizowanych pięcioletnich kohort wiekowych. W kolejnym retrospektywnym badaniu opartym na danych NCI Surveillance Epidemiology and End Result Registry (SEER) z lat 1975-2015, oszacowano roczne zmiany procentowe (APC, ang. *annual percentage change*) w zapadalności na poszczególne nowotwory, z uwzględnieniem analizy w podgrupach kobiet i mężczyzn w konkretnych przedziałach wiekowych [46]. Dla szpiczaka plazmocytoowego w każdej z podgrup stwierdzono wzrost, największy jednak wśród najmłodszej grupy (Tabela 6). Według danych kanadyjskich zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego na przestrzeni lat 1983-2012 we wszystkich przedziałach wiekowych była stała [47]. Ostatecznie najświeższe dane nie pozwoliły na przedstawienie jednoznacznej konkluzji na ten temat [48].

Grupa wiekowa	kobiety	mężczyźni
25-39 r.ż.	2,03% (95% CI, 0,97–3,09%)	1,43% (95% CI, 0,71–2,17%)
40-54 r.ż.	1,09% (95% CI, 0,72–1,46%)	1,11% (95% CI, 0,83–1,39%)
55-69 r.ż.	0,67% (95% CI, 0,46–0,88%)	0,90% (95% CI, 0,75–1,05%)
70-84 r.ż.	0,64% (95% CI, 0,47–0,82%)	0,98% (95% CI, 0,78–1,18%)

Tabela 6 Roczne zmiany procentowe (APC) w zapadalności na szpiczaka, z uwzględnieniem przedziałów wiekowych, w latach 1975-2015.
Na podstawie danych NCI SEER [46].

1.3.2. Płeć

Płeć jest jednym z czynników prognostycznych wielu nowotworów [49–51]. Szpiczak plazmocytoowy występuje nieznacznie częściej (średnio 1,21 raza) u mężczyzn [1, 5]. Standaryzowany według wieku współczynnik zachorowalności na szpiczaka plazmocytoowego w Australii/ Nowej Zelandii wynosi 37,7/100 000 dla mężczyzn, 29,4/100 000 dla kobiet), a w Ameryce Północnej 16,4/100 000 dla mężczyzn i 11,7/100 000 dla kobiet [4]. W nowszej analizie przeprowadzonej przez Ailawadhiego i wsp., obejmującej około 3 000 pacjentów z 9 różnych badań klinicznych, rozkład płci był znacząco różny w poszczególnych podgrupach etnicznych: mężczyźni stanowili 67,1% Latynosów, 59,6% rasy białej, 51,8% Afroamerykanów i 45,4% w pozostałych rasach ($p=0,002$) [52]. Przyczyna tego zróżnicowania nie jest poznana, najpewniej uwarunkowana wieloczynnikowo.

Jak pokazały badania kliniczne 3. fazy – Myeloma IX i Myeloma XI, u kobiet częściej występują nieprawidłowości cytogenetyczne, klasyfikujące chorobę jako *high-risk* [9] (Tabela 7). Odwrotnie, hiperdiploidalność występowała częściej u mężczyzn (49,7% kobiet vs 61,7% mężczyzn, $p < 0,001$) [53].

Aberracja chromosomowa	Myeloma IX [53]			Myeloma XI [54]		
	mężczyźni n=1165 [%]	kobiety n=795 [%]	p	mężczyźni n=962 [%]	kobiety n=648 [%]	p
t(4;14)	9,3	14,7	0,009	10,9	12	0,487
t(14;16)	1,6	5,7	<0,001	1,8	4,2	0,004
del(17p)	8,9	7,6	0,489	7,4	10,6	0,023

Tabela 7 Częstość występowania nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, z uwzględnieniem płci.

Płeć najpewniej może determinować rodzaj zmian cytogenetycznych pojawiających się w toku rozwoju szpiczaka plazmocytozowego. Kobiety mają mniejsze ryzyko zachorowania na szpiczaka, ale z większą częstością na skutek translokacji obejmujących geny IGH. Mężczyźni natomiast mają większe ryzyko zachorowania, jednak częściej w wyniku hiperdiploidalności. Według najnowszych danych przewaga niekorzystnej cytogenetyki u kobiet nie skutkuje skróceniem PFS i OS w tej podgrupie chorych [54–56]. Wyniki te są tym bardziej ciekawe, że pozwoliły na wysnucie wniosku, iż odpowiednie leczenie może przezwyciężyć niekorzystne różnice cytogenetyczne. Chociaż sugerowano, że genetyczne podłoże ryzyka szpiczaka jest spowodowane zmiennością genów związanych z odpornością wrodzoną lub cyklem komórkowym, nie doniesiono, aby były one różne u mężczyzn i kobiet [57, 58]. Wysłunięto teorię, iż na translokacje IGH lub hiperdiploidalność może mieć wpływ zmienność genów znajdujących się na chromosomach płci lub też pewną rolę mogą odgrywać różnice hormonalne [53].

1.3.3. Pochodzenie etniczne

Szpiczak plazmocytowy występuje 2 razy częściej u Afroamerykanów niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej, różnice te są jeszcze większe w grupie pacjentów poniżej 50. roku życia, a wiek w momencie rozpoznania jest średnio o 4 lata młodszy dla rasy afroamerykańskiej. Rzadziej natomiast przypadki MM odnotowuje się u osób pochodzenia azjatyckiego [59–63] (Rysunek 1). Istnieją także doniesienia, iż rasa latynoska ma najmłodszy wiek zachorowania na MM spośród wszystkich podgrup etnicznych [59, 64, 65].

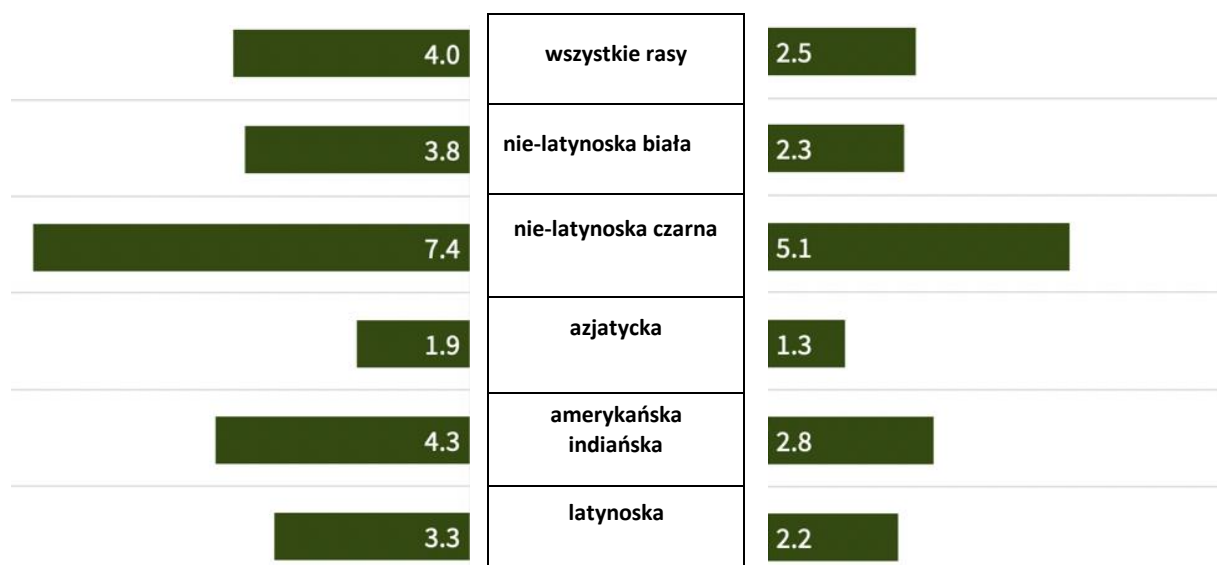


Rysunek 1 Wskaźnik zachorowalności na szpizaka plazmocytowego na 100 000 osób według rasy i płci.

Na podstawie SEER 22 2015–2019. [43]

Wskaźniki śmiertelności według pochodzenia etnicznego, oszacowane na podstawie danych SEER z lat 2015-2019, wyglądają podobnie jak wskaźniki zapadalności, osiągając najwyższą wartość w populacji Afroamerykanów (Rysunek 2). Śmiertelność bowiem stanowi odzwierciedlenie zachorowalności i wyników leczenia, podczas gdy czas przeżycia jest przede wszystkim efektem skuteczności terapii. Względny wskaźnik 5-letniego przeżycia poprawił się istotnie na ogółu populacji chorych na przestrzeni lat 1994-2005 (30,8% vs 35,0%, $p=0,004$), natomiast w podgrupie rasy Afroamerykańskiej wzrost ten był nieistotny (31,0% do 34,1%, $p=0,07$), co odniesiono do ograniczonego dostępu po diagnostyki i nowatorskich metod leczniczych [66].

Retrospektywna analiza przeprowadzona w ramach Southwest Oncology Group, na podstawie danych pochodzących z dużego randomizowanego badania klinicznego (protokół SWOG 8229), jeszcze przed erą przeszczepu autologicznych komórek krwiotwórczych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) poprzedzonego wysokodawkową chemioterapią (HDT, ang. *high dose therapy*), nie wykazała różnic w średnim czasie przeżycia wśród chorych nie-latynoskiej rasy białej i nie-latynoskiej rasy czarnej, nawet po uwzględnieniu stopnia zaawansowania choroby czy typu białka monoklonalnego [67]. W kolejnych, nowszych badaniach, przeprowadzonych na dużych grupach chorych, z uwzględnieniem HDT/ ASCT i równego dostępu do ochrony zdrowia, również nie zaobserwowano różnic w czasach przeżycia pacjentów z różnych grup etnicznych [68, 69]. W badaniu prowadzonym przez Eastern Cooperative Oncology Group, porównującym skuteczność terapii w schemacie lenalidomid/ deksametazon vs lenalidomid/ deksametozon w niskiej dawce jako leczenie pierwszej linii, podobnie nie wykazano, by przynależność do rasy kaukaskiej lub jakiegokolwiek innej stanowiło istotny statystycznie czynnik prognostyczny ($p=0,06$) [70]. Jednakże zmiany genetyczne o charakterze *high-risk* w grupie Afroamerykanów występują istotnie rzadziej niż wśród chorych rasy kaukaskiej [71, 72]. Być może dzięki temu, mimo raportowanego gorszego dostępu do nowych terapii, w tym HDT/ ASCT [59, 64, 66, 73], rokowanie pozostaje na podobnym poziomie względem rasy białej. Spostrzeżenia te są jednak dalekie od ostatecznych wniosków i wymagają dalszego potwierdzenia w badaniach na dużych grupach chorych reprezentujących poszczególne grupy etniczne [74].

MĘŻCZYŹNI**KOBIETY**

Rysunek 2 Wskaźnik śmiertelności chorych na szpiczaka plazmocytozowego na 100 000 osób według rasy i płci.

Na podstawie SEER 22 2015–2019. [43]

Przyczyna takiego zróżnicowania etnicznego pozostaje nadal niewyjaśniona, najpewniej stanowi wypadkową uwarunkowań rodzinnych, podatności genetycznej, ekspozycji środowiskowej [75]. Występowanie zależności między wywiadem rodzinnym a rozwojem szpiczaka u Afroamerykanów wykazano ostatnio w badaniu kliniczno-kontrolnym, przeprowadzonym przez VanValkenburg i wsp., bazującym na danych z amerykańskiego rejestru Molecular And Genetic Epidemiology (iMAGE). W badaniu tym iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) rozwoju MM związanego z dodatnim wywiadem rodzinnym (wśród krewnych pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia) wynosił odpowiednio 20,9 (95% CI, 2,59–168) dla rasy czarnej i 2,04 dla rasy białej (95% CI, 0,83–5,04) [76]. Warto zauważyć, że liczebność próby była stosunkowo niewielka, a szacunki efektów były nieprecyzyjne.

Status socjoekonomiczny może stanowić kolejny czynnik różnicujący, poprzez determinację stylu życia, ekspozycji środowiskowej, a także warunkowanie dostępu i wpływ na korzystanie z opieki zdrowotnej. Natomiast nie ma danych przemawiających za istnieniem różnic między grupami etnicznymi we wpływie niskiego statusu socjoekonomicznego na rozwój MM. Większą rolę mogą odgrywać czynniki środowiskowe [77].

W niedawnej metaanalizie przeprowadzonej przez Rand i wsp., mającej na celu zbadanie wykazanych w badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS, ang. *genome-wide association studies*) regionów genomu o zwiększonym ryzyku rozwoju MM, zwrócono uwagę na kilka loci (7p15.3, 17p11.2, 22q13.1) istotnie statystycznie związanych z rozwojem MM wśród nie-latynoskiej rasy białej i nie-latynoskiej rasy czarnej, a także wskazano na locus 3p22.1 jako istotne jedynie u rasy kaukaskiej, natomiast wielkość prób wykorzystanych do analizy zależności etnicznych była zbyt mała, by wnioski były wiążące [78]. W kolejnym badaniu autorstwa Manojlovica i wsp., wykorzystującym profilowanie molekularne, ujawniono częstsze występowanie mutacji genów BCL7A, BRWD3 i AUTS2 wśród Afroamerykanów [72]. Geny te mają znaczenie w powstawaniu nowotworów z komórek B. Rozwój genetyki i coraz większa dostępność narzędzi do prowadzenia badań na genomie pozwala na coraz lepsze poznawanie genomiki nowotworów, w tym szpiczaka plazmocytozy, natomiast dotychczasowe wyniki wymagają weryfikacji i pogłębienia tematu.

1.3.4. Wywiad rodzinny

Dane bibliograficzne przemawiają za zwiększonym ryzykiem rozwoju szpiczaka plazmocytozy i MGUS u krewnych chorego na MM. W największym dotychczas badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym występowania nowotworów hematologicznych i guzów litych, przeprowadzonym przez Kristinssona i wsp. w Szwecji wśród około 14 tysięcy chorych na MM i ponad 54 tysięcy osób z grupy kontrolnej, wykazano ponad dwukrotnie zwiększone ryzyko względne rozwoju szpiczaka (RR, ang. *relative risk*, 2,1, 95% CI, 1,6-2,9), a także MGUS (RR=2,1, 95% CI, 1,5-3,1), u krewnych pierwszego stopnia pacjentów chorujących na MM [79]. Kierunek i siłę tych zależności obserwowano także w analizach przeprowadzonych na mniejszych grupach [80–83]. W kolejnym dużym szwedzkim badaniu autorstwa Landgrena i wsp. krewni pierwszego stopnia pacjentów z MGUS mieli prawie trzykrotnie większe ryzyko rozwoju MM w porównaniu do krewnych osób z grupy kontrolnej (RR=2,9, 95% CI, 1,9-4,3) [84]. Głównym ograniczeniem tego badania było pozyskiwanie danych z rozpoznanych już postawionych, z wywiadem rodzinnym raportowanym przez uczestników badania, które może być obciążone błędem [85]. Podobne badanie, wykorzystujące jednak dodatkowe narzędzia diagnostyczne, przeprowadzono w Mayo Clinic [86]. Vachon i wsp. włączyli do analizy 232 chorych z rozpoznaniem szpiczakiem i 97 pacjentów z MGUS, a także 911 krewnych pierwszego stopnia. Wszyscy krewni zostali poddani badaniom laboratoryjnym (elektroforeza,

immunofiksacja) w kierunku MGUS. Wykorzystując jako punkt odniesienia dane dotyczące częstości występowania MGUS pochodzące z badania przeprowadzonego w Olmsted County [30], stwierdzono, że krewni pierwszego stopnia mają większe ryzyko rozwoju MGUS ($RR=2,6$, 95% CI, 1,9-3,4) w porównaniu do populacji ogólnej. Tę zależność zaobserwowano zarówno u krewnych chorych na MM ($RR=2,0$, 95% CI, 1,4-2,8), jak i MGUS ($RR=3,3$, 95% CI, 2,1-4,8). W analizie opartej na danych z jedenastu badań kliniczno-kontrolnych prowadzonych przez International Multiple Myeloma Consortium, autorstwa Schinasi i wsp., wykazano zwiększoną szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytozy u osób posiadających krewnego pierwszego stopnia z rozpoznaniem jakiegokolwiek nowotworu limfoproliferacyjnego ($OR=1,29$, 95% CI, 1,08-1,55) [87]. Zależność ta była szczególnie silna w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku szpiczaka ($OR=1,90$, 95% CI, 1,26-2,87), zwłaszcza wśród Afroamerykanów ($OR=5,52$, 95% CI, 1,87-16,27). Podobne zależności wykazano w badaniu prowadzonym w ramach projektu Molecular And Genetic Epidemiology, przedstawiając prawie dwukrotnie zwiększone ryzyko rozwoju szpiczaka w przypadku jakiegokolwiek nowotworu hematologicznego występującego u krewnego (pierwszego, drugiego lub trzeciego stopnia), zwłaszcza w przypadku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku MM ($OR=3,75$, 95% CI, 1,75-8,05, $p=0,001$), w tym – szczególnie u przedstawicieli rasy afroamerykańskiej ($OR=20,9$, 95% CI, 2,59-168, $p=0,004$) i z młodszej grupy wiekowej (≤ 60 lat, $OR=4,58$, 95% CI, 1,21-17,3, $p=0,025$), chociaż różnica w podziale na warstwy wiekowe była nieistotna statystycznie, a oszacowane szanse rozwoju MM kształtowały się podobnie u mężczyzn i kobiet [76]. Ryzyko MM zależało istotnie także od liczby krewnych dotkniętych chorobą – nowotworem złośliwym, nowotworem hematologicznym lub MM. Istnieją także dane dotyczące występowania szpiczaka wśród rodzeństwa, jednak większość badań przemawia za zwiększonym ryzykiem rozwoju MM u dzieci rodziców z rozpoznaną już chorobą [88].

Zaobserwowane występowanie szpiczaka w rodzinie sugeruje dziedziczny charakter części przypadków [89]. Molekularne mechanizmy odpowiadające za podatność dziedziczną MM nie zostały jeszcze w pełni poznane. Zasadniczo sześć głównych GWAS ujawniło warianty sekwencji DNA w 24 niezależnych loci, związane z ryzykiem MM, które wyjaśniają jedynie około 16% podłoża dziedzicznego choroby [90–95]. Badania funkcjonalne mają na celu ocenę, w jaki sposób zidentyfikowane allele ryzyka promują rozwój szpiczaka [89].

1.4. Kontrola vs wyleczenie

Szpiczak plazmocytowy nadal uznawany jest za chorobę nieuleczalną. Coraz szersze zastosowanie nowych leków w wielolekowych schematach terapeutycznych (leki immunomodulujące, inhibitory proteasomów, przeciwciała), z uwzględnieniem HDT/ ASCT, prowadzi do wysokiej jakości odpowiedzi, wydłużenia PFS i OS, oraz pozwala części pacjentów osiągnąć status *operational cure*, czyli wyleczenia funkcjonalnego [96, 97], które definiuje się jako utrzymanie odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *complete response*) przez okres ponad 10 lat. W praktyce dotyczy to jedynie niewielkiego odsetka 3-10% wszystkich pacjentów poddawanych HDT/ ASCT [98]. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż uzyskanie statusu CR odzwierciedla głęboką redukcję masy nowotworu, ale nie całkowitą eliminację nowotworowego klonu, a zatem nie jest prawdziwym substytutem wyleczenia.

Największe znaczenie dla kontroli choroby ma ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), będącej silnym czynnikiem prognostycznym. Wartość MRD zależy od kilku aspektów: 1) metody stosowanej do oceny choroby resztkowej, cechującej się określoną czułością detekcji, 2) czasu oceny, 3) rodzaju i długości trwania leczenia, 4) wyniku badania cytogenetycznego, 5) wieku pacjenta [96]. Z uwagi na to, iż szpiczak plazmocytowy nie jest cytogenetycznie jednolitą chorobą, uzyskanie odpowiedzi serologicznej należy uznać za niewystarczające. Definicja CR powinna uwzględniać analizę laboratoryjną, badania obrazowe, jak i ocenę szpiku na poziomie molekularnym. W 2016 roku IMWG zredagowała standardowe kryteria odpowiedzi, bazujące na ocenie laboratoryjnej surowicy krwi i histopatologicznym badaniu szpiku kostnego, oraz – jako uzupełnienie i uszczegółowienie oceny CR – kryteria MRD, uwzględniające zastosowanie wieloparametrycznej cytometrii następnej generacji (NGF, ang. *next generation flow*) i/lub sekwencjonowania następnej generacji (NGS, ang. *next generation sequencing*), a także diagnostyki obrazowej w postaci pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT, ang. *positron emission tomography with computed tomography*) [99]. W Polsce ocenę MRD przeprowadza się głównie w badaniach klinicznych, a narzędzia oceny wymagają walidacji i standaryzacji zanim staną się dostępne w codziennej praktyce klinicznej [1].

Długotrwały ujemny wynik MRD stanowi dobry wskaźnik wyleczenia funkcjonalnego, chociaż obserwacja trwających obecnie badań jest wciąż zbyt krótka, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski [100]. Cavo i wsp. przeprowadzili analizę MRD w NDMM niezakwalifikowanym

do ASCT (TIE, ang. *transplant-ineligible*) i nawrotowym/ opornym na leczenie szpiczaka plazmocytowym (RRMM, ang. *relapsed/ refractory multiple myeloma*). W badaniu tym korzystano z danych pochodzących z czterech badań klinicznych 3. fazy (POLLUX [101], CASTOR [102], ALCYONE [103] i MAIA [104]), a MRD weryfikowano za pomocą techniki NGS z czułością 10^{-5} . Oceniając zależność między głębokością odpowiedzi, statusem MRD i długością PFS, wykazano, że osiągnięcie odpowiedzi co najmniej CR wraz z negatywnym wynikiem MRD wiąże się z poprawą PFS, niezależnie od schematu leczenia i etapu choroby [105]. Wyniki te stanowią pierwszą wielkoskalową analizę z solidną metodologią wspierającą odpowiedź $\geq$ CR wraz z ujemnym wynikiem MRD jako czynnikiem prognostycznym dla PFS w RRMM i NDMM TIE.

Obecnie stosowane i testowane strategie terapeutyczne nie są naprawdę lecznicze, raczej mają na celu maksymalizację odsetka odpowiedzi na leczenie [106]. Aktualnie młodszy pacjenci otrzymujący najaktywniejsze połączenia lekowe, z przeszczepem autologicznym i następowym leczeniem podtrzymującym mają największe szanse wyleczenia funkcjonalnego. Wydaje się, że chorzy ze starszych grup wiekowych prawdopodobnie także będą mogli osiągnąć ten status dzięki terapii opartej na przeciwciałach anti-CD38, ale także dzięki nowym immunoterapiom w przyszłych protokołach leczenia [96]. Nadal jednak, w większości standardowych przypadków, najwyższym priorytetem terapii szpiczaka jako choroby przewlekłej jest kontrola choroby, przy użyciu jak najmniej toksycznych leków, z zachowaniem równowagi między skutecznością a jakością życia [42]. Podejście terapeutyczne nastawione na wyleczenie, niezależnie od działań niepożądanych i potencjalnego negatywnego wpływu na jakość życia, wydaje się być zasadne u wyselekcjonowanych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ponieważ stanowi jedyną opcję umożliwiającą długoterminowe przeżycie [106].

1.5. Rokowanie w kontekście wieku w momencie diagnozy

W ciągu minionych dwóch dekad poczyniono istotne postępy w zrozumieniu biologii szpiczaka plazmocytozowego, a także w opracowywaniu nowych leków i schematów terapii. Uzyskana dzięki temu wspomniana wcześniej poprawa wskaźników przeżycia dotyczy jednak przede wszystkim młodszych pacjentów, podczas gdy chorzy ze starszych grup wiekowych odnoszą mniejsze korzyści. Prawdopodobnie wynika to z mniej powszechnego w tej grupie stosowania transplantacji komórek macierzystych czy wielolekowych schematów terapeutycznych obarczonych większym ryzykiem toksyczności, a także ograniczonego dostępu do badań

klinicznych z wykorzystaniem nowych leków [107, 108], jako rezultat wielochorobowości, kruchości (ang. *frailty*) i mniejszej rezerwy fizjologicznej starszych chorych [41]. Biologiczne procesy związane ze starzeniem się organizmu, obejmujące starzenie się komórek (z uszkodzeniem DNA na skutek stresu oksydacyjnego, uszkodzeniem białek pod wpływem stresu proteotoksycznego), starzenie immunologiczne (z zatrzymaniem proliferacji komórek, opornością na apoptozę i promowaniem fenotypu sekrecyjnego) oraz stany/ choroby przewlekłe wieku podeszłego (nowotwory, choroby metaboliczne, sarkopenia, nawracające infekcje, choroby sercowo-naczyniowe), u chorych z MM przyspieszane są przez akceleratory związane z chorobą, takie jak niedokrwistość, uszkodzenie nerek, osteoliza, dysfunkcja układu immunologicznego, a także przez samą terapię przeciwszpczakową [109].

Dziesięcioletni względny wskaźnik przeżycia (1993-1997 vs 2003-2007) poprawił się istotnie w grupie wiekowej pacjentów poniżej 65 lat (19,6%-35%, $p<0,001$), poprawy tej nie odnotowano natomiast u chorych w wieku ≥ 75 lat (7,8%-9,3%, $p=0,3$) [110]. Najwyższy wskaźnik śmiertelności odnotowuje się wśród pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia, a śmiertelność wczesna jest najczęstsza wśród osób w wieku 70 lat lub starszych, co potwierdzają badania amerykańskie, europejskie i azjatyckie [111–113]. W retrospektywnej analizie, do której włączono pacjentów niezakwalifikowanych HDT/ ASCT ze względu na wiek (≥ 65 lat) lub współistniejące choroby, a pochodzących z 4 europejskich badań 3. fazy z wykorzystaniem talidomidu i/lub bortezomibu, wykazano, iż ryzyko zgonu było zwiększone u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (HR=1,44, 95% CI, 1,20-1,72, $p<0,001$), szczególnie tych leczonych bardziej agresywnie (ryzyko zwiększone 1,62 raza u pacjentów leczonych w schemacie bortezomib/ melfalan/ prednizon (VMP), aż 3,02-krotnie u chorych przyjmujących bortezomib/ talidomid/ prednizon (VTP) lub bortezomib/ melfalan/ prednizon/ talidomid (VMPT), i jedynie marginalnie u osób otrzymujących melfalan/ prednizon (MP) lub melfalan/ prednizon/ talidomid (MPT)) [114]. W niedawnej analizie wykorzystującej dane populacyjne z NCI SEER wykazano, że w latach 1993-2010 wczesna śmiertelność (EM, ang. *early mortality*), definiowana jako zgon do 12 miesięcy od postawienia rozpoznania, zmniejszyła się na przestrzeni czasu, a zdarzenie to odnotowano u 28,6% pacjentów, w tym – u 17,6% chorych poniżej 65. roku życia i aż u 35,3% chorych w grupie wiekowej 65+ [110, 115]. W wieloczynnikowej analizie wiek ≥ 65 . roku życia był jednym z czynników ryzyka EM. Analizując dane z badania klinicznego Connect MM[®] Registry (NCT01081028),

zidentyfikowano predyktory wczesnej śmiertelności (w tym przypadku zdefiniowanej jako zgon do 6 miesięcy od momentu diagnozy), wśród których były między innymi wiek powyżej 75. roku życia oraz obniżona sprawność fizyczna i mobilność (oceniane za pomocą narzędzia Eastern Cooperative Oncology Group, a także kwestionariusza EQ-5D) [116]. W europejskim badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym przez Mohty i wsp., obejmującym 786 pacjentów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, zidentyfikowano pacjentów, którzy zmarli jeszcze przed rozpoczęciem pierwszej linii leczenia – byli to chorzy w starszym wieku (≥ 75 . roku życia), z zaawansowaną chorobą w momencie rozpoznania, którzy w większości przypadków (97%) nie otrzymywali aktywnego leczenia przeciwszpczakowego, a jedynie leczenie objawowe i poprawiające jakość życia [112]. Ci, którzy otrzymywali kolejne linie leczenia (3. linia i dalsze), to zwykle osoby poniżej 65. roku życia, z niższym stopniem zaawansowania choroby. Podkreślono, że zgon w pierwszej linii leczenia często nie jest spowodowany progresją choroby, a wynika z zaostrzenia chorób współwystępujących, w tym – niewydolności nerek, a także powikłań leczenia w postaci infekcji. W kolejnych liniach terapii śmiertelność typowo związana jest z progresją choroby i opornością na leczenie. Według retrospektywnej analizy *real world* Polskiej Grupy Szpizakowej wczesna śmiertelność polskiej populacji pacjentów z NDMM związana była głównie z dotychczasowymi obciążeniami internistycznymi – chorobami sercowo-naczyniowymi (HR=1,57, 95% CI, 1,01-2,54, p=0,04) i schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii (HR=1,7, 95% CI, 1,05-2,76, p=0,03), a także ograniczoną sprawnością ECOG ≥ 2 (dla ECOG < 2 HR=0,62, 95% CI, 0,41-0,93, p=0,02) i brakiem odpowiedzi na leczenie (dla co najmniej częściowej odpowiedzi HR=0,33, 95% CI, 0,22-0,49, p<0,001) [117]. Encinas i wsp. przeanalizowali dane na temat zakażeń w czterech badaniach klinicznych prowadzonych przez Spanish Myeloma Group, obejmując w analizie łącznie 1 347 chorych NDMM (w tym 847 pacjentów zakwalifikowanych do ASCT) [118]. Częstość występowania ciężkich infekcji w ciągu pierwszych 6 miesięcy od momentu rozpoznania wyniosła 13,8%, a u większości chorych pierwszy epizod odnotowano przed 4 miesiącami (11,1%). Zmienne związane ze zwiększoną szansą wczesnej ciężkiej infekcji to: stężenie albuminy w surowicy ≤ 30 g/L, ECOG > 1 , płeć męska i MM typu nie-IgA. Każdej z nich przypisano wagę 1 punktu, a suma punktów determinowała przynależność do grupy ryzyka z określonym prawdopodobieństwem wystąpienia infekcji w ciągu pierwszych 4 miesięcy: niskiego ryzyka (0-2 punkty) - 8,2%; średniego ryzyka (3 punkty) - 19,2%; oraz wysokiego ryzyka (4 punkty) -

28,3%. Pacjenci o średnim i wysokim ryzyku mogą być kandydatami do profilaktycznej antybiotykoterapii. W najnowszym badaniu prospektywnym pochodzącym z Australii i Nowej Zelandii, przeprowadzonym przez McQuilten i wsp., obejmującym 36 ośrodków klinicznych i czas obserwacji od lipca 2011 roku do marca 2020 roku, z 2 377 pacjentami ujętymi w zestawieniu, wczesną śmiertelność do 12 miesięcy od diagnozy stwierdzono u 216 pacjentów (9,1%), a zgon do 6 miesięcy odnotowano u 119 pacjentów (4,5%) [119]. Wiek stanowił jeden z pięciu wskaźników wczesnej śmiertelności (OR=1,07, 95% CI, 1,05-1,08, $p<0,001$), wraz ze współwystępowaniem schorzeń kardiologicznych (OR=1,96, 95% CI, 1,35-2,86, $p<0,001$), statusem sprawności ECOG 2-4 (OR=1,50, 95% CI, 1,26-1,79, $p<0,001$), stopniem zaawansowania szpiczaka (ISS 3) (OR=1,40, 95% CI, 1,07-1,82, $p=0.01$), niskim stężeniem albumin w surowicy krwi (OR=0,95, 95% CI, 0,93-0,98; $p<0,001$).

Starsze osoby cechuje zwiększone ryzyko rozwoju kruchości, wynikającej z zaniku naturalnej homeostazy na skutek skumulowanej dysfunkcji wielu układów fizjologicznych w ciągu życia. Prowadzi to do spadku odporności na stresory, takie jak choroba czy leczenie ogólnoustrojowe, które wywołują nieproporcjonalnie duże zmiany w stanie zdrowia [120]. Kruchość w literaturze postrzegana jest także jako niestabilna niepełnosprawność ze względu na często zauważalne zmiany w zdolnościach funkcjonalnych osób w podeszłym wieku [121]. Starzenie się prowadzi do zmniejszenia wydolności serca, nerek, wątroby, co przekłada się na zmianę farmakokinetyki i farmakodynamiki leków, ich zwiększoną toksyczność oraz zmniejszoną skuteczność kliniczną i tolerancję [114]. W retrospektywnej analizie bazującej na danych z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych 3. fazy [122, 123], przeprowadzonej przez Brighen i wsp., obejmującej 1 146 pacjentów w starszym wieku (≥ 75 . roku życia) leczonych schematami lekowymi z bortezomibem, talidomidem i lenalidomidem, zgon w ciągu 60 dni od diagnozy odnotowano u 1,6% analizowanej grupy, głównie na skutek toksyczności terapii [124]. Dla porównania, przed erą nowych leków 60-dniowa śmiertelność w wyniku toksyczności wynosiła do 10% u NDMM otrzymujących konwencjonalną chemioterapię [125].

Podejmowanie decyzji terapeutycznych dla pacjentów ze starszych grup wiekowych, szczególnie powyżej 65. roku życia, nie jest łatwe. Choć możliwe jest osiągnięcie w pewnych podgrupach statusu CR i negatywnego wyniku MRD, jednak chorzy w podeszłym wieku stanowią bardzo heterogenną grupę, a każdy przypadek należy analizować indywidualnie,

z uwzględnieniem obrazu klinicznego, obciążeń chorobowych, biologii nowotworu, kontekstu finansowego i psychospołecznego, tak by stworzyć plan terapii o odpowiedniej skuteczności, jak najmniejszej toksyczności i o optymalnym czasie trwania.

W kontekście nieuleczalności szpiczaka, jednakże z perspektywą osiągnięcia długiego czasu przeżycia wolnego od progresji, w zależności od wieku pacjenta w momencie rozpoznania i zastosowanego schematu lekowego w pierwszej linii leczenia, niezwykle ważne jest jak najszybsze postawienie diagnozy – świadomość występowania nowotworu, wiedza na temat wachlarza objawów i umiejętność korzystania z podstawowych przesiewowych narzędzi diagnostycznych. Z naukowego punktu widzenia nie mniej ważne jest aktywne poszukiwanie przyczyn rozwoju choroby, by szczególną czujność zachować wśród pacjentów z potencjalnych grup ryzyka.

2. Cel pracy

Celem niniejszego badania była ocena zależności między ekspozycją na potencjalne czynniki ryzyka a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego w grupie dorosłych w latach 2018-2021.

2.1. Cele szczegółowe

1. Sporządzenie charakterystyki pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym.
2. Analiza ekspozycji (występowania, siły oraz czasu trwania narażenia) na poszczególne potencjalne czynniki ryzyka rozwoju szpiczaka plazmocytoowego (z uwzględnieniem danych socjodemograficznych, profilu zawodowego, stylu życia, czynników środowiskowych, chorób współistniejących, wywiadu rodzinnego, przebytego leczenia).
3. Analiza zależności między potencjalnymi czynnikami ryzyka a manifestacją kliniczną szpiczaka plazmocytoowego w momencie rozpoznania.

2.2. Pytania badawcze

1. Jaka jest podstawowa charakterystyka polskich pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego w momencie postawienia rozpoznania?
2. Jakie jest spektrum manifestacji klinicznej szpiczaka plazmocytoowego w momencie rozpoznania?
3. Czy i w jakim stopniu uwarunkowania socjodemograficzne zwiększają szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?
4. Czy i w jakim stopniu uwarunkowania zawodowe zwiększają szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?
5. Czy i w jakim stopniu styl życia zwiększa szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?
6. Czy i w jakim stopniu ekspozycja (o różnym nasileniu i w różnym czasie narażenia) na czynniki środowiskowe zwiększa szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?
7. Czy i w jakim stopniu konkretne jednostki chorobowe dotychczas rozpoznane zwiększają szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?
8. Czy i w jakim stopniu choroby stwierdzone w wywiadzie rodzinnym zwiększają szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego?

9. Czy i w jakim stopniu pewne grupy leków stosowanych przewlekłe zwiększają szansę zachorowania na szpiczaka plazmocytozy?
10. Czy analizowane czynniki prognostyczne mają wpływ na kliniczną prezentację szpiczaka plazmocytozy w momencie rozpoznania, z uwzględnieniem spektrum objawów, danych z badań laboratoryjnych i badań obrazowych?

3. Metodyka

Przed przystąpieniem do planowanych badań uzyskana została zgoda Komisji Bioetycznej UJ (nr 1072.6120.44.2018, nr 1072.6120.80.2019).

Z uwagi na długi czas rozwoju szpiczaka plazmocytoowego i niską zapadalność na tę chorobę przeprowadzone badanie jest typu badania kliniczno-kontrolnego.

3.1. Grupa przypadków (GP)

3.1.1. Rekrutacja do grupy przypadków – zasady ogólne

Rekrutację do grupy przypadków prowadzono w 20 ośrodkach hematologicznych w Polsce, których dyrektorzy, a także ordynatorzy lub kierownicy oddziałów wyrazili zgodę na prowadzenie badania. W każdym ośrodku wyznaczeni lekarze prowadzący pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym byli odpowiedzialni za raportowanie nowych przypadków kierownikowi badania.

3.1.2. Miejsce realizacji badań w grupie przypadków

Do badania zaangażowano 20 oddziałów hematologicznych. Poniżej przedstawiono ich listę.

1. Chorzów – Oddział Hematologiczny, SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich; ul. Strzelców Bytomskich 11, 41-500 Chorzów.
2. Gdańsk – Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne; ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk.
3. Gdańsk – Wojewódzkie Centrum Onkologii, COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.; ul. Skłodowskiej-Curie 2, 80-210 Gdańsk.
4. Gliwice – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach.
5. Katowice – Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego; ul. Henryka Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice.
6. Kraków – Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki; Kopernika 17, 31-501 Kraków.
7. Kraków – Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera; os. Złotej jesieni 1, 31-826 Kraków.

8. Kraków – Pododdział Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie; ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków.
9. Lublin – Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie; ul. Staszica 11, 20-081 Lublin.
10. Łódź – Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź.
11. Nowy Sącz – Oddział Hematologiczny, Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu; ul. Młyńska 10, 33-300 Nowy Sącz.
12. Olsztyn – Oddział Hematologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie; ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn.
13. Olsztyn – Oddział Kliniczny Hematologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie; al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn.
14. Poznań – Oddział Hematologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego; ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.
15. Rzeszów – Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina; ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów.
16. Szczecin – Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie; ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin.
17. Warszawa – Klinika Chorób Wewnętrznych Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa.
18. Warszawa – LUXMED Onkologia – Szpital Szamocka; ul. Szamocka 6, 01-748 Warszawa.
19. Warszawa – Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON; ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa.
20. Wrocław – Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku; Wybrzeże L. Pasteura 4, 50-367 Wrocław.

3.1.3. Kryteria włączenia do grupy przypadków

1. Nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy (przed rozpoczęciem leczenia lub w trakcie 1. linii leczenia) – rozpoznanie wg. kryteriów IMWG [6],
2. Wiek ≥ 18 lat.

3.1.4. Kryteria wykluczenia z grupy przypadków

1. Brak zgody na udział w badaniu,
2. Zespoły otępienne,
3. Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu,
4. Pozaszpikowy guz plazmocytowy,
5. Białaczka plazmatycznokomórkowa,
6. Zespoły otępienne.

3.2. Grupa kontrolna (GK)

3.2.1. Rekrutacja do grupy kontrolnej – zasady ogólne

Rekrutację do grupy kontrolnej prowadzono w ośrodkach POZ z Krakowa i okolicy, których dyrektorzy i poszczególni lekarze wyrazili zgodę na prowadzenie badania. Do badania włączano kolejnych pacjentów zgłaszających się do ośrodków POZ na wizytę lekarską z dowolnego powodu. W każdym ośrodku POZ pielęgniarki rejestrujące były odpowiedzialne za raportowanie liczby pacjentów zgłaszających się w danym dniu na wizytę lekarską.

3.2.2. Miejsce realizacji badań w grupie kontrolnej

Do badania zaangażowano 5 jednostek POZ. Poniżej przedstawiono ich listę.

1. Kraków – Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Gabinet Lekarza Rodzinnego Janusz Krzysztoń; ul. Heleny 2, 30-838 Kraków.
2. Kraków – Przychodnia Kurdwanów, NZOZ Kraków-Południe; ul. Wystouchów 43, 30-611 Kraków.
3. Kraków – Centrum Medyczne Vadimed; ul. Fiołkowa 6, 31-457 Kraków.
4. Kraków – POZ, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Krakowie im. gen. bryg. prof. dr hab. med. Mariana Garlickiego; Wrocławska 1/3, 30-901 Kraków.
5. Skała – Przychodnia Rejonowa, SPZOZ w Skale; ul. Słomnicka 69, 32-043 Skała.

3.2.3. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej

1. Deklaracja przynależności do jednostki Podstawowej Opieki Zdrowotnej,
2. Wiek ≥ 18 lat.

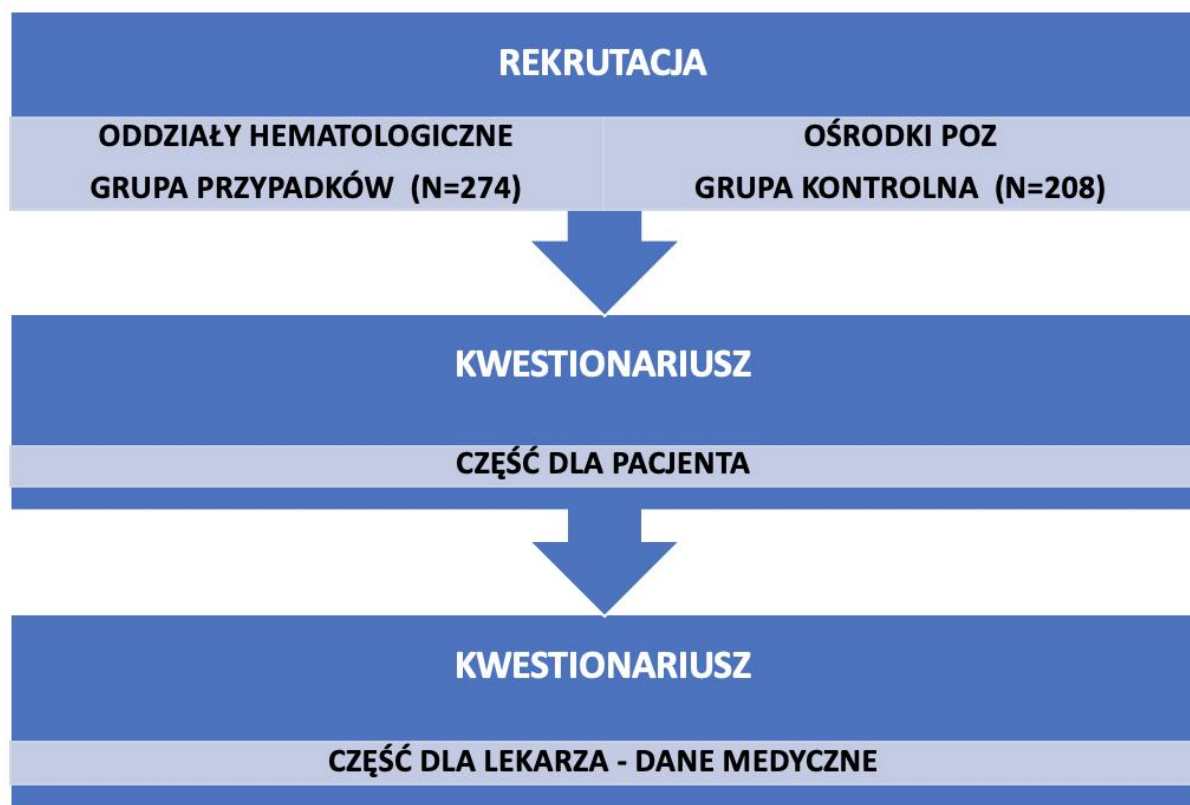
3.2.4. Kryteria wykluczenia z grupy kontrolnej

1. Brak zgody na udział w badaniu,
2. Zespoły otępienne,
3. Zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy,
4. Pozaszpikowy guz plazmocytowy,
5. Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu,
6. Aktywna białaczka plazmocytowa,
7. Ogólnoustrojowa amyloidoz łańcuchów lekkich (AL).

3.3. Protokół badania

Osoby włączone do badania, po wyrażeniu na piśmie świadomej zgody na udział w badaniu, odpowiadały na pytania zawarte w kwestionariuszu, w części przeznaczony dla pacjenta/respondenta (dane socjodemograficzne, ocena ekspozycji na potencjalnie szkodliwe czynniki w przeszłości i aktualnie, a dla grupy przypadków – także objawy szpiczaka w momencie postawienia diagnozy). Następnie osoba odpowiedzialna za rekrutację wypełniała część kwestionariusza przeznaczoną dla lekarza, zawierającą informacje na temat współistniejących chorób przewlekłych, chorób przebytych, wywiadu rodzinnego oraz dotychczasowego leczenia; dla grupy przypadków uzupełniała także kartę badań diagnostycznych zawierającą dane z badań laboratoryjnych i obrazowych, wykonywanych rutynowo w toku diagnostyki hematologicznej.

Wszelkie dane medyczne uzupełniane były na podstawie dostępnej dokumentacji (zarówno w formie papierowej, jak i obecnej w systemach informatycznych poszczególnych jednostek hematologicznych i ośrodków POZ), a także wyników badań dotychczas przeprowadzonych. Dla grupy przypadków parametry laboratoryjne oznaczane były metodą występującą w danym ośrodku hematologicznym, a metody mogły różnić się między ośrodkami. Jednostki miar przypisane wartościom poszczególnych parametrów laboratoryjnych zostały zweryfikowane i odpowiednio przeliczone celem ich ujednolicenia przed wprowadzeniem do bazy danych. Dane radiologiczne pochodziły ze stosowanej w danym ośrodku metody obrazowania.



Rysunek 3 Schemat planu badań.

3.3.1. Kwestionariusz – część dla pacjenta

Część kwestionariusza przeznaczona dla pacjenta obejmuje następujące elementy. Większość pytań miała charakter zamknięty, te poniżej zaznaczone kursywą były pytaniami otwartymi.

- I. *ROK URODZENIA, PŁEĆ, WZROST, WAGA*
- II. DANE SOCJODEMOGRAFICZNE
 - A. MIEJSCE ZAMIESZKANIA
 - B. STOPIEŃ WYKSZTAŁCENIA
 - C. AKTUALNY STATUS ZAWODOWY
 - 1. *zawód aktualnie wykonywany*
 - 2. *zawód/ zawody wykonywany/-e w przeszłości przez okres co najmniej 1 roku*
 - D. RODZAJ PRACY (DOMINUJĄCY W CIĄGU CAŁEJ DROGI ZAWODOWEJ)
 - E. STOSOWANIE UŻYWEK
 - 1. palenie papierosów (minimum 1 rok)
 - 2. regularne spożywanie alkoholu (minimum 1 rok)
 - F. NARAŻENIE NA STRES (w ciągu ostatnich 5 lat)
 - G. AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA (przez okres co najmniej 6 miesięcy),
z uwzględnieniem rodzaju podejmowanej aktywności fizycznej
- III. EKSPOZYCJA NA CZYNNIKI NARAŻENIA W ŻYCIU CODZIENNYM I MIEJSCU PRACY
 - A. Wdychanie par gazów/ spalin
 - B. Wdychanie par rozpuszczalników organicznych lub farb i lakierów
 - C. Kontakt ze środkami stosowanymi w rolnictwie do oprysku roślin
 - D. Wdychanie pyłów metalowych (obróbka metali)
 - E. Wdychanie pyłu węglowego
 - F. Kontakt z chemikaliami (przemysł chemiczny, środki czystości)
 - G. Kontakt z asfaltem/ smołą (prace budowlano – remontowe)
 - H. Narażenie na promieniowanie jonizujące
 - I. Narażenie na promieniowanie magnetyczne
 - J. Narażenie na promieniowanie słoneczne/ lamp UV
 - K. *Narażenie na inny czynnik niewymieniony powyżej*

Pacjent proszony był o określenie czasu wystąpienia narażenia (aktualnie i/lub w przeszłości) oraz ocenę stopnia narażenia odpowiednio według wskazówek:

- Małe – jeżeli było nieodczuwalne i nie powodowało złego samopoczucia,
- Średnie – jeżeli było odczuwalne lub dokuczliwe i czasami powodowało złe samopoczucie lub krótkotrwałą niedyspozycję lub chorobę,
- Duże – jeżeli narażenie spowodowało uraz/ zatrucie/ oparzenie lub chorobę, która wymagała leczenia i/lub przebywania na zwolnieniu lekarskim,
- Trudno ocenić – jeżeli ma Pan/Pani świadomość występowania narażenia, ale trudno jest ocenić jego stopień.

Dodatkowo dla grupy przypadków kwestionariusz obejmuje:

IV. OBJAWY SZPICZAKA W MOMENCIE DIAGNOZY

- A. Ogólne osłabienie
- B. Spadek tolerancji wysiłku fizycznego
- C. Ból kostny
- D. Utrata apetytu
- E. Zaparcia
- F. Nudności/ wymioty
- G. Nietrzymanie stolca
- H. Nietrzymanie moczu
- I. Kołatanie serca
- J. Senność
- K. Zawroty głowy
- L. Zaburzenia koncentracji uwagi
- M. Zaburzenia czucia
- N. Nawracające infekcje
- O. Krwawienie z nosa
- P. Krwawienie z dziąseł
- Q. *Inne objawy*

3.3.2. Kwestionariusz – część dla lekarza

Część kwestionariusza przeznaczona dla lekarza obejmuje następujące elementy. Większość pytań miała charakter zamknięty, te poniżej zaznaczone kursywą były pytaniami otwartymi.

I. CHOROBY WSPÓŁISTNIEJĄCE

1. Choroby autoimmunologiczne

1. Anemia złośliwa Addisona i Biermera
2. Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna
3. Choroba Hashimoto
4. Choroba Gravesa-Basedowa
5. Cukrzyca typu 1.
6. Dermatomyositis
7. Łuszczyca
8. Mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD, ang. *mixed connective tissue disease*)
9. Polimialgia reumatyczna
10. Polymyositis
11. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
12. Stwardnienie rozsiane (SM, ang. *sclerosis multiplex*)
13. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*)
14. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
15. Zapalenia naczyń
16. Zespół Sjögrena
17. *Inna choroba autoimmunologiczna*

2. Choroby alergiczne

1. Alergiczny nieżyt nosa (ANN)
2. Alergie pokarmowe
3. Atopowe zapalenie skóry (AZS)
4. Astma oskrzelowa (AO)
5. *Inna choroba o podłożu alergicznym*

3. Choroby infekcyjne

1. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B
(HBV, *ang. hepatitis B virus*)
2. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C
(HCV, *ang. hepatitis C virus*)
3. Zakażenie HIV (*ang. Human immunodeficiency virus*)
4. Zakażenie HSV (*ang. Herpes simplex virus*)
5. Zakażenie VZV (*ang. Varicella zoster virus*)
6. Gruźlica

4. Nowotwory złośliwe

1. Rak jelita grubego
2. Rak płuca
3. Rak piersi
4. Rak prostaty
5. Rak szyjki macicy
6. Rak trzonu macicy
7. *Inny nowotwór złośliwy*

5. Choroby hematologiczne

1. Chłoniak Hodgkina (HL, *ang. Hodgkin lymphoma*)
2. Chłoniak nie-Hodgkina (NHL, *ang. non-Hodgkin lymphoma*)
3. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *ang. acute lymphoblastic leukemia*)
4. Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL)
5. *Inna choroba hematologiczna*

II. CHOROBY PRZEWLEKŁE W WYWIADZIE RODZINNYM

1. Choroby autoimmunologiczne

1. Anemia złośliwa Addisona i Biermera
2. Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna
3. Choroba Hashimoto
4. Choroba Gravesa-Basedowa
5. Cukrzyca typu 1.
6. Dermatomyositis

7. Łuszczyca
8. Mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD)
9. Polimialgia reumatyczna
10. Polymyositis
11. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
12. Stwardnienie rozsiane (SM)
13. Toczeń rumieniowaty układowy (SLE)
14. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
15. Zapalenia naczyń
16. Zespół Sjögrena
17. *Inna choroba autoimmunologiczna*

2. Nowotwory złośliwe

1. Rak jelita grubego
2. Rak płuca
3. Rak piersi
4. Rak prostaty
5. Rak szyjki macicy
6. Rak trzonu macicy
7. *Inny nowotwór złośliwy*

3. Choroby hematologiczne

1. Chłoniak Hodgkina (HL)
2. Chłoniak nie-Hodgkina (NHL)
3. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)
4. Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL)
5. *Inna choroba hematologiczna*

III. STOSOWANE LEKI

1. *Aktualnie przewlekłe stosowane leki*
2. Przebyta sterydoterapia
3. Przebyta radioterapia
4. Przebyta chemioterapia
5. Przebyte leczenie biologiczne

Dodatkowo dla grupy przypadków kwestionariusz obejmuje:

IV. Wyniki badań laboratoryjnych rutynowo wykonywanych w toku diagnostyki szpiczaka

- A. Wskaźniki niedokrwistości: *stężenie hemoglobiny (Hgb), objętość krwinki czerwonej (MCV, ang. mean corpuscular volume), stężenie żelaza, stężenie ferrytyny, stężenie witaminy B12*
- B. Funkcja nerek: *stężenie kreatyniny, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate), stężenie mocznika, stężenie kwasu moczowego*
- C. Obrót kostny: *stężenie wapnia całkowitego, stężenie wapnia zjonizowanego, stężenie fosforu, aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP, ang. alkaline phosphatase)*
- D. Funkcja wątroby: *aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT, ang. alanine aminotransferase), aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST, ang. aspartate aminotransferase), aktywność gammaglutamylotrans-peptydazy (GGTP, ang. gamma-glutamyl transferase), stężenie bilirubiny całkowitej*
- E. Parametry krzepnięcia: *stężenie fibrynogenu, czas protrombinowy (INR, ang. international normalized ratio), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. activated partial thromboplastin time)*
- F. Ocena zaawansowania choroby:
 - *Stężenie β -2-mikroglobuliny (β 2-M), aktywność LDH, stężenie białka całkowitego, stężenie albuminy*
 - *Elektroforeza białek surowicy krwi*
 - *Immunofiksacja, typ białka monoklonalnego*
 - *Stężenie łańcuchów lekkich w surowicy: kappa, lambda, stosunek kappa/lambda*
 - *Stężenie immunoglobulin IgA, IgM, IgG*
 - *Stężenie łańcuchów lekkich w moczu*
 - *Badanie cytogenetyczne: t(4;14), t(14;16), del(17p), t(11;14), inne wykryte nieprawidłowości*
 - *Badanie immunohistochemiczne*

V. Wyniki badań radiodiagnostycznych

- A. Typ badania obrazowego: RTG, WBLDCT (niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała, ang. *whole-body low-dose computed tomography*), PET-CT, MRI (rezonans magnetyczny, ang. *magnetic resonance imaging*)
- B. Obecność zmian osteolitycznych, *liczba zmian osteolitycznych*
- C. Obecność złamań patologicznych
- D. Obecność zmian pozakostnych, *lokalizacja zmian pozakostnych*

3.4. Termin realizacji etapów badania

Czas realizacji poszczególnych etapów badania zaprezentowano w Tabeli 8.

Etap	Zadanie	Czas realizacji
Etap 1	przygotowanie kwestionariusza i karty badania, konstruowanie bazy danych	01.02.2018 – 31.03.2018
Etap 2	rekrutacja pacjentów tworzenie bazy danych	01.04.2018 – 30.04.2021
Etap 3	opracowanie danych, analiza statystyczna, sporządzenie monografii	01.05.2021 – 31.08.2022

Tabela 8 Czas realizacji poszczególnych etapów badania.

3.5. Analiza statystyczna

Przed rozpoczęciem analizy z części kwestionariusza przeznaczonej do osoby rekrutującej usunięto czynniki obarczone błędem raportowania, uchwyconym na etapie przygotowania bazy danych.

Spośród wszystkich parametrów laboratoryjnych zawartych w kwestionariuszu do analizy wykorzystano te, które są ściśle związane z diagnostyką szpiczaka plazmocytoowego. Dodatkowo, usunięto obserwacje mające braki danych stanowiące ponad 40% rekordów. W analizie dotyczącej chorób współistniejących i chorób w wywiadzie rodzinnym nie uwzględniano tych chorób, które odnotowano tylko u jednej osoby bądź nie występowały w ogóle. Z uwagi na niewielkie liczebności poszczególnych podgrup chorób występujących w rodzinie, nie rozróżniano stopnia pokrewieństwa.

Wszystkie zawody, wymienione w kwestionariuszu w części przeznaczony dla pacjenta, zaklasyfikowano do grup zawodowych, zgodnie z potencjalną ekspozycją zawodową, celem uniknięcia małych liczebności w podgrupach.

Analiza statystyczna wykonana została w programie R, wersja 4.1.3. W analizie przyjęto poziom istotności 0,05, zatem wszystkie wartości $p < 0,05$ interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Analizę zmiennych ilościowych przeprowadzono, wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę oraz kwartyle. Analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono, wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości.

Jednoczynnikową oraz wieloczynnikową analizę wpływu wielu zmiennych na zmienną dwustanową wykonano metodą regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w postaci wartości parametrów OR z 95-procentowym przedziałem ufności. Zmienne do analizy wieloczynnikowej wybrano na podstawie ich istotności w analizach jednoczynnikowych. Wybrano zmienne istotne statystycznie, dokonując dodatkowej selekcji, tak aby wskaźnik EPV (ang. *events per variable*) dla analizy był zbliżony do 10.

Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w trzech i więcej grupach wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Po wykryciu istotnych statystycznie różnic, wykonywano analizę post-hoc testem Dunna w celu zidentyfikowania różniących się istotnie statystycznie grup.

Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana.

4. Wyniki

Wyniki pomiarów poszczególnych parametrów wykonanych w obu grupach – przypadków (GP) i kontrolnej (GK) przedstawiono w tabelach w postaci średniej arytmetycznej ($\bar{x}$) i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), a także mediany i kwartyli, oraz na wykresach. Dla danych istotnych statystycznie podano poziom istotności statystycznej (p) oraz parametry wyliczone w użytym teście.

Do badania zrekrutowano łącznie 274 pacjentów w grupie przypadków i 208 pacjentów w grupie kontrolnej.

4.1. Charakterystyka grupy przypadków

4.1.1. Dane socjodemograficzne

Do grupy przypadków włączono 274 pacjentów, wśród nich 142 kobiety (51,82%) i 132 mężczyzn (48,18%). Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania MM wynosiła 64 lata. Dominowali chorzy zamieszkujący duże miasta >50 tysięcy mieszkańców (97 osób [35,40%]) i tereny wiejskie (83 osoby [30,29%]). Charakterystykę podstawową grupy przypadków przedstawia Tabela 9.

Parametr		Łącznie (N=274)
Wiek [lata]	$\bar{x} \pm SD$	63,09 $\pm$ 10,54
	mediana	64
	kwartyle	56 - 70
BMI [kg/m ²]	$\bar{x} \pm SD$	26,58 $\pm$ 4,74
	mediana	25,96
	kwartyle	23,52 - 29,38
Płeć	Mężczyźni	132 (48,18%)
	Kobiety	142 (51,82%)
Miejsce zamieszkania	Wieś	83 (30,29%)
	Miasto do 25 tys. mieszk.	53 (19,34%)
	Miasto 25-50 tys. mieszk.	41 (14,97%)
	Miasto >50 tys. mieszk.	97 (35,40%)

Tabela 9 Grupa przypadków. Podstawowe dane socjodemograficzne.

4.1.2. Profil zawodowy

W zakresie poziomu edukacji najszerzej reprezentowaną grupą były osoby posiadające wykształcenie średnie (90 [32,85%]), a pacjenci z wykształceniem podstawowym stanowili jedynie nieco ponad 10% wszystkich włączonych do badania. Ponad połowa ankietowanych to emeryci. Osoby aktywne zawodowo liczyły $\frac{1}{3}$ badanej grupy.

Parametr		Łącznie (N=274)
Wykształcenie	Podstawowe	28 (10,22%)
	Zawodowe	79 (28,83%)
	Średnie	90 (32,85%)
	Wyższe	77 (28,10%)
Aktywność zawodowa	Aktywny zawodowo	97 (35,40%)
	Bezrobotny, niepracujący	10 (3,65%)
	Rencista	21 (7,66%)
	Emeryt	146 (53,29%)
Rodzaj wykonywanej pracy	Praca fizyczna	125 (45,62%)
	Praca umysłowa	101 (36,86%)
	Praca mieszana	48 (17,52%)

Tabela 10 Grupa przypadków. Struktura wykształcenia i aktywności zawodowej.

W większości przypadków wymieniano kilka zawodów wykonywanych w ciągu całego życia. Dominującą grupą zawodową byli pracownicy umysłowi oraz reprezentanci handlu i usług. Wszyscy rolnicy i ogrodnicy obecni w badaniu pochodzili z grupy pacjentów z MM, żadnego przedstawiciela sektora rolniczo-ogrodniczego nie odnotowano w grupie kontrolnej. Strukturę wykształcenia i statusu zawodowego prezentuje Tabela 10, natomiast rozkład grup zawodowych, z uwzględnieniem wszystkich zgłaszanych zawodów, ujęty został w Tabeli 11.

Zawód	Liczba osób
Handel / usługi / pracownik biurowy / pracownik umysłowy	92
Nauczyciel	28
Rolnik / ogrodnik	28
Budowlaniec / murarz / dekarz	26
Mechanik/ ślusarz / spawacz / jubiler/ tokarz / walcownik / kowal / hydraulik	23
Operator urządzeń technicznych / elektromonter/ technolog	14
Kierowca	14
Kucharz / cukiernik / pomoc kuchenna	14
Elektryk	11
Policjant / żołnierz / portier / dozorca / ochroniarz	10
Gospodyni domowa	9
Górnik / hutnik	8
Krawcowa	7
Chemik/ analityk chemiczny / diagnosta laboratoryjny / kosmetyczka	4
Sprzątaczką	6
Malarz / plastyk / konserwator dzieł sztuki / introligator	4
Stolarz	2
Fryzjer	1
Pielęgniarka / lekarz / higienistka	0

Tabela 11 Grupa przypadków. Grupy zawodowe, uporządkowane według liczebności.

4.1.3. Styl życia

Spośród analizowanych czynników związanych ze stylem życia najczęściej zgłaszano ekspozycję na chroniczny stres w ciągu ostatnich 5 lat (nieco ponad 58% badanych). Regularne spożywanie alkoholu przez minimum rok deklarowało około 16% pacjentów, a nikotynizm (aktualnie) jedynie około 10%. Aż $\frac{2}{3}$ chorych nie podejmowało żadnej regularnej aktywności fizycznej w ciągu całego swojego życia. Osoby deklarujące uprawianie sportu aktualnie stanowiły niecałe 12% grupy przypadków, przy czym większość deklarowała podejmowanie jedynie pojedynczej aktywności (56,52%). Charakterystykę grupy przypadków pod względem stylu życia przedstawia Tabela 12.

Parametr		Łącznie (N=274)
Palenie	Nigdy	128 (46,72%)
	Aktualnie	28 (10,22%)
	W przeszłości	117 (42,70%)
	Brak danych	1 (0,36%)
Alkohol (regularnie przez minimum 1 rok)	TAK	45 (16,42%)
Ekspozycja na silny stres w ciągu ostatnich 5 lat	TAK	159 (58,03%)
Sport (regularnie przez co najmniej 6 miesięcy)	Nigdy	182 (66,42%)
	Aktualnie	32 (11,68%)
	W przeszłości	60 (21,90%)
Liczba podejmowanych aktywności sportowych	Brak aktywności	182 (66,42%)
	1 aktywność	52 (18,98%)
	2 aktywności	27 (9,85%)
	3 aktywności	7 (2,55%)
	4 aktywności	6 (2,20%)

Tabela 12 Grupa przypadków. Cechy związane ze stylem życia.

4.1.4. Czynniki środowiskowe

Najczęściej raportowanymi czynnikami środowiskowymi stanowiącymi narażenie w życiu prywatnym i/lub w pracy, wywołującymi dyskomfort, złe samopoczucie lub chorobę, były farby/ szampony i pary gazów lub spalin (każdy występujący u około 37% badanych), a także – rzadziej – chemikalia, rozpuszczalniki organiczne i środki ochrony roślin (każdy u ponad 20% ankietowanych). Poza czynnikami ujętymi w ankiecie, dodatkowo zgłaszanym przez pacjentów, był pył budowlany (ekspozycja odnotowana u około 3% chorych).

Strukturę ekspozycji na czynniki środowiskowe zaprezentowano w Tabeli 13.

Parametr	Łącznie (N=274)
Ekspozycja na farby/szampony	103 (37,59%)
Ekspozycja na pary gazów lub spalin	102 (37,23%)
Ekspozycja na chemikalia	84 (30,66%)
Ekspozycja na pary rozpuszczalników organicznych	80 (29,20%)
Ekspozycja na środki ochrony roślin	71 (25,91%)
Ekspozycja na promieniowanie UV	54 (19,71%)
Ekspozycja na pył węglowy	53 (19,34%)
Ekspozycja na promieniowanie jonizujące	39 (14,23%)
Ekspozycja na pyły metalowe	38 (13,87%)
Ekspozycja na azbest	34 (12,41%)
Ekspozycja na promieniowanie magnetyczne	31 (11,31%)
Ekspozycja na asfalt/smołę	27 (9,85%)
Ekspozycja na pył budowlany	8 (2,92%)

Tabela 13 Grupa przypadków. Ekspozycja na wyszczególnione czynniki środowiskowe, według częstości występowania.

4.1.5. Choroby współwystępujące

4.1.5.1. Choroby autoimmunologiczne

W zakresie chorób współwystępujących i chorób przebytych najszerzej reprezentowaną grupę stanowiły choroby z autoagresji. Około 13% badanych zgłosiło występowanie co najmniej jednej choroby autoimmunologicznej, a wśród nich najczęściej podawano choroby tarczycy, szczególnie przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (chorobę Hashimoto) (około 6,5% wszystkich badanych przypadków z MM i niemal 50% wszystkich wykazanych przypadków w grupie chorób autoimmunologicznych). Drugą co do częstości chorobą autoimmunologiczną była anemia złośliwa Addisona i Biermera (odpowiednio około 2,5% ogółu ankietowanych, 18,9% chorych z dodatnim wywiadem w kierunku choroby autoimmunologicznej). Pojedyncze przypadki dotyczyły choroby Gravesa-Basedowa, cukrzycy typu 1., niedokrwistości hemolitycznej, zapaleń naczyń. Prawie 90% chorych na MM z dodatnim wywiadem w kierunku chorób z autoagresji podało jedynie jedną jednostkę chorobową, a pozostałe 10% badanych – dwie jednostki.

Parametr		łącznie (N=274)
Choroba Hashimoto		18 (6,57%)
Anemia złośliwa		7 (2,55%)
Łuszczyca		5 (1,82%)
RZS		4 (1,46%)
Choroba Gravesa-Basedowa		1 (0,36%)
Cukrzyca typu 1.		1 (0,36%)
Niedokrwistość hemolityczna		1 (0,36%)
Zapalenie naczyń		1 (0,36%)
Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna w wywiadzie		37 (13,50%)
Liczba chorób autoimmunologicznych ogółem	Brak chorób	237 (86,50%)
	Jedna choroba	33 (12,04%)
	Dwie choroby	4 (1,46%)

Tabela 14 Grupa przypadków. Choroby autoimmunologiczne rozpoznane dotychczas u pacjenta. Zmienne mające 0 obserwacji: dermatomyositis, MCTD, polimialgia reumatyczna, polymyositis, sclerodermia, SM, SLE, z. Sjögrena, ZZSK.

4.1.5.2. Choroby alergiczne

Spośród chorób alergicznych w analizie ujęto trzy jednostki chorobowe. Spośród nich najczęściej odnotowywano alergiczny nieżyt nosa i astmę oskrzelową, które wykazywały podobną częstość występowania u pacjentów ze szpiczakiem, na poziomie około 4%.

Parametr	łącznie (N=274)
Alergiczny nieżyt nosa	12 (4,38%)
Astma oskrzelowa	11 (4,01%)
Atopowe zapalenie skóry	5 (1,82%)
Występowanie chociaż jednej choroby alergicznej	26 (9,49%)

Tabela 15 Grupa przypadków. Choroby alergiczne rozpoznane dotychczas u pacjenta.

4.1.5.3. Choroby zakaźne

Choroby zakaźne stanowiły najmniej liczną grupę chorób współistniejących. Spośród nich najczęściej raportowano zakażenie HBV (około 2,9% chorych), nie odnotowano natomiast żadnego przypadku zakażenia HIV.

Parametr	łącznie (N=274)
Zakażenie HBV	8 (2,92%)
Zakażenie HCV	3 (1,09%)
Gruźlica	1 (0,36%)

Tabela 16 Grupa przypadków, Choroby zakaźne rozpoznane dotychczas u pacjenta. Zmienne mające 0 obserwacji: HIV.

4.1.5.4. Choroby nowotworowe

Około 6% ankietowych raportowało współwystępowanie lub przebycie choroby nowotworowej. Odnotowano jedynie dwa przypadki nowotworów hematologicznych w wywiadzie – wszystkie pozostałe zgłoszone nowotwory dotyczyły guzów litych. Częstość występowania większości wykazanych nowotworów oscyluje wokół 1%, jedynie w przypadku raka prostaty w populacji mężczyzn z MM osiągając nieco ponad 3%. Taki sam odsetek stanowią nowotwory ginekologiczne łącznie.

Dokładne dane liczbowe dotyczące występowania kolejnych omawianych chorób współistniejących u chorych na szpiczaka plazmocytozy przedstawiają tabele: Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16 i Tabela 17.

Parametr	Łącznie (N=274)
Rak prostaty u mężczyzn	4 (3,03%)
Rak piersi u kobiet	2 (1,41%)
Rak piersi	3 (1,09%)
Rak szyjki macicy u kobiet	1 (0,70%)
Rak jelita grubego	1 (0,36%)
Rak nerki	1 (0,36%)
Rak tarczycy	1 (0,36%)
Rak trzustki	1 (0,36%)
CLL	1 (0,36%)
Czerwieńca prawdziwa	1 (0,36%)
Jakikolwiek nowotwór hematologiczny	2 (0,72%)
Jakikolwiek nowotwór lity	13 (4,74%)
Jakikolwiek nowotwór	15 (5,47%)

Tabela 17 Grupa przypadków. Choroby nowotworowe rozpoznane dotychczas u pacjenta. Zmienne mające 0 obserwacji: rak krtani, rak pęcherza moczowego, rak płuca, rak skóry, rak trzonu macicy, rak wątroby, rak żołądka, czerniak, nowotwór CSN, ALL, HL, NHL.

4.1.6. Wywiad rodzinny

4.1.6.1. Choroby autoimmunologiczne

W wywiadzie rodzinnym nad chorobami autoimmunologicznymi dominowały choroby nowotworowe (35,64% vs 14,96%). Najczęściej raportowaną chorobą z autoagresji było, podobnie jak w przypadku chorób współistniejących, przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (częstość raportowania 8,76% w całej badanej populacji chorych z MM

i ponad 58% w grupie badanych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób autoimmunologicznych), nie odnotowano natomiast żadnego przypadku anemii złośliwej Addisona i Biermera. Ponadto, obserwowano większą częstość występowania RZS (4,38% vs 1,46% odpowiednio dla wywiadu rodzinnego i wywiadu chorób współistniejących), a także wykazano nieliczne przypadki cukrzycy typu 1., choroby Gravesa-Basedowa i toczenia rumieniowatego układowego. Dominowali chorzy posiadający jednego krewnego z pojedynczą chorobą z autoagresji, stanowiący ponad 90% wszystkich ankietowanych z dodatnim wywiadem.

Parametr		Łącznie (N=274)
Choroba Hashimoto		24 (8,76%)
RZS		12 (4,38%)
Cukrzyca typu 1.		5 (1,82%)
Choroba Gravesa-Basedowa		2 (0,73%)
SLE		2 (0,73%)
Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna		41 (14,96%)
Liczba chorób autoimmunologicznych ogółem	Jedna choroba	37 (13,50%)
	Dwie choroby	3 (1,10%)
	Trzy choroby	1 (0,36%)
	Brak chorób	233 (85,04%)

Tabela 18 Grupa przypadków. Choroby autoimmunologiczne występujące w rodzinie. Zmienne mające 0 obserwacji: anemia złośliwa, dermatomyositis, twardziak, MCTD, niedokrwistość hemolityczna, polimialgia reumatyczna, polimyositis, sclerodermia, SM, zespół Sjögrena, zapalenie naczyń, ZZSK.

4.1.6.2. Choroby nowotworowe

Wśród chorób nowotworowych w rodzinie najczęściej raportowano raka płuca, raka jelita grubego oraz raka piersi, które występowały w rodzinach około 7-8% badanych, w dalszej kolejności odnotowano po kilkanaście przypadków raka szyjki macicy i raka trzonu macicy. Łącznie nowotwory ginekologiczne stanowiły około 44% wszystkich zgłoszonych nowotworów litych w wywiadzie rodzinnym. Jedynie pojedyncze zgłoszenia dotyczyły raka nerki, raka pęcherza moczowego, raka skóry, raka tarczycy i raka wątroby. Nowotwory hematologiczne w rodzinie zgłosiło nieco ponad 2,5% ankietowanych, a szpiczak plazmocytowy stanowił niemal połowę tych przypadków. Żaden przypadek MM nie został zareportowany w wywiadzie rodzinnym w grupie kontrolnej.

Parametr		Łącznie (N=274)
Rak płuca		22 (8,03%)
Rak jelita grubego		21 (7,66%)
Rak piersi		20 (7,30%)
Rak szyjki macicy		12 (4,38%)
Rak trzonu macicy		10 (3,65%)
Rak krtani		6 (2,19%)
Rak prostaty		6 (2,19%)
Rak trzustki		6 (2,19%)
Rak żołądka		6 (2,19%)
Czerniak		4 (1,46%)
Rak pęcherza moczowego		2 (0,73%)
Rak nerki		1 (0,36%)
Rak skóry		1 (0,36%)
Rak tarczycy		1 (0,36%)
Rak wątroby		1 (0,36%)
Liczba nowotworów litych w rodzinie	Brak nowotworów	178 (64,96%)
	Jeden nowotwór	74 (27,01%)
	Dwa nowotwory	19 (6,93%)
	Trzy nowotwory	1 (0,37%)
	Cztery nowotwory	2 (0,73%)
MM		3 (1,09%)
CLL		2 (0,73%)
NHL		2 (0,73%)
Jakikolwiek nowotwór hematologiczny w rodzinie		7 (2,55%)
Jakikolwiek nowotwór lity w rodzinie		96 (35,04%)
Jakikolwiek nowotwór w rodzinie		98 (35,77%)

*Tabela 19 Grupa przypadków. Choroby nowotworowe występujące w rodzinie.
Zmienne mające 0 obserwacji: nowotwór CSN, ALL, HL.*

Dokładne dane liczbowe dotyczące występowania kolejnych chorób autoimmunologicznych i chorób nowotworowych w rodzinie prezentują odpowiednio: Tabela 18 i Tabela 19.

4.1.7. Przebyte leczenie

Przebyte leczenie systemowe dotyczyło niecałego 1% chorych. Najwięcej przypadków, choć nadal na poziomie poniżej 2% ogółu ankietowanych, przebyło radioterapię i sterydoterapię. Żaden z pacjentów nie przebył immunoterapii.

Tabela 20 jest zbiorczym zestawieniem wybranych rodzajów terminowych terapii.

Parametr	łącznie (N=274)
Przebyta radioterapia	5 (1,82%)
Przebyta sterydoterapia	4 (1,46%)
Przebyta chemioterapia	2 (0,73%)
Przebyta hormonoterapia	1 (0,37%)
Przebyta immunoterapia	0 (0,00%)
Przebyte leczenie systemowe	2 (0,73%)

Tabela 20 Grupa przypadków. Dotychczasowe leczenie – wybrane rodzaje terapii.

Wśród leków przyjmowanych przewlekłe przez Pacjentów ze szpiczakiem, najczęściej podawanych w kwestionariuszu, wyróżniono grupy leków, które przedstawiono w Tabeli 21. Dominowały leki stosowane ze wskazań kardiologicznych, głównie z powodu nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca. Beta-blokery (BB, ang. *beta blockers*) stosowało prawie 30% badanej populacji, zażywanie statyn, blokerów kanałów wapniowych (CCB, ang. *calcium channel blockers*), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) potwierdziło po kilkanaście procent chorych. Podobny odsetek (nieco ponad 15%) dotyczył inhibitorów pompy protonowej (PPI, ang. *proton pump inhibitors*). Leki przeciwcukrzycowe odnotowano jedynie u około 10% ogółu grupy badanej, przewagę stanowiły leki doustne, w tym – metformina (6,93%).

105 (38,32%) pacjentów nie zażywało żadnych leków na stałe w momencie diagnozy MM.

Parametr	łącznie (N=274)
Beta-blokery	79 (28,83%)
Statyny	51 (18,61%)
Blokery kanałów wapniowych	44 (16,06%)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	43 (15,69%)
Inhibitory pompy protonowej	32 (11,68%)
Allopuryinol	20 (7,30%)
Antagoniści receptora angiotensyny II	20 (7,30%)
Metformina	19 (6,93%)
Insulinoterapia	8 (2,92%)
Hormonalna terapia zastępcza	2 (0,73%)

Tabela 21 Grupa przypadków. Leczenie przewlekłe, aktualnie stosowane grupy leków.

4.1.8. Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych analizowanej grupy chorych z MM, rutynowo wykonywanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego prezentuje Tabela 22. W zestawieniu tabelarycznym wyniki te zostały pogrupowane na: parametry morfologii krwi, wskaźniki funkcji nerek, wskaźniki obrotu kostnego oraz parametry ściśle związane ze stopniem zaawansowania choroby. Średnie wartości powyżej zakresu referencyjnego odnotowano dla: stężenia kreatyniny (143,5 vs 115 [$\mu\text{mol/L}$]), stężenia mocznika (8,53 vs 6,7 [mmol/L]), stężenia β -2-mikroglobuliny (6,74 vs 2,53 [mg/L]) oraz aktywności LDH (232,59 vs 225 U/L), natomiast średnie stężenie hemoglobiny i średnia wartość eGFR były poniżej zakresu referencyjnego (odpowiednio 10,77 vs 12,00 [g/dL], 63,9 vs ≥ 90 [mL/min/1,72m^2]). Dla kreatyniny, mocznika, β 2-M i LDH wartość mediany była niższa od średniej, dla pozostałych zmiennych parametry te przybierały zbliżone wartości.

Badanie laboratoryjne	Jednostka	Parametr	Wynik	Wartość referencyjna
Morfologia krwi				
Hgb	[g/dL]	$\bar{x} \pm \text{SD}$	10,77 $\pm$ 2,11	K: 12,00–16,00 M: 14,00–18,00
		mediana	10,55	
		kwartyle	9,3 - 12,4	
MCV	[fl]	$\bar{x} \pm \text{SD}$	91,15 $\pm$ 6,42	82–92
		mediana	91	
		kwartyle	87,65 - 94,57	

Badanie laboratoryjne	Jednostka	Parametr	Wynik	Wartość referencyjna
Funkcja nerek				
Kreatynina	[$\mu\text{mol/L}$]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	143,5 $\pm$ 175,96 89,28 69,84 - 137,9	53-115
eGFR	mL/min/1,72m ²	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	63,9 $\pm$ 27,7 69,9 42,75 - 90	≥ 90
Mocznik	[mmol/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	8,53 $\pm$ 6,92 6,66 4,15 - 9,74	2,0-6,7
Kwas moczowy	[$\mu\text{mol/L}$]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	373,76 $\pm$ 143,16 356 273,61 - 437	180-420
Obrót kostny				
Wapń całkowity	[mmol/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	2,45 $\pm$ 0,33 2,39 2,27 - 2,51	2,15-2,55
ALP	[U/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	89,7 $\pm$ 37,35 82 64,75 - 109,25	<270
Ocena stopnia zaawansowania choroby				
$\beta 2\text{-M}$	[mg/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	6,74 $\pm$ 7,43 4,52 2,79 - 7,3	1,09-2,53
LDH	[U/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	232,59 $\pm$ 140,26 197 153,5 - 264,5	135-225
Białko całkowite	[g/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	86,2 $\pm$ 21,48 82,75 71 - 99,6	66,00-87,00
Albuminy	[g/L]	$\bar{x} \pm \text{SD}$ mediana kwartyle	36,98 $\pm$ 6,11 37,49 33,79 - 40,9	35,00 - 52,00

Tabela 22 Grupa przypadków. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.

Spośród parametrów laboratoryjnych uwzględnianych w akronimie CRAB SLiM w badanej populacji chorych nieprawidłowe wartości najczęściej dotyczyły stężenia hemoglobiny – u niemal 40% badanych stwierdzono niedokrwistość w co najmniej umiarkowanym stopniu (stężenie hemoglobiny <10 g/dL). Cechy uszkodzenia nerek (ze stężeniem kreatyniny >177 $\mu\text{mol/L}$ i/lub $\text{eGFR} <40$ mL/min/1,72m^2) i hiperkalcemię (stężenie wapnia całkowitego $>2,75$ mmol/L) odnotowano u około 20% pacjentów. Tabela 23 przedstawia szczegółowe zestawienie klasyfikacji wartości wspomnianych parametrów laboratoryjnych pod kątem kryteriów rozpoznania szpiczaka.

Badanie laboratoryjne	Parametr	jednostka	Liczba pacjentów
Wapń całkowity (N=253)	$>2,75$	[mmol/L]	52 (20,55%)
	$\leq 2,75$		201 (79,45%)
Hemoglobina (N=274)	<10	[g/dL]	107 (39,05%)
	≥ 10		167 (60,95%)
Kreatynina (N=273)	>177	[$\mu\text{mol/L}$]	53 (19,41%)
	≤ 177		220 (80,59%)
eGFR (N=236)	<40	[mL/min/1,72m^2]	50 (21,19%)
	≥ 40		186 (78,81%)

Tabela 23 Grupa przypadków. Zestawienie badań laboratoryjnych uwzględnionych w akronimie diagnostycznym CRAB SLiM.

Patrząc na wybrane parametry laboratoryjne w szerszym kontekście, z uwzględnieniem definicji hiperkalcemii, niedokrwistości i przewlekłej choroby nerek, odnotowano następujące nieprawidłowości zaprezentowane w Tabeli 24. Niedokrwistość w stopniu do najmniej łagodnym (stężenie hemoglobiny <12 g/dL) stwierdzono aż u około 70% chorych, natomiast cechy uszkodzenia nerek (z $\text{eGFR} <60$ mL/min/1,72m^2) zaobserwowano u ponad 37% badanej populacji.

Badanie laboratoryjne	Parametr	jednostka	Liczba pacjentów
Wapń całkowity (N=253)	>2,75	[mmol/L]	52 (20,55%)
	≤2,75		201 (79,45%)
Hemoglobina (N=274)	<12	[g/dL]	191 (69,71%)
	≥12		83 (30,29%)
eGFR (N=236)	<60	[mL/min/1,72m ²]	88 (37,29%)
	≥60		148 (62,71%)

Tabela 24 Grupa przypadków. Zestawienie badań laboratoryjnych uwzględnionych w akronimie diagnostycznym CRAB SLiM, z punktami odcięcia określonymi poprzez definicje hiperkalcemii, niedokrwistości, przewlekłej choroby nerek.

Analizując cechy zaawansowania choroby wykazano, iż w momencie rozpoznania niemal 40% pacjentów posiadało stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny $\geq 5,5$ mg/L, a ponad 30% chorych miało nieprawidłowe stężenie albumin w surowicy krwi (<35 g/dL) i nieprawidłową aktywność LDH (>225 U/L). (Tabela 25) Prawie 50 pacjentów, co stanowi nieco ponad 20% wszystkich ankietowanych, uzyskało na podstawie samych badań laboratoryjnych, bez uwzględnienia badania cytogenetycznego, status zaawansowania R-ISS 3. Jednoznaczne zaklasyfikowanie chorych do R-ISS 1 i R-ISS 2 wymagałoby wykluczenia niekorzystnych rokowniczo zmian cytogenetycznych za pomocą FISH. Podział pacjentów ze względu na stopień zaawansowania choroby oceniony na podstawie samej konfiguracji parametrów laboratoryjnych ($\beta 2$ -M, LDH, albumin) przedstawia Tabela 26.

Badanie laboratoryjne	Parametr	jednostka	Liczba pacjentów
$\beta 2$ -M (N=243)	<3,5	[mg/L]	94 (38,68%)
	3,5-5,5		53 (21,81%)
	$\geq 5,5$		96 (39,51%)
Albuminy (N=269)	<35	[g/L]	89 (33,09%)
	≥ 35		180 (66,91%)
LDH (N=248)	>ggn	[U/L]	90 (36,29%)
	w normie		158 (63,71%)

Tabela 25 Grupa przypadków. Rozkład najważniejszych parametrów uwzględnianych w klasyfikacji R-ISS.

Konfiguracja parametrów laboratoryjnych	Liczba pacjentów (N=221)
Spełnione kryteria laboratoryjne R-ISS 1: $\beta 2$ -M $<3,5$ mg/L oraz albuminy ≥ 35 g/L oraz LDH w normie	41 (18,55%)
Spełnione kryteria laboratoryjne R-ISS 2: Nie R-ISS 1 oraz nie R-ISS 3	131 (59,28%)
Spełnione kryteria laboratoryjne R-ISS 3: $\beta 2$ -M $\geq 5,5$ mg/L oraz LDH $>$ ggn	49 (22,17%)

Tabela 26 Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem wyników badań laboratoryjnych.

Typ aberracji wysokiego ryzyka	Liczba pacjentów (N=108)
t(4;14)	6 (5,56%)
t(14;16)	6 (5,56%)
del(17p)	10 (9,26%)
łącznie	22 (20,37%)

Tabela 27 Grupa przypadków. Aberracje wysokiego ryzyka stwierdzone w badaniu cytogenetycznym.

Stopień zaawansowania	Liczba pacjentów (N=94)
R-ISS 1	24 (25,53%)
R-ISS 2	56 (59,58%)
R-ISS 3	14 (14,89%)

Tabela 28 Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby.

Jedynie u 108 pacjentów (niecałe 40% badanej populacji) wykonano badanie cytogenetyczne, z oznaczeniem aberracji wysokiego ryzyka, ujętych w obowiązującej klasyfikacji R-ISS (Tabela 27). Zmiany te stwierdzono u nieco ponad 20% poddanych badaniu chorych, a wśród nich dominowała delecja del(17p), pozostałe translokacje *high-risk* odnotowano w jednakowym odsetku procentowym (nieco ponad 5% badanych). Spośród chorych zaklasyfikowanych w Tabeli 26 do grup ryzyka w zależności od wyników badań laboratoryjnych, po uwzględnieniu badania cytogenetycznego do stopnia zaawansowania R-ISS 3 zaliczono kolejnych 14 pacjentów (6,34%), w tym 2 pacjentów ze spełnionymi kryteriami laboratoryjnymi R-ISS 1.

Niecałe 35% chorych MM włączonych do badania miało przeprowadzoną pełną diagnostykę laboratoryjną i cytogenetyczną umożliwiającą ustalenie stopnia zaawansowania choroby. Wśród analizowanej populacji 94 chorych dominowali pacjenci z grupy R-ISS 2 (niemal 60% wszystkich poddanych badaniom), a najmniej liczną grupę stanowili chorzy R-ISS 3 (niecałe 15%). Rozkład stratyfikacji ryzyka wśród badanych chorych z MM prezentuje Tabela 28.

4.1.9. Badania obrazowe

Nie wszyscy pacjenci mieli wykonaną diagnostykę obrazową. Jakikolwiek badanie radiologiczne wykonano u około 95% badanych, w większości przypadków było to jedno badanie, najczęściej WBLDCT. Druga w kolejności wykorzystywana technika radiologiczna to konwencjonalna radiografia (nieco ponad 36% chorych miało wykonane RTG kości płaskich). Wśród pacjentów, którzy mieli wykonane dwa lub trzy badania radiologiczne, 37 chorych (13,50%) miało przeprowadzoną diagnostykę radiologiczną kośćca z wykorzystaniem dwóch powyższych technik. Odnotowany rezonans magnetyczny

obejmował głównie MRI kręgosłupa, nie wykonano natomiast żadnego MRI całego ciała (WBMRI, ang. *whole-body magnetic resonance imaging*). Tabela 29 przedstawia zbiorcze zestawienie charakterystyki badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego w analizowanej grupie chorych.

Parametr		Łącznie (N=274)
Wykonane RTG		101 (36,86%)
Wykonane WBLDCT		187 (68,25%)
Wykonane PET-CT		23 (8,39%)
Wykonane MRI		29 (10,58%)
Wykonane jakiegokolwiek badanie obrazowe		259 (94,53%)
Liczba wykonanych badań obrazowych	Jedno badanie	187 (68,25%)
	Dwa badania	63 (22,99%)
	Trzy badania	9 (3,29%)
	Brak badań	15 (5,47%)

Tabela 29 Grupa przypadków. Zestawienie badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego.

Analizując dane płynące z konwencjonalnej radiografii, wykazano obecność zmian osteolitycznych u $\frac{2}{3}$ badanych, a złamania patologiczne wykryto u około $\frac{1}{3}$ chorych. WBLDCT ujawniło natomiast zmiany lityczne kośćca u ponad 80% pacjentów badanych tą techniką, a u ponad 50% chorych znaleziono złamania. Zmiany pozakostne stwierdzono u około 13% chorych z wykonanym PET-CT i 35% badanych w MRI. Prawie 80% chorych na szpiczaka w momencie diagnozy, poddanych jakiegokolwiek badaniu obrazowemu, wykazywało obecność osteolizy, u niemal 50% pacjentów występowały złamania patologiczne, a nieco ponad 5% badanej populacji prezentowała zmiany pozakostne. Raportowane zmiany pozakostne w większości przypadków dotyczyły zmian ogniskowych kośćca przekraczających granicę okostnej, naciekających na okoliczne tkanki miękkie. Brak natomiast dokładnych danych dotyczących występowania typowych guzów plazmocytozowych pozaszpikowych (EMP, ang. *extramedullary plasmacytoma*). Tabela 30 przedstawia zestawienie wyników badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytozowego w analizowanej grupie chorych, z uwzględnieniem zmian typowych dla jednostki chorobowej.

Parametr	BADANIE RADIOLOGICZNE				
	RTG (N=101)	WBLDCT (N=187)	PET-CT (N=23)	MRI (N=29)	OGÓŁEM (N=259)
Zmiany osteolityczne	67 (66,34%)	153 (81,82%)	22 (95,65%)	-	204 (78,77%)
Złamania patologiczne	39 (38,615)	95 (50,80%)	8 (34,78%)	-	125 (48,26%)
Zmiany pozakostne	-	-	3 (13,04%)	10 (34,48%)	13 (5,02%)

Tabela 30 Grupa przypadków. Wyniki badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.

4.1.10. Objawy

Najczęstszymi objawami szpiczaka, zgłaszanymi przez pacjentów w momencie diagnozy były: ogólne osłabienie, ból kostny oraz spadek tolerancji wysiłku fizycznego – występujące u ponad 70% ankietowanych. W dalszej kolejności, wśród objawów występujących rzadziej, u około 20-30% badanych, odnotowano zaparcia, utratę apetytu, senność, zaburzenia koncentracji uwagi, zawroty głowy i uczucie kołatania serca. Nieliczni chorzy, stanowiący około 1% badanej populacji pacjentów, podawali wzmożoną potliwość, spadek masy ciała i nietrzymanie stolca. Tabela 31 prezentuje spektrum symptomów szpiczaka zgłaszanych przez chorych w momencie diagnozy, z uwzględnieniem częstości raportowania.

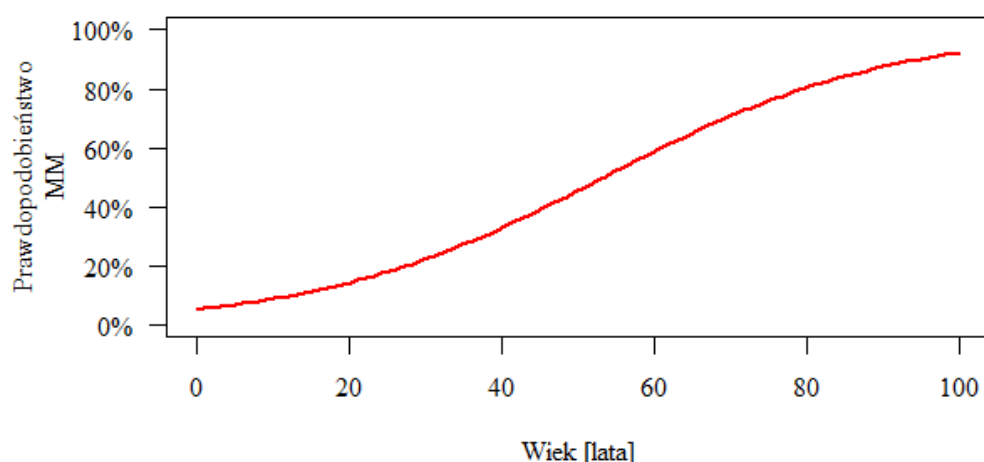
Parametr	Łącznie (N=274)
Ogólne osłabienie	201 (73,36%)
Ból kostny	199 (72,63%)
Spadek tolerancji wysiłku	192 (70,07%)
Zaparcia	77 (28,10%)
Utrata apetytu	74 (27,01%)
Senność	79 (28,83%)
Zaburzenia koncentracji uwagi	72 (26,28%)
Zawroty głowy	68 (24,82%)
Kołatanie serca	58 (21,17%)
Nawracające infekcje	38 (13,87%)
Zaburzenia czucia	34 (12,41%)
Krwawienie z nosa	28 (10,22%)
Nudności/ wymioty	26 (9,49%)
Nietrzymanie moczu	21 (7,66%)
Krwawienie z dziąseł	12 (4,38%)
Wzmożona potliwość	5 (1,82%)
Spadek masy ciała	4 (1,46%)
Nietrzymanie stolca	3 (1,09%)

Tabela 31 Grupa przypadków. Objawy zgłaszane w momencie diagnozy szpiczaka, według częstości występowania.

4.2. Identyfikacja czynników prognostycznych – analiza jednoczynnikowa

4.2.1. Dane socjodemograficzne

Wykorzystując metodę regresji logistycznej wykazano, iż każdy kolejny rok życia podnosi szanse wystąpienia szpiczaka plazmocytoowego o 5,5% (OR=1,055, $p<0,001$). (Rysunek 4) Nie znaleziono natomiast dowodów na to, by wartość BMI miała wpływ na szansę zachorowania na MM ($p=0,603$).



Cecha	OR	95%CI	p
Wiek [lata]	1,055	1,039 1,07	<0,001

Rysunek 4 Szansa wystąpienia szpiczaka plazmocytoowego w zależności od wieku.

Płeć męska podnosi szansę rozwoju szpiczaka ponad dwukrotnie w stosunku do płci żeńskiej ($p<0,001$). Badając dane demograficzne wykazano, iż zamieszkiwanie największych miast (powyżej 50 tysięcy mieszkańców) istotnie obniża szanse rozwoju MM niemal o 65% w stosunku do mieszkania na wsi (OR=0,356, $p<0,001$). Podobnie, mieszkanie w mieście (niezależnie od liczby mieszkańców) istotnie redukuje szanse zachorowania na szpiczaka o 39,3% (OR=0,6, $p=0,021$).

Tabela 32 przedstawia szczegółowe informacje dotyczące zależności między wspomnianymi powyżej czynnikami socjodemograficznymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Płeć	Kobiety (N=285)	142 (49,82%)	1	ref.		
	Mężczyźni (N=197)	132 (67,01%)	2,045	1,403	2,981	<0,001
Miejsce zamieszkania	Wieś (N=126)	83 (65,87%)	1	ref.		
	Miasto do 25 tys. mieszk. (N=71)	53 (74,65%)	1,525	0,797	2,920	0,202
	Miasto 25-50 tys. mieszk. (N=45)	41 (91,11%)	5,310	1,785	15,802	0,003
	Miasto > 50 tys. mieszk. (N=240)	97 (40,42%)	0,351	0,224	0,551	<0,001
	Miasto niezależnie od liczby mieszkańców (N=356)	191 (53,65%)	0,600	0,392	0,916	0,018

Tabela 32 Zależność między poszczególnymi parametrami socjodemograficznymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

4.2.2. Profil zawodowy

Analizując stopień wykształcenia chorych, udowodniono, iż szansa rozwoju MM jest niższa zarówno u pacjentów z wykształceniem średnim, jak i tych z wykształceniem wyższym względem podgrupy chorych z wykształceniem podstawowym – odpowiednio o 83,9% (OR=0,161, p=0,001) i 88,0% (OR=0,12, p<0,001). Posiadanie wyższego wykształcenia zmniejsza szanse rozwoju MM także w porównaniu z nieposiadaniem takiego wykształcenia – o ponad 50% (OR=0,493, p<0,001). Podobnie, wykształcenie co najmniej średnie obniża szanse MM względem niższego o ponad 67% (OR=0,327, p<0,001), a co najmniej zawodowe względem podstawowego o niemal 83% (OR=0,172, p=0,001).

Badając zależności między posiadanym statusem zawodowym a MM, wykazano, iż brak aktywności zawodowej z różnych przyczyn (bezrobocie, renta, emerytura) istotnie podnosi szanse zachorowania na MM w porównaniu z grupą aktywną zawodowo (odpowiednio 3,33 raza, 4,66 raza i 2,82 raza, p<0,05). Także rodzaj podejmowanej pracy ma znaczenie – praca umysłowa, jak również praca mieszana (umysłowa z fizyczną, w równych proporcjach) obniża szanse rozwoju szpiczaka w stosunku do pracy typowo fizycznej (odpowiednio o 60% i ponad 70%, p<0,001). Wykonywanie pracy czysto umysłowej także redukuje szanse MM względem pozostałych aktywności zawodowych o $\frac{1}{3}$ (OR=0,668, p=0,031).

Tabela 33 przedstawia szczegółowe informacje dotyczące zależności między powyżej omawianymi czynnikami z zakresu charakterystyki zawodowej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Stopień wykształcenia	Podstawowe (N=32)	28 (87,50%)	1	ref.		
	Zawodowe (N=111)	79 (71,17%)	0,353	0,114	1,087	0,069
	Średnie (N=170)	90 (52,94%)	0,161	0,054	0,478	0,001
	Wyższe (N=169)	77 (45,56%)	0,12	0,04	0,356	<0,001
	Minimum zawodowe (N=450)	246 (54,67%)	0,172	0,059	0,499	0,001
	Minimum średnie (N=339)	167 (49,26%)	0,327	0,212	0,504	<0,001
	Minimum wyższe (N=169)	77 (45,56%)	0,493	0,337	0,721	<0,001
Status zawodowy	Aktywny zawodowo (N=226)	97 (42,92%)	1	ref.		
	Bezrobotny, niepracujący (N=14)	10 (71,43%)	3,325	1,012	10,919	0,048
	Rencista (N=27)	21 (77,78%)	4,655	1,810	11,973	0,001
	Emeryt (N=215)	146 (67,91%)	2,814	1,907	4,152	<0,001
Rodzaj wykonywanej pracy	Praca fizyczna (N=173)	125 (72,25%)	1	ref.		
	Praca umysłowa (N=198)	101 (51,01%)	0,400	0,259	0,617	<0,001
	Praca mieszana (N=111)	48 (43,24%)	0,293	0,177	0,483	<0,001

Tabela 33 Zależność między poszczególnymi zmiennymi z zakresu charakterystyki zawodowej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Do analizy zależności między wykonywanym zawodem a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego wybrano zawody „inne” jako referencyjne. W grupie tej znaleźli się również badani, którzy podali więcej niż jeden wykonywany zawód w ciągu życia. Grupa ta, o największej liczebności, jest zbiorem wielu różnych zawodów, stanowiąc odzwierciedlenie przekroju społeczeństwa. Zestawienie szansy zachorowania na MM w zależności od grupy zawodowej prezentuje Tabela 34. Spośród analizowanych zawodów jedynie elektrycy i budowlańcy mają istotnie zwiększone szanse zachorowania na MM – odpowiednio ponad 9-krotnie i 7-krotnie. Dodatkowo, wszyscy rolnicy i ogrodnicy pochodzą z grupy przypadków (pacjentów z rozpoznaniem MM, N=22), zatem obliczenie OR i istotności było niemożliwe.

Zawód	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Inny (N=276)	136 (49,28%)	1	ref.		
Nauczyciel (N=47)	28 (59,57%)	1,517	0,809	2,844	0,194
Mechanik (N=27)	15 (55,56%)	1,287	0,581	2,849	0,534
Budowlaniec (N=25)	22 (88,00%)	7,549	2,208	25,805	0,001
Rolnik, ogrodnik (N=22)	22 (100,00%)	---	---	---	---
Kucharz, cukiernik (N=19)	12 (63,16%)	1,765	0,675	4,616	0,247
Sprzątaczką (N=18)	6 (33,33%)	0,515	0,188	1,41	0,197
Krawcowa (N=16)	7 (43,75%)	0,801	0,29	2,21	0,668
Kierowca (N=14)	10 (71,43%)	2,574	0,788	8,403	0,117
Elektryk (N=10)	9 (90,00%)	9,265	1,158	74,116	0,036
Górnik, hutnik (N=8)	7 (87,50%)	7,206	0,875	59,349	0,066

Tabela 34 Zależność między przynależnością do danej grupy zawodowej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

4.2.3. Styl życia

Nikotynizm, regularne spożywanie alkoholu ani ekspozycja na silny stres w ciągu ostatnich 5 lat nie wpływa istotnie na ryzyko rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. Natomiast regularne uprawianie sportu, zarówno aktualnie, jak i w przeszłości, a także w jakimkolwiek okresie czasowym życia obniża szanse zachorowania o ponad 50% w stosunku do braku jakiejkolwiek aktywności fizycznej w ciągu życia ($p < 0,001$). Zależność między poszczególnymi cechami stylu życia a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego ujęta została w Tabeli 35.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Nikotynizm	Nie (N=223)	128 (57,40%)	1	ref.		
	Tak (N=258)	145 (56,20%)	0,952	0,663	1,368	0,791
Regularne spożywanie alkoholu	Nie (N=412)	229 (55,58%)	1	ref.		
	Tak (N=70)	45 (64,29%)	1,438	0,85	2,434	0,176
Stres	Nie (N=194)	115 (59,28%)	1	ref.		
	Tak (N=288)	159 (55,21%)	0,847	0,586	1,224	0,376
Sport	Nigdy (N=274)	182 (66,42%)	1	ref.		
	Aktualnie (N=81)	32 (39,51%)	0,330	0,198	0,55	<0,001
	W przeszłości (N=127)	60 (47,24%)	0,453	0,295	0,695	<0,001
	Kiedykolwiek (N=208)	92 (44,23%)	0,401	0,277	0,581	<0,001

Tabela 35 Zależność między cechami stylu życia a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Regularne trenowanie jednej dziedziny sportu obniża szanse MM o ponad $\frac{2}{3}$ (OR=0,317, $p<0,001$). Dla większej liczby podejmowanych aktywności nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. (Tabela 36)

Liczba podejmowanych aktywności sportowych	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Brak aktywności (N=274)	182 (66,42%)	1	ref.		
1 aktywność (N=135)	52 (38,52%)	0,317	0,206	0,486	<0,001
2 aktywności (N=51)	27 (52,94%)	0,569	0,311	1,041	0,067
3 aktywności (N=14)	7 (50,00%)	0,505	0,172	1,484	0,215
4 aktywności (N=8)	6 (75,00%)	1,516	0,3	7,662	0,614

Tabela 36 Zależność między liczbą podejmowanych aktywności fizycznej a rozwojem szpiczaka plazmocytozy.

4.2.4. Czynniki środowiskowe

Analizując ekspozycje środowiskowe, niezależnie od stopnia nasilenia, wykazano, iż istotne dla rozwoju szpiczaka są: ekspozycja na środki ochrony roślin (OR=3,288, $p<0,001$), narażenie na asfalt i smołę (OR=2,417, $p=0,026$), narażenie na pary rozpuszczalników organicznych (OR=2,11, $p=0,001$), ekspozycja na pył węglowy (OR=2,265, $p=0,004$) i pyły metalowe (OR=2,072, $p=0,023$), narażenie na pary gazów lub spalin (OR=2,031, $p=0,001$), a także kontakt z chemikaliami (OR=1,801, $p=0,007$).

Biorąc pod uwagę czas ekspozycji, uwidoczniono istotne zależności między analizowanym czynnikiem środowiskowym a szpiczakiem głównie dla ekspozycji z przeszłości. Obserwacja ta dotyczy narażenia na następujące czynniki: środki ochrony roślin (OR=3,489, $p<0,001$), pył węglowy (OR=3,076, $p=0,002$), pary gazów i spalin (OR=2,874, $p<0,001$), pyły metalowe (OR=2,453, $p=0,018$), chemikalia (OR=2,313, $p=0,004$), pary rozpuszczalników organicznych (OR=2,173, $p=0,002$).

Każdorazowo – zarówno w zestawieniu ogólnym obecności lub braku ekspozycji (Tabela 37), jak i w prezentacji szczegółowej z uwzględnieniem czasu narażenia (Tabela 38) – najsilniejszą zależność między ekspozycją a rozwojem MM obserwowano dla środków ochrony roślin, które ponad trzykrotnie zwiększały szanse zachorowania na szpiczaka.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Pary gazów/spalin	Nie (N=333)	172 (51,65%)	1	ref.		
	Tak (N=149)	102 (68,46%)	2,031	1,352	3,052	0,001
Rozpuszczalniki organiczne	Nie (N=368)	194 (52,72%)	1	ref.		
	Tak (N=114)	80 (70,18%)	2,11	1,345	3,311	0,001
Środki ochrony roślin	Nie (N=391)	203 (51,92%)	1	ref.		
	Tak (N=91)	71 (78,02%)	3,288	1,927	5,61	<0,001
Pyły metalowe	Nie (N=429)	236 (55,01%)	1	ref.		
	Tak (N=53)	38 (71,70%)	2,072	1,107	3,879	0,023
Pył węglowy	Nie (N=408)	220 (53,92%)	1	ref.		
	Tak (N=73)	53 (72,60%)	2,265	1,307	3,925	0,004
Pył budowlany	Nie (N=474)	266 (56,12%)	1	ref.		
	Tak (N=8)	8 (100,00%)	---	---	---	---
Chemikalia	Nie (N=357)	190 (53,22%)	1	ref.		
	Tak (N=125)	84 (67,20%)	1,801	1,175	2,761	0,007
Asfalt/smoła	Nie (N=446)	247 (55,38%)	1	ref.		
	Tak (N=36)	27 (75,00%)	2,417	1,111	5,258	0,026
Azbest	Nie (N=430)	240 (55,81%)	1	ref.		
	Tak (N=52)	34 (65,38%)	1,495	0,819	2,731	0,19
Farby/szampony	Nie (N=298)	171 (57,38%)	1	ref.		
	Tak (N=184)	103 (55,98%)	0,944	0,652	1,368	0,762
Promieniowanie jonizujące	Nie (N=413)	235 (56,90%)	1	ref.		
	Tak (N=69)	39 (56,52%)	0,985	0,589	1,647	0,953
Promieniowanie magnetyczne	Nie (N=431)	243 (56,38%)	1	ref.		
	Tak (N=51)	31 (60,78%)	1,199	0,662	2,171	0,549
Promieniowanie UV	Nie (N=398)	220 (55,28%)	1	ref.		
	Tak (N=84)	54 (64,29%)	1,456	0,894	2,373	0,131

Tabela 37 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Pary gazów/spalin	Brak (N=332)	171 (51,51%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=45)	24 (53,33%)	1,076	0,577	2,008	0,818
	Tylko w przeszłości (N=77)	58 (75,32%)	2,874	1,64	5,037	<0,001
	Aktualnie i w przeszłości (N=28)	21 (75,00%)	2,825	1,169	6,824	0,021
Rozpuszczalniki organiczne	Brak (N=368)	194 (52,72%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=17)	11 (64,71%)	1,644	0,596	4,54	0,337
	Tylko w przeszłości (N=89)	63 (70,79%)	2,173	1,317	3,585	0,002
	Aktualnie i w przeszłości (N=8)	6 (75,00%)	2,691	0,536	13,506	0,229
Środki ochrony roślin	Brak (N=392)	204 (52,04%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=10)	7 (70,00%)	2,15	0,548	8,436	0,272
	Tylko w przeszłości (N=67)	53 (79,10%)	3,489	1,874	6,494	<0,001
	Aktualnie i w przeszłości (N=13)	10 (76,92%)	3,072	0,833	11,332	0,092
Pyły metalowe	Brak (N=429)	236 (55,01%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=8)	4 (50,00%)	0,818	0,202	3,313	0,778
	Tylko w przeszłości (N=40)	30 (75,00%)	2,453	1,17	5,145	0,018
	Aktualnie i w przeszłości (N=5)	4 (80,00%)	3,271	0,363	29,509	0,291
Pył węglowy	Brak (N=408)	220 (53,92%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=18)	12 (66,67%)	1,709	0,629	4,642	0,293
	Tylko w przeszłości (N=46)	36 (78,26%)	3,076	1,487	6,366	0,002
	Aktualnie i w przeszłości (N=10)	6 (60,00%)	1,282	0,356	4,61	0,704
Chemikalia	Brak (N=357)	190 (53,22%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=33)	17 (51,52%)	0,934	0,457	1,906	0,851
	Tylko w przeszłości (N=69)	50 (72,46%)	2,313	1,311	4,08	0,004
	Aktualnie i w przeszłości (N=23)	17 (73,91%)	2,49	0,96	6,463	0,061
Asfalt/smoła	Brak (N=445)	246 (55,28%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=5)	4 (80,00%)	3,236	0,359	29,181	0,295
	Tylko w przeszłości (N=29)	21 (72,41%)	2,123	0,921	4,897	0,077
	Aktualnie i w przeszłości (N=3)	3 (100,00%)	---	---	---	---
Azbest	Brak (N=429)	239 (55,71%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=6)	5 (83,33%)	3,975	0,46	34,311	0,21
	Tylko w przeszłości (N=46)	29 (63,04%)	1,356	0,724	2,542	0,342
	Aktualnie i w przeszłości (N=1)	1 (100,00%)	---	---	---	---
Farby/szampony	Brak (N=298)	171 (57,38%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=82)	48 (58,54%)	1,049	0,639	1,721	0,851
	Tylko w przeszłości (N=35)	26 (74,29%)	2,146	0,972	4,737	0,059

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Promieniowanie jonizujące	Aktualnie i w przeszłości (N=67)	29 (43,28%)	0,567	0,332	0,968	0,038
	Brak (N=413)	235 (56,90%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=32)	19 (59,38%)	1,107	0,533	2,301	0,785
	Tylko w przeszłości (N=32)	17 (53,12%)	0,858	0,417	1,766	0,678
	Aktualnie i w przeszłości (N=5)	3 (60,00%)	1,136	0,188	6,872	0,889
Promieniowanie magnetyczne	Brak (N=430)	242 (56,28%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=19)	9 (47,37%)	0,699	0,279	1,755	0,446
	Tylko w przeszłości (N=31)	22 (70,97%)	1,899	0,854	4,22	0,115
	Aktualnie i w przeszłości (N=2)	1 (50,00%)	0,777	0,048	12,502	0,859
Promieniowanie UV	Brak (N=399)	221 (55,39%)	1	ref.		
	Tylko aktualnie (N=18)	11 (61,11%)	1,266	0,481	3,332	0,633
	Tylko w przeszłości (N=52)	34 (65,38%)	1,521	0,831	2,784	0,174
	Aktualnie i w przeszłości (N=13)	8 (61,54%)	1,289	0,414	4,008	0,661

Tabela 38 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytozowego, z uwzględnieniem czasu narażenia.

Analizując wpływ ekspozycji środowiskowej związany z nasileniem tej ekspozycji w zależności od efektu wywieranego na samopoczucie ogólne i codzienne funkcjonowanie wykazano, iż istotne dla rozwoju MM jest jedynie narażenie małe i średnie, zatem takie, które w momencie ekspozycji jest zupełnie nieodczuwalne lub jedynie wywołuje przejściowe złe samopoczucie czy krótkotrwałą niedyspozycję (Tabela 39). Obserwacja ta dotyczy: ekspozycji na środki ochrony roślin (nawet ponad 3-krotnie zwiększona szansa rozwoju choroby w stosunku do braku jakiegokolwiek narażenia), ekspozycji na pary gazów lub spalin, jak również na chemikalia (zwiększona szansa rozwoju MM około 2,5 raza), oraz ekspozycji na pary rozpuszczalników organicznych (około dwukrotnie zwiększona szansa zachorowania względem braku ekspozycji).

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Pary gazów/spalin	Brak (N=333)	172 (51,65%)	1	ref.		
	Mała (N=58)	42 (72,41%)	2,457	1,329	4,543	0,004
	Średnia (N=56)	41 (73,21%)	2,559	1,364	4,8	0,003
	Duża (N=19)	12 (63,16%)	1,605	0,616	4,177	0,333
	Trudno ocenić nasilenie (N=16)	7 (43,75%)	0,728	0,265	2,001	0,538
Rozpuszczalniki organiczne	Brak (N=368)	194 (52,72%)	1	ref.		
	Mała (N=61)	41 (67,21%)	1,839	1,037	3,259	0,037
	Średnia (N=37)	26 (70,27%)	2,12	1,017	4,417	0,045
	Duża (N=12)	10 (83,33%)	4,485	0,969	20,75	0,055
	Trudno ocenić nasilenie (N=4)	3 (75,00%)	2,691	0,277	26,107	0,393
Środki ochrony roślin	Brak (N=391)	203 (51,92%)	1	ref.		
	Mała (N=55)	40 (72,73%)	2,47	1,321	4,617	0,005
	Średnia (N=20)	16 (80,00%)	3,704	1,217	11,28	0,021
	Duża (N=9)	9 (100,00%)	---	---	---	---
	Trudno ocenić nasilenie (N=7)	6 (85,71%)	5,557	0,663	46,585	0,114
Pyły metalowe	Brak (N=429)	236 (55,01%)	1	ref.		
	Mała (N=23)	16 (69,57%)	1,869	0,754	4,636	0,177
	Średnia (N=17)	12 (70,59%)	1,963	0,68	5,668	0,213
	Duża (N=9)	6 (66,67%)	1,636	0,404	6,625	0,491
	Trudno ocenić nasilenie (N=4)	4 (100,00%)	---	---	---	---
Pył węglowy	Brak (N=408)	220 (53,92%)	1	ref.		
	Mała (N=49)	33 (67,35%)	1,762	0,941	3,303	0,077
	Średnia (N=10)	8 (80,00%)	3,418	0,717	16,294	0,123
	Duża (N=9)	8 (88,89%)	6,836	0,847	55,155	0,071
	Trudno ocenić nasilenie (N=5)	4 (80,00%)	3,418	0,379	30,847	0,274
Chemikalia	Brak (N=357)	190 (53,22%)	1	ref.		
	Mała (N=75)	47 (62,67%)	1,475	0,884	2,462	0,137
	Średnia (N=35)	26 (74,29%)	2,539	1,157	5,572	0,02
	Duża (N=8)	5 (62,50%)	1,465	0,345	6,222	0,605
	Trudno ocenić nasilenie (N=7)	6 (85,71%)	5,274	0,628	44,253	0,126
Asfalt/smola	Brak (N=446)	247 (55,38%)	1	ref.		
	Mała (N=24)	17 (70,83%)	1,957	0,796	4,811	0,144
	Średnia (N=9)	8 (88,89%)	6,445	0,799	51,966	0,08
	Duża (N=1)	0 (0,00%)	---	---	---	---
	Trudno ocenić nasilenie (N=2)	2 (100,00%)	---	---	---	---

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Azbest	Brak (N=430)	240 (55,81%)	1	ref.		
	Mała (N=34)	21 (61,76%)	1,279	0,624	2,62	0,502
	Średnia (N=11)	7 (63,64%)	1,385	0,4	4,802	0,607
	Duża (N=0)	---	---	---	---	---
	Trudno ocenić nasilenie (N=7)	6 (85,71%)	4,75	0,567	39,793	0,151
Farby/szampony	Brak (N=298)	171 (57,38%)	1	ref.		
	Mała (N=125)	67 (53,60%)	0,858	0,564	1,306	0,474
	Średnia (N=41)	26 (63,41%)	1,287	0,655	2,53	0,464
	Duża (N=9)	5 (55,56%)	0,928	0,244	3,527	0,913
	Trudno ocenić nasilenie (N=9)	5 (55,56%)	0,928	0,244	3,527	0,913
Promieniowanie jonizujące	Brak (N=413)	235 (56,90%)	1	ref.		
	Mała (N=57)	33 (57,89%)	1,041	0,594	1,825	0,887
	Średnia (N=6)	3 (50,00%)	0,757	0,151	3,797	0,736
	Duża (N=1)	1 (100,00%)	---	---	---	---
	Trudno ocenić nasilenie (N=5)	2 (40,00%)	0,505	0,083	3,054	0,457
Promieniowanie magnetyczne	Brak (N=431)	243 (56,38%)	1	ref.		
	Mała (N=28)	18 (64,29%)	1,393	0,628	3,087	0,415
	Średnia (N=8)	5 (62,50%)	1,289	0,304	5,464	0,73
	Duża (N=3)	3 (100,00%)	---	---	---	---
	Trudno ocenić nasilenie (N=12)	5 (41,67%)	0,553	0,173	1,769	0,318
Promieniowanie UV	Brak (N=398)	220 (55,28%)	1	ref.		
	Mała (N=41)	23 (56,10%)	1,034	0,541	1,976	0,92
	Średnia (N=33)	23 (69,70%)	1,861	0,863	4,012	0,113
	Duża (N=7)	6 (85,71%)	4,855	0,579	40,696	0,145
	Trudno ocenić nasilenie (N=3)	2 (66,67%)	1,618	0,146	17,991	0,695

Tabela 39 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytozowego, z uwzględnieniem siły narażenia.

4.2.5. Choroby współistniejące

4.2.5.1. Choroby autoimmunologiczne

Analizując choroby autoimmunologiczne w dotychczasowym wywiadzie chorobowym, nie udowodniono, by jakakolwiek jednostka chorobowa z grupy chorób z autoimmunizacji zwiększała ryzyko rozwoju szpiczaka. Istotnych zależności nie wykazano także, biorąc pod uwagę choroby autoimmunologiczne jako ogół, bez rozróżniania na poszczególne rozpoznania.

Wszystkie przypadki anemii złośliwej Addisona i Biermera dotyczyły grupy chorych ze szpiczakiem. Żadnego przypadku nie odnotowano w grupie kontrolnej, z tego względu nie było możliwe wyliczenie OR, choć trend zależności jest wyraźnie widoczny.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Anemia złośliwa	Nie (N=475)	267 (56,21%)	1	ref.		
	Tak (N=7)	7 (100,00%)	---	---	---	---
Choroba Hashimoto	Nie (N=447)	256 (57,27%)	1	ref.		
	Tak (N=35)	18 (51,43%)	0,79	0,397	1,573	0,502
Choroba Gravesa- Basedowa	Nie (N=479)	273 (56,99%)	1	ref.		
	Nie (N=479)	273 (56,99%)	1	ref.		
Łuszczyca	Nie (N=475)	269 (56,63%)	1	ref.		
	Tak (N=7)	5 (71,43%)	1,914	0,368	9,967	0,44
Zapalenia naczyń	Nie (N=480)	273 (56,88%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	1 (50,00%)	0,758	0,047	12,194	0,845
Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna	Nie (N=418)	237 (56,70%)	1	ref.		
	Tak (N=64)	37 (57,81%)	1,047	0,614	1,782	0,867

Tabela 40 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób autoimmunologicznych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

4.2.5.2. Choroby alergiczne

Co ciekawe, choroby alergiczne (ogółem), a także poszczególne jednostki chorobowe: alergiczny nieżyt nosa oraz atopowe zapalenie skóry, według aktualnej analizy, obniżają szanse zachorowania na szpiczaka o ponad 50%, odpowiednio: ANN o niemal 60% (OR=0,408, p=0,017), dla AZS o $\frac{2}{3}$ (OR=0,333, p=0,045) i choroba alergiczna jakakolwiek o niemal $\frac{1}{2}$ (OR=0,501, p=0,012). Dla drugiej co do częstości wymienianej choroby w tej grupie – astmy oskrzelowej, która u osób dorosłych ma zwykle podłoże niealergiczne – nie wykazano żadnej wartości prognostycznej względem MM.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Alergiczny nieżyt nosa	Nie (N=449)	262 (58,35%)	1	ref.		
	Tak (N=33)	12 (36,36%)	0,408	0,196	0,849	0,017
Atopowe zapalenie skóry	Nie (N=466)	269 (57,73%)	1	ref.		
	Tak (N=16)	5 (31,25%)	0,333	0,114	0,973	0,045
Astma oskrzelowa	Nie (N=462)	263 (56,93%)	1	ref.		
	Tak (N=20)	11 (55,00%)	0,925	0,376	2,275	0,865
Jakakolwiek choroba alergiczna	Nie (N=420)	248 (59,05%)	1	ref.		
	Tak (N=62)	26 (41,94%)	0,501	0,292	0,86	0,012

Tabela 41 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób alergicznych a rozwojem szpiczaka plazmocytozy.

4.2.5.3. Choroby zakaźne

Spośród wszystkich chorób zakaźnych ujętych w ankiecie wybrano jedynie zakażenie HBV i HCV, nie uwzględniano chorób reprezentowanych tylko przez jedną osobę lub niewystępujących w ogóle w badanej populacji. Żadna z chorób zakaźnych uwzględnionych w analizie nie wpływała istotnie na rozwój MM.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Zakażenie HBV	Nie (N=473)	266 (56,24%)	1	ref.		
	Tak (N=9)	8 (88,89%)	6,226	0,773	50,169	0,086
Zakażenie HCV	Nie (N=478)	271 (56,69%)	1	ref.		
	Tak (N=4)	3 (75,00%)	2,292	0,237	22,189	0,474

Tabela 42 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób zakaźnych a rozwojem szpiczaka plazmocytozy.

4.2.5.4. Choroby nowotworowe

Podobnie jak w przypadku chorób zakaźnych, nie wykazano istotnej zależności między żadną chorobą nowotworową (aktywną i/lub przebytą) a zachorowaniem na szpiczaka plazmocytozy. Tak samo, nowotwory łagodne ujęte ogółem nie wpływały istotnie na rozwój MM. Spośród nowotworów hematologicznych jedynie przewlekła białaczka limfocytowa mogła zostać poddana dalszej analizie, również nie wykazując istotnego wpływu na MM.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Rak jelita grubego	Nie (N=479)	273 (56,99%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	1 (33,33%)	0,377	0,034	4,189	0,427
Rak krtani	Nie (N=480)	274 (57,08%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	0 (0,00%)	---	---	---	---
Rak piersi	Nie (N=476)	271 (56,93%)	1	ref.		
	Tak (N=6)	3 (50,00%)	0,756	0,151	3,787	0,734
Rak piersi u kobiet	Nie (N=280)	140 (50,00%)	1	ref.		
	Tak (N=5)	2 (40,00%)	0,667	0,11	4,051	0,66
Rak prostaty	Nie (N=190)	127 (66,84%)	1	ref.		
	Tak (N=6)	4 (66,67%)	0,992	0,177	5,563	0,993
Rak skóry	Nie (N=479)	274 (57,20%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	0 (0,00%)	---	---	---	---
Rak szyjki macicy	Nie (N=283)	141 (49,82%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	1 (50,00%)	1,007	0,062	16,259	0,996
Rak tarczycy	Nie (N=477)	273 (57,23%)	1	ref.		
	Tak (N=5)	1 (20,00%)	0,187	0,021	1,684	0,135
Rak trzustki	Nie (N=480)	273 (56,88%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	1 (50,00%)	0,758	0,047	12,194	0,845
Jakikolwiek nowotwór lity	Nie (N=451)	261 (57,87%)	1	ref.		
	Tak (N=31)	13 (41,94%)	0,526	0,251	1,099	0,088
CLL	Nie (N=480)	273 (56,88%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	1 (50,00%)	0,758	0,047	12,194	0,845
Jakikolwiek nowotwór	Nie (N=447)	258 (57,81%)	1	ref.		
	Tak (N=35)	15 (44,712%)	0,576	0,285	1,163	0,124

Tabela 43 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób nowotworowych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

Dokładne dane dotyczące zależności między chorobami współistniejącymi: chorobami autoimmunologicznymi, chorobami alergicznymi, chorobami zakaźnymi i nowotworami, a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego prezentują tabele: Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42 i Tabela 43.

4.2.6. Wywiad rodzinny

4.2.6.1. Choroby autoimmunologiczne

W grupie chorób autoimmunologicznych z wywiadu rodzinnego nie wykazano żadnej istotnej statystycznie zależności między konkretnymi jednostkami chorobowymi a zachorowaniem na szpiczaka, także uwzględniając choroby z autoagresji jako zbiór.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Choroba Hashimoto	Nie (N=443)	250 (56,43%)	1	ref.		
	Tak (N=39)	24 (61,54%)	1,235	0,631	2,418	0,538
Choroba Gravesa-Basedowa	Nie (N=478)	272 (56,90%)	1	ref.		
	Tak (N=4)	2 (50,00%)	0,757	0,106	5,422	0,782
Cukrzyca typu 1.	Nie (N=474)	269 (56,75%)	1	ref.		
	Tak (N=8)	5 (62,50%)	1,27	0,3	5,376	0,745
RZS	Nie (N=460)	262 (56,96%)	1	ref.		
	Tak (N=22)	12 (54,55%)	0,907	0,384	2,141	0,824
SLE	Nie (N=479)	272 (56,78%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	2 (66,67%)	1,522	0,137	16,9	0,732
ZZSK	Nie (N=479)	274 (57,20%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	0 (0,00%)	---	---	---	---
SM	Nie (N=479)	274 (57,20%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	0 (0,00%)	---	---	---	---
Jakakolwiek choroba autoimmunologiczna	Nie (N=409)	233 (56,97%)	1	ref.		
	Tak (N=73)	41 (56,16%)	0,968	0,586	1,599	0,898

Tabela 44 Zależność między występowaniem wybranych chorób autoimmunologicznych w rodzinie a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.

4.2.6.2. Choroby nowotworowe

Podobnie, żadna choroba nowotworowa występująca w rodzinie nie wpływała istotnie na rozwój MM. Tak samo, nowotwory łagodne ujęte ogółem nie wykazywały takiej zależności. Spośród nowotworów hematologicznych analizowano ALL, CLL i NHL, również nie wykazując istotnego wpływu na MM. Szpiczak plazmocytoowy występował jedynie w rodzinach pacjentów z MM, zatem – mimo ewidentnego trendu – nie było możliwe wykazanie zależności w analizie statystycznej.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
Czerniak	Nie (N=477)	270 (56,60%)	1	ref.		
	Tak (N=5)	4 (80,00%)	3,067	0,34	27,643	0,318
Rak jelita grubego	Nie (N=441)	253 (57,37%)	1	ref.		
	Tak (N=41)	21 (51,22%)	0,78	0,411	1,481	0,448
Rak krtani	Nie (N=474)	268 (56,54%)	1	ref.		
	Tak (N=8)	6 (75,00%)	2,306	0,461	11,543	0,309
Rak nerkowokomórkowy	Nie (N=479)	273 (56,99%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	1 (33,33%)	0,377	0,034	4,189	0,427
Rak pęcherza moczowego	Nie (N=479)	272 (56,78%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	2 (66,67%)	1,522	0,137	16,9	0,732
Rak piersi	Nie (N=443)	254 (57,34%)	1	ref.		
	Tak (N=39)	20 (51,28%)	0,783	0,407	1,509	0,465
Rak płuca	Nie (N=444)	252 (56,76%)	1	ref.		
	Tak (N=38)	22 (57,89%)	1,048	0,536	2,049	0,892
Rak prostaty	Nie (N=468)	268 (57,26%)	1	ref.		
	Tak (N=14)	6 (42,86%)	0,56	0,191	1,639	0,29
Rak skóry	Nie (N=479)	273 (56,99%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	1 (33,33%)	0,377	0,034	4,189	0,427
Rak szyjki macicy	Nie (N=466)	262 (56,22%)	1	ref.		
	Tak (N=16)	12 (75,00%)	2,336	0,742	7,35	0,147
Rak tarczycy	Nie (N=478)	273 (57,11%)	1	ref.		
	Tak (N=4)	1 (25,00%)	0,25	0,026	2,424	0,232
Rak trzonu macicy	Nie (N=468)	264 (56,41%)	1	ref.		
	Tak (N=14)	10 (71,43%)	1,932	0,597	6,248	0,272
Rak trzustki	Nie (N=471)	267 (56,69%)	1	ref.		
	Tak (N=10)	6 (60,00%)	1,146	0,319	4,115	0,834
Rak wątroby	Nie (N=478)	273 (57,11%)	1	ref.		
	Tak (N=4)	1 (25,00%)	0,25	0,026	2,424	0,232
Rak żołądka	Nie (N=469)	268 (57,14%)	1	ref.		
	Tak (N=13)	6 (46,15%)	0,643	0,213	1,942	0,433
Nowotwór CSN	Nie (N=477)	274 (57,44%)	1	ref.		
	Tak (N=5)	0 (0,00%)	---	---	---	---
Jakikolwiek nowotwór lity	Nie (N=313)	178 (56,87%)	1	ref.		
	Tak (N=169)	96 (56,80%)	0,997	0,684	1,455	0,989

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		p
ALL	Nie (N=480)	274 (57,08%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	0 (0,00%)	---	---	---	---
CLL	Nie (N=477)	272 (57,02%)	1	ref.		
	Tak (N=5)	2 (40,00%)	0,502	0,083	3,035	0,453
NHL	Nie (N=480)	272 (56,67%)	1	ref.		
	Tak (N=2)	2 (100,00%)	---	---	---	---
MM	Nie (N=479)	271 (56,22%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	3 (100%)	---	---	---	---
Jakikolwiek nowotwór hematologiczny	Nie (N=468)	267 (57,05%)	1	ref.		
	Tak (N=14)	7 (50,00%)	0,753	0,26	2,181	0,601
Jakikolwiek nowotwór	Nie (N=311)	176 (56,59%)	1	ref.		
	Tak (N=171)	98 (57,31%)	1,03	0,706	1,501	0,879

Tabela 45 Zależność między występowaniem wybranych chorób nowotworowych w rodzinie a rozwojem szpiczaka plazmocytowego.

Dokładne dane dotyczące zależności między chorobami występującymi w rodzinie a rozwojem szpiczaka plazmocytowego prezentują tabele: Tabela 44 i Tabela 45.

4.2.7. Przebyte leczenie

Sposób przebytego długotrwałego leczenia ani radioterapia, ani żaden z rodzajów terapii systemowej nie wpływały w sposób istotny na MM. Analizując leki przyjmowane aktualnie, przewlekłe, wykazano, iż negatywny czynnik prognostyczny stanowi stosowanie PPI, BB i CCB. Leki z grupy PPI podnoszą szanse zachorowania na MM ponad dwukrotnie (OR=2,378, p=0,017), CCB o nieco ponad 80% (OR=1,806, p=0,039), a beta-adrenolityki o około 60% (OR=1,601, p=0,031).

Tabela 46 jest zbiorczym zestawieniem danych z analizy zależności między przebyłym leczeniem i aktualnym leczeniem przewlekłym a rozwojem szpiczaka plazmocytowego.

Parametr	Cecha	Pacjenci z MM	OR	95% CI		P
Przebyta sterydoterapia	Nie (N=471)	270 (57,32%)	1	ref.		
	Tak (N=11)	4 (36,36%)	0,425	0,123	1,473	0,177
Przebyta chemioterapia	Nie (N=479)	272 (56,78%)	1	ref.		
	Tak (N=3)	2 (66,67%)	1,522	0,137	16,9	0,732
Przebyta radioterapia	Nie (N=473)	269 (56,87%)	1	ref.		
	Tak (N=9)	5 (55,56%)	0,948	0,251	3,575	0,937
Inhibitory pompy protonowej	Nie (N=438)	241 (55,02%)	1	ref.		
	Tak (N=43)	32 (74,42%)	2,378	1,169	4,839	0,017
Statyny	Nie (N=394)	223 (56,60%)	1	ref.		
	Tak (N=88)	51 (57,95%)	1,057	0,662	1,687	0,816
Insulinoterapia	Nie (N=472)	266 (56,36%)	1	ref.		
	Tak (N=10)	8 (80,00%)	3,098	0,651	14,744	0,155
Metformina	Nie (N=450)	255 (56,67%)	1	ref.		
	Tak (N=32)	19 (59,38%)	1,118	0,539	2,318	0,765
Allopyrynol	Nie (N=452)	254 (56,19%)	1	ref.		
	Tak (N=30)	20 (66,67%)	1,559	0,714	3,406	0,265
Beta-blokery	Nie (N=361)	195 (54,02%)	1	ref.		
	Tak (N=121)	79 (65,29%)	1,601	1,044	2,456	0,031
Blokery kanałów wapniowych	Nie (N=417)	229 (54,92%)	1	ref.		
	Tak (N=64)	44 (68,75%)	1,806	1,029	3,17	0,039
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Nie (N=405)	231 (57,04%)	1	ref.		
	Tak (N=77)	43 (55,84%)	0,953	0,583	1,556	0,846
Antagoniści receptora angiotensyny II	Nie (N=449)	254 (56,57%)	1	ref.		
	Tak (N=33)	20 (60,61%)	1,181	0,573	2,433	0,652
Hormonalna terapia zastępcza	Nie (N=478)	272 (56,90%)	1	ref.		
	Tak (N=4)	2 (50,00%)	0,757	0,106	5,422	0,782

Tabela 46 Zależność między przebyłym leczeniem i aktualnym leczeniem przewlekłym a rozwojem szpiczaka plazmocytozy.

4.3. Identyfikacja czynników prognostycznych – analiza wieloczynnikowa

Wieloczynnikowy model regresji logistycznej wykazał, że istotnymi niezależnymi predyktorami szansy rozwoju szpiczaka plazmocytoowego są: wiek, płeć, miejsce zamieszkania oraz aktywność fizyczna.

Negatywnymi czynnikami prognostycznym są: starszy wiek (OR=1,048, 95% CI, 1,024-1,072, $p<0,001$) i płeć męska (OR=2,152, $p=0,005$), natomiast pozytywne czynniki stanowią: mieszkanie w mieście >50 tysięcy mieszkańców (OR=0,228, 95% CI, 0,14-0,372, $p<0,001$), a także regularne uprawianie sportu przez okres co najmniej 6 miesięcy (stałe lub w przeszłości) (OR=0,512, 95% CI, 0,366-0,94, $p=0,027$).

Każdy kolejny rok życia podnosi szanse rozwoju MM o 4,7%. Płeć męska wykazuje ponad dwukrotną szansę zachorowania na MM w stosunku do płci żeńskiej. Regularne trenowanie obniża szanse MM o 41,4% względem braku jakiejkolwiek regularnej aktywności fizycznej w ciągu całego życia. Zamieszkiwanie w mieście >50 tysięcy mieszkańców zmniejsza szanse zachorowania o ponad 77% w porównaniu do mieszkania w mniejszych miejscowościach i na wsi.

Szczegółowe dane przedstawiające wyniki wieloczynnikowej regresji logistycznej zawarte zostały w Tabeli 47.

Parametr	Cecha	OR	95%CI		p
Wiek	[lata]	1,047	1,024	1,072	<0,001 *
Płeć	Kobiety	1	ref.		
	Mężczyźni	2,152	1,264	3,664	0,005 *
Miejsce zamieszkania	Inne	1	ref.		
	Miasto > 50 tys. mieszk.	0,226	0,138	0,368	<0,001 *
Wykształcenie	Podstawowe	1	ref.		
	Zawodowe	0,309	0,083	1,147	0,079
	Średnie	0,295	0,073	1,186	0,085
	Wyższe	0,441	0,1	1,952	0,281
Status zawodowy	Aktywny zawodowo	1	ref.		
	Nieaktywny zawodowo	1,261	0,69	2,305	0,451
Rodzaj pracy	Praca fizyczna	1	ref.		
	Praca umysłowa lub mieszana	0,819	0,4	1,678	0,586

Parametr	Cecha	OR	95%CI		p
Nikotynizm aktualnie	Nie	1	ref.		
	Tak	0,51	0,26	0,999	0,05 *
Regularne uprawianie sportu kiedykolwiek	Nie	1	ref.		
	Tak	0,582	0,363	0,933	0,024 *
Ekspozycja na pary gazów lub spalin	Nie	1	ref.		
	Tak	1,615	0,926	2,816	0,091
Ekspozycja na pary rozpuszczalników organicznych	Nie	1	ref.		
	Tak	1,637	0,896	2,99	0,109
Ekspozycja na środki ochrony roślin	Nie	1	ref.		
	Tak	1,178	0,602	2,302	0,633
Ekspozycja na pyły metalowe	Nie	1	ref.		
	Tak	0,653	0,279	1,531	0,327
Ekspozycja na pył węglowy	Nie	1	ref.		
	Tak	0,956	0,473	1,935	0,901
Ekspozycja na chemikalia	Nie	1	ref.		
	Tak	1,174	0,672	2,05	0,574
Ekspozycja na asfalt/smołę	Nie	1	ref.		
	Tak	0,955	0,369	2,472	0,924
Alergiczny nieżyt nosa	Nie	1	ref.		
	Tak	0,461	0,185	1,151	0,097
Atopowe zapalenie skóry	Nie	1	ref.		
	Tak	0,779	0,208	2,917	0,711
Inhibitory pompy protonowej	Nie	1	ref.		
	Tak	1,634	0,711	3,759	0,248
Beta-blokery	Nie	1	ref.		
	Tak	1,223	0,695	2,15	0,485
Blokery kanałów wapniowych	Nie	1	ref.		
	Tak	1,043	0,516	2,106	0,908

Tabela 47 Niezależne czynniki prognostyczne rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.

4.4. Wpływ czynników prognostycznych na prezentację kliniczną szpiczaka plazmocytoowego w momencie rozpoznania.

Przeanalizowano zmienne, które były uwzględnione w analizie wieloczynnikowej, stanowiące czynniki prognostyczne wystąpienia szpiczaka. Dodatkowo, w poszczególnych analizach w podgrupach wykorzystano jedynie czynniki potencjalnie istotne, usuwając obserwacje, które tworzyłyby zależności niemające żadnego naukowego uzasadnienia. Spośród tych wybranych zmiennych uzyskano następujące wyniki.

4.4.1. Zmiany kostne w badaniach obrazowych

Wykazano występowanie istotnej zależności między wiekiem w momencie rozpoznania a detekcją zmian kostnych w badaniach obrazowych (Tabela 48). Każdy kolejny rok życia obniża szansę detekcji zmian osteolitycznych w konwencjonalnym badaniu radiologicznym o 3,4% (OR=0,966, p=0,01), zwiększa natomiast szanse uwidocznienia złamań patologicznych w WBLDCT o 3,7% (OR=1,037, p=0,005).

Zmiany kostne	OR	95%CI		p
Zmiany osteolityczne w RTG	0,966	0,941	0,992	0,01 *
Zmiany osteolityczne w WBLDCT	1,022	0,999	1,046	0,058
Złamania w RTG	0,985	0,955	1,017	0,362
Złamania w WBLDCT	1,037	1,011	1,063	0,005 *

Tabela 48 Wpływ wieku w momencie diagnozy na detekcję zmian w badaniach radiologicznych kości.

Tabela 49 prezentuje szczegółowe dane pochodzące z analizy zależności między wybranymi innymi czynnikami socjodemograficznymi będącymi zmiennymi kategorycznymi (płeć, rodzaj wykonywanej pracy, aktywność fizyczna) a zmianami kostnymi wykrywanymi w badaniach obrazowych. Nie udowodniono istotnego wpływu żadnego z analizowanych czynników.

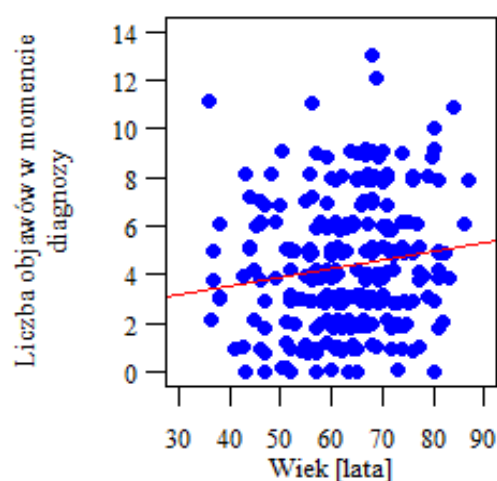
Zmiany kostne	Płeć		p
	Mężczyźni (N=132)	Kobiety (N=142)	
Zmiany osteolityczne w RTG	32 (24,24%)	35 (24,65%)	p=0,793
Zmiany osteolityczne w WBLDCT	73 (55,30%)	80 (56,34%)	p=0,74
Złamania w RTG	17 (12,88%)	22 (15,49%)	p=0,914
Złamania w WBLDCT	42 (31,82%)	53 (37,32%)	p=0,565

Zmiany kostne	Rodzaj wykonywanej pracy		p
	Praca fizyczna (N=125)	Praca umysłowa lub mieszana (N=149)	
Zmiany osteolityczne w RTG	31 (24,80%)	36 (24,16%)	p=1
Zmiany osteolityczne w WBLDCT	69 (55,20%)	84 (56,38%)	p=1
Złamania w RTG	19 (15,20%)	20 (13,42%)	p=0,885
Złamania w WBLDCT	44 (35,20%)	51 (34,23%)	p=0,872

Zmiany kostne	Regularne uprawianie sportu kiedykolwiek		p
	Nie (N=182)	Tak (N=92)	
Zmiany osteolityczne w RTG	49 (26,92%)	18 (19,57%)	p=0,84
Zmiany osteolityczne w WBLDCT	101 (55,49%)	52 (56,52%)	p=0,428
Złamania w RTG	30 (16,48%)	9 (9,78%)	p=0,801
Złamania w WBLDCT	63 (34,62%)	32 (34,78%)	p=0,572

Tabela 49 Wpływ wybranych czynników socjodemograficznych na detekcję zmian w badaniach radiologicznych kości.

4.4.2. Liczba objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie rozpoznania
Wraz z wiekiem zwiększa się także liczba objawów zgłaszanych w momencie rozpoznania
(współczynnik korelacji Spearmana 0,158, p=0,009) (Rysunek 5).

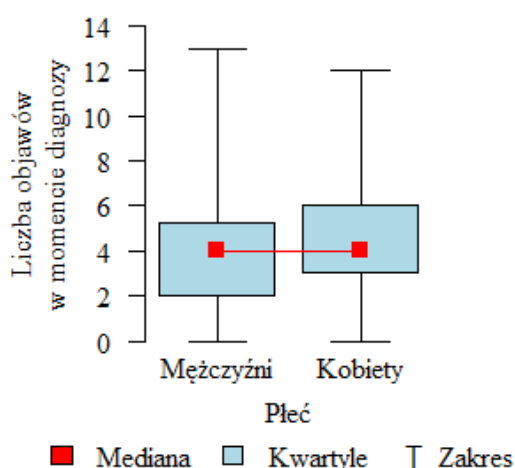


Rysunek 5 Wpływ wieku na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.

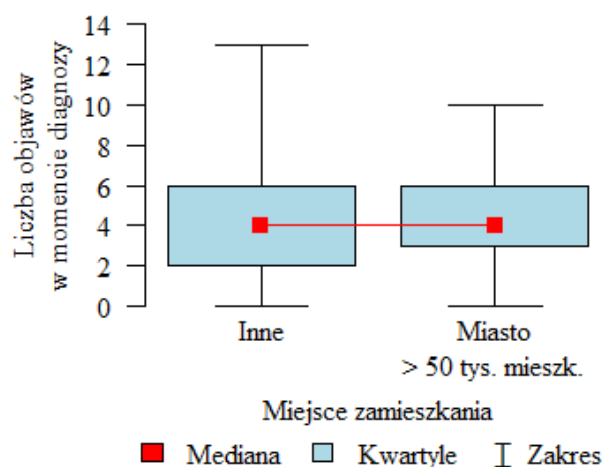
Na liczbę objawów nie mają wpływu: płeć, miejsce zamieszkania, rodzaj wykonywanej pracy. Zaobserwowano natomiast zależność między liczbą zgłaszanych objawów a posiadaniem wykształceniem i statusem zawodowym (Tabela 50). Liczba objawów w momencie diagnozy jest istotnie wyższa u pacjentów z wykształceniem średnim niż u chorych z wykształceniem wyższym ($4,82 \pm 2,55$ vs $3,71 \pm 2,72$, $p=0,039$), a także u pacjentów nieaktywnych zawodowo w porównaniu z aktualnie pracującymi ($4,8 \pm 2,65$ vs $3,53 \pm 2,47$, $p<0,001$).

Parametr	Cecha	Liczba objawów w momencie rozpoznania $\bar{x} \pm SD$	p
Płeć	Mężczyźni (N=132)	$4,12 \pm 2,68$	$p=0,08$
	Kobiety (N=142)	$4,56 \pm 2,61$	
Miejsce zamieszkania	Miasto > 50 tys. mieszkańców (N=97)	$4,14 \pm 2,46$	$p=0,493$
	Inne (N=177)	$4,46 \pm 2,75$	
Wykształcenie	Podstawowe (N=28)	$4,86 \pm 2,86$	$p=0,039$
	Zawodowe (N=79)	$4,24 \pm 2,53$	
	Średnie (N=90)	$4,82 \pm 2,55$	
	Wyższe (N=77)	$3,71 \pm 2,72$	
Status zawodowy	Aktywny zawodowo (N=97)	$3,53 \pm 2,47$	$p<0,001$
	Nieaktywny zawodowo (N=177)	$4,8 \pm 2,65$	
Rodzaj wykonywanej pracy	Praca fizyczna (N=125)	$4,67 \pm 2,62$	$p=0,066$
	Praca umysłowa lub mieszana (N=149)	$4,07 \pm 2,66$	

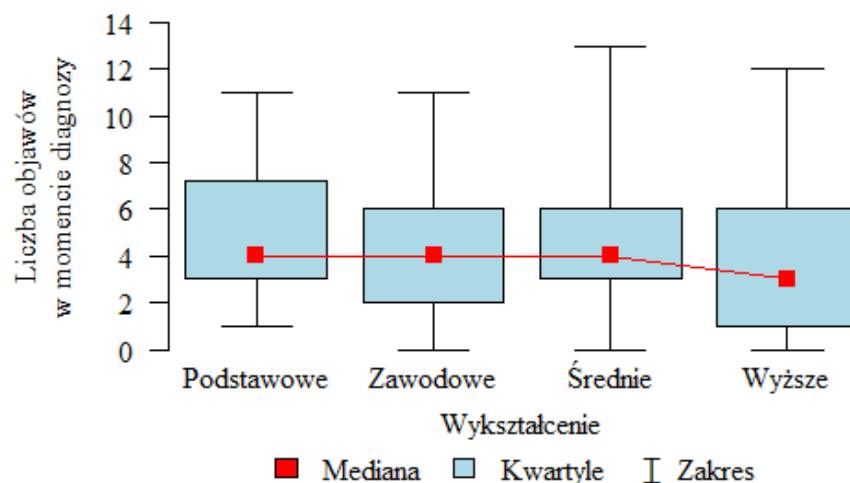
Tabela 50 Wpływ wybranych czynników socjodemograficznych na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.



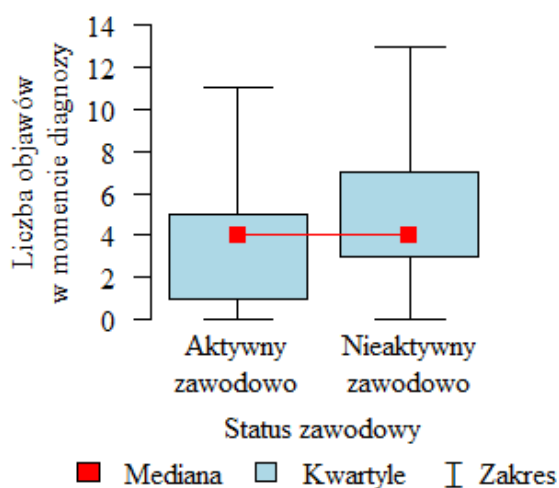
Rysunek 6 Wpływ płci na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.



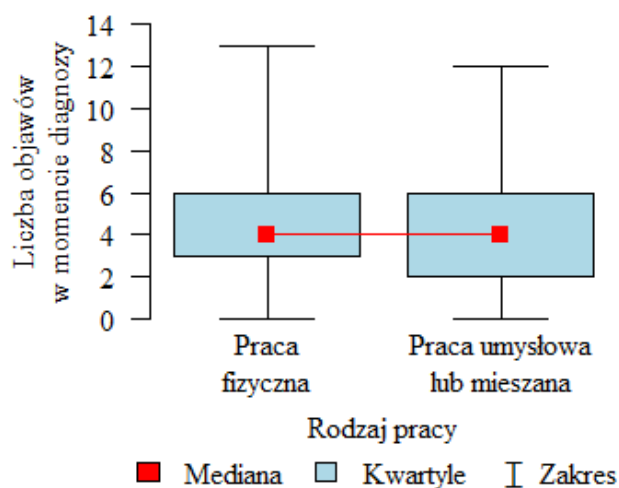
Rysunek 7 Wpływ miejsca zamieszkania na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.



Rysunek 8 Wpływ stopnia wykształcenia na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.



Rysunek 9 Wpływ statusu zawodowego na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.



Rysunek 10 Wpływ rodzaju wykonywanej pracy na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.

Kolejne ryciny (Rysunek 6 – Rysunek 10) stanowią graficzną prezentację zależności między wybranymi czynnikami socjodemograficznymi a liczbą objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.

4.4.3. Wyniki badań laboratoryjnych

Wiek koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z wartościami takich parametrów jak: MCV, kreatynina, mocznik, LDH i $\beta 2$ -mikroglobulina, natomiast ujemnie ($r < 0$) ze stężeniem hemoglobiny i eGFR. Tabela 51 prezentuje szczegóły analizy wpływu wieku w momencie diagnozy na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych.

Parametr laboratoryjny	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Hgb	$r = -0,125$, $p = 0,038$ *
MCV	$r = 0,135$, $p = 0,026$ *
Kreatynina	$r = 0,151$, $p = 0,012$ *
eGFR	$r = -0,234$, $p < 0,001$ *
Mocznik	$r = 0,236$, $p = 0,001$ *
Kwas moczowy	$r = -0,016$, $p = 0,795$
Wapń całkowity	$r = -0,045$, $p = 0,477$
ALP	$r = -0,062$, $p = 0,437$
$\beta 2$ -M	$r = 0,198$, $p = 0,002$ *
LDH	$r = 0,152$, $p = 0,017$ *
Białko całkowite	$r = -0,059$, $p = 0,332$
Albuminy	$r = -0,097$, $p = 0,114$
Łańcuchy lekkie kappa	$r = 0,111$, $p = 0,074$
Łańcuchy lekkie lambda	$r = 0,06$, $p = 0,336$

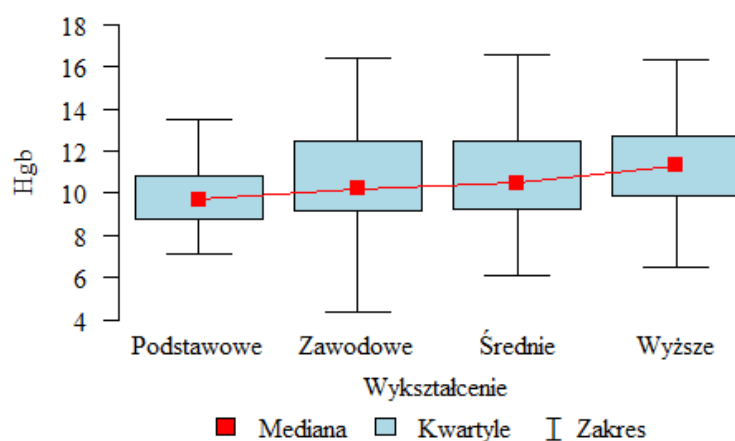
Tabela 51 Wpływ wieku na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczonych w momencie diagnozy szpiczaka.

Odnotowano także wpływ wykształcenia na niektóre parametry laboratoryjne. Wartości stężenia hemoglobiny były istotnie niższe u chorych z wykształceniem podstawowym niż w pozostałych grupach ($9,86 \pm 1,48$, $p = 0,015$). Stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny było istotnie wyższe u osób z wykształceniem podstawowym niż u osób z wykształceniem średnim lub wyższym ($7,84 \pm 7,28$, $p = 0,012$), a ponadto były istotnie wyższe u osób z wykształceniem zawodowym niż u osób z wykształceniem wyższym ($8,23 \pm 9,77$, $p = 0,012$). W tabeli 52 zaprezentowano szczegóły analizy wpływu stopnia wykształcenia na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy MM.

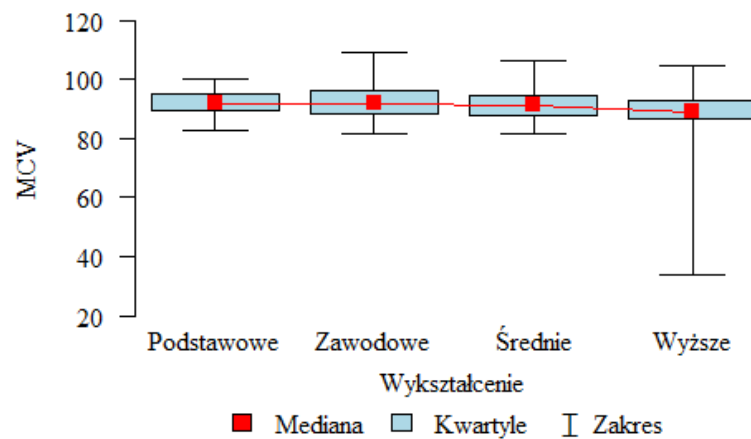
Parametr		Wykształcenie				p
		Podstawowe - A (N=28)	Zawodowe - B (N=79)	Średnie - C (N=90)	Wyższe - D (N=77)	
Hgb	[g/dL]	9,86 ± 1,48	10,71 ± 2,28	10,7 ± 2,04	11,26 ± 2,11	p=0,015 *
MCV	[fL]	91,94 ± 4,95	92,36 ± 5,62	91,55 ± 5,42	89,17 ± 8,16	p=0,024 *
Kreatynina	[μmol/L]	150,8 ± 164,74	182,04 ± 267,95	115,61 ± 90,78	133,55 ± 123,95	p=0,443
eGFR	[mL/min/1,72m ²]	61,13 ± 29,74	58,29 ± 30,18	64,92 ± 23,79	69,44 ± 28,15	p=0,123
Mocznik	[mmol/L]	8,23 ± 6,29	10,11 ± 8,92	7,93 ± 5,08	8,09 ± 7,19	p=0,587
Kwas moczowy	[μmol/L]	366,17 ± 163,31	401,42 ± 163,52	368,95 ± 129,12	352,31 ± 125,42	p=0,318
Wapń całkowity	[mmol/L]	2,38 ± 0,21	2,44 ± 0,31	2,46 ± 0,4	2,47 ± 0,3	p=0,435
ALP	[U/L]	118,43 ± 50,28	90,88 ± 34,71	83,96 ± 30,3	90,09 ± 43,49	p=0,184
β2-M	[mg/L]	7,84 ± 7,28	8,23 ± 9,77	5,58 ± 4,68	6,17 ± 7,23	p=0,012 *
LDH	[U/L]	262,25 ± 185,59	231,85 ± 117,81	225,34 ± 103,32	231,75 ± 180,37	p=0,848
Białko całkowite	[g/L]	87,58 ± 17,61	85,98 ± 22	85 ± 22,54	87,3 ± 21,25	p=0,865
Albuminy	[g/L]	34,06 ± 5,88	37,39 ± 6,34	37,18 ± 5,92	37,36 ± 5,99	p=0,092
Łańcuchy lekkie kappa	[mg/L]	2420,81 ± 4407,49	1690,74 ± 4508,71	5512,51 ± 17689,19	2079,77 ± 10699,58	p=0,206
Łańcuchy lekkie lambda	[mg/L]	860,63 ± 2330,2	927,47 ± 2572,71	756,96 ± 2916	2370,8 ± 8835,22	p=0,853

Tabela 52 Wpływ stopnia wykształcenia na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy szpiczaka.

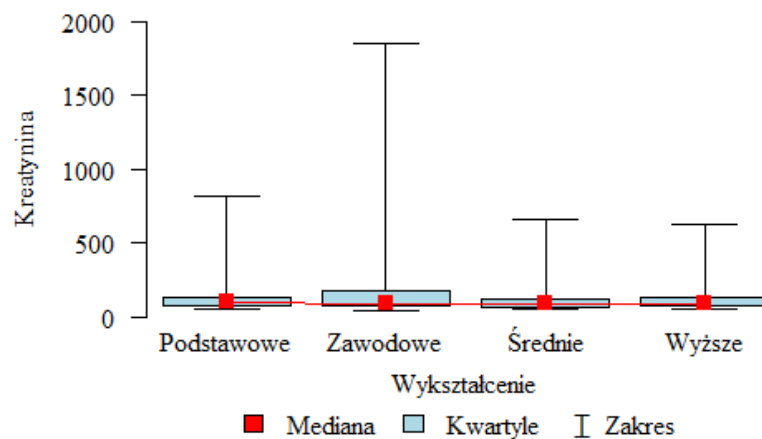
Kolejne ryciny (Rysunek 11 – Rysunek 24) stanowią graficzną prezentację zależności między stopniem wykształcenia a wartościami wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy MM.



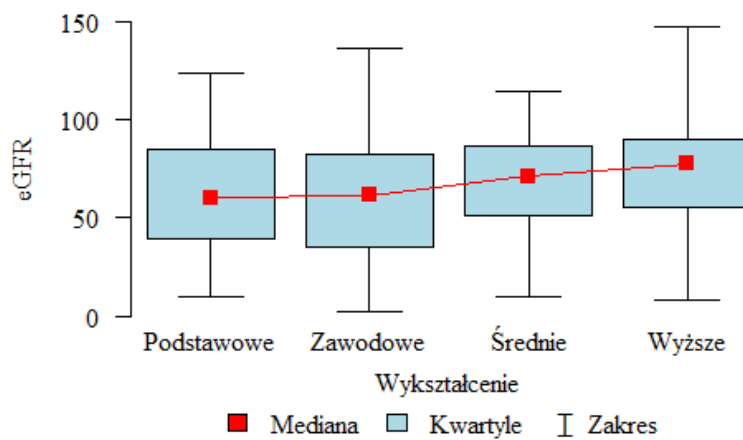
Rysunek 11 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie hemoglobiny w momencie diagnozy szpiczaka.



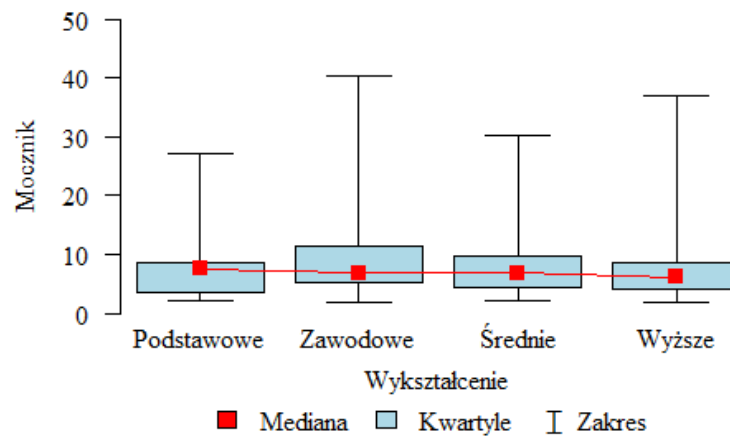
Rysunek 12 Wpływ stopnia wykształcenia na wartość MCV w momencie diagnozy szpiczaka.



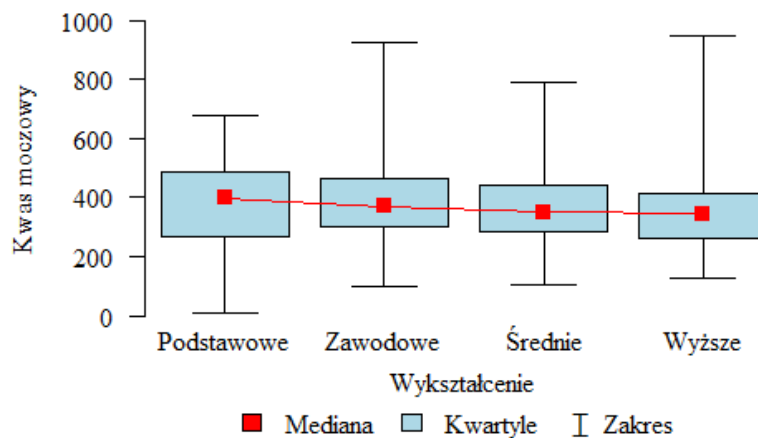
Rysunek 13 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie kreatyniny w momencie diagnozy szpiczaka.



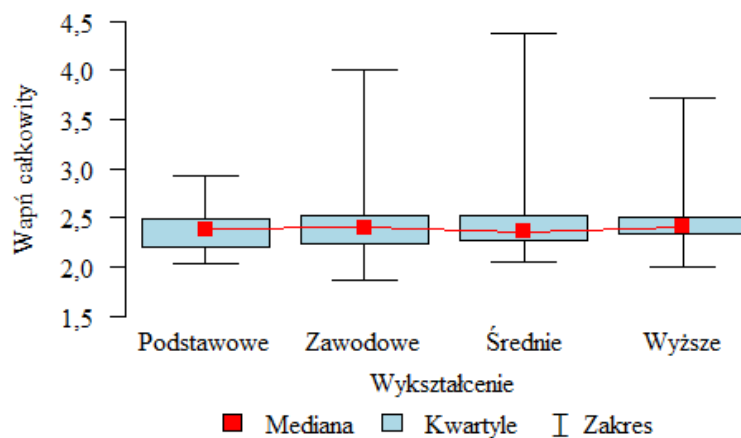
Rysunek 14 Wpływ stopnia wykształcenia na eGFR w momencie diagnozy szpiczaka.



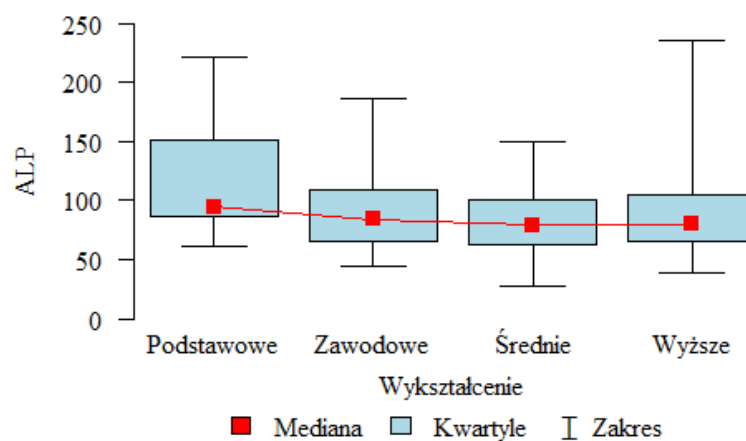
Rysunek 15 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie mocznika w momencie diagnozy szpiczaka.



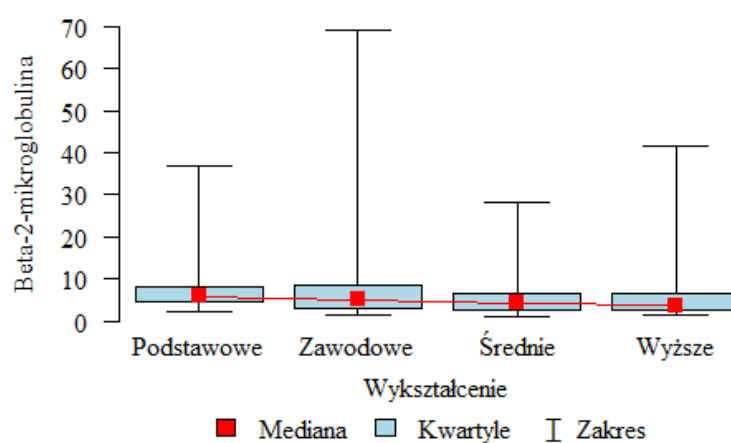
Rysunek 16 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie kwasu moczowego w momencie diagnozy szpiczaka.



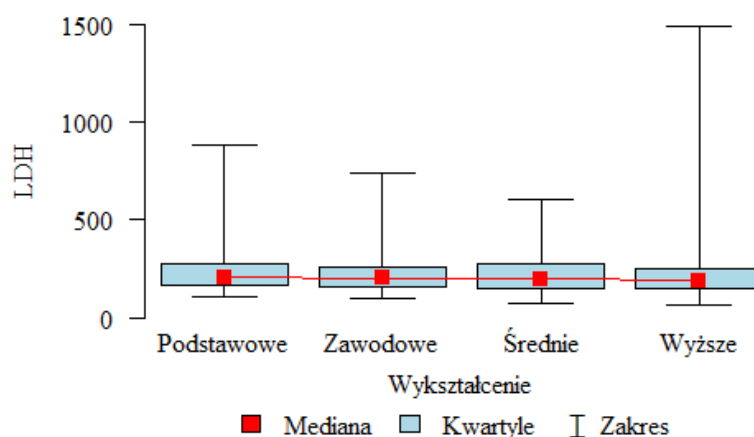
Rysunek 17 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie wapnia całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.



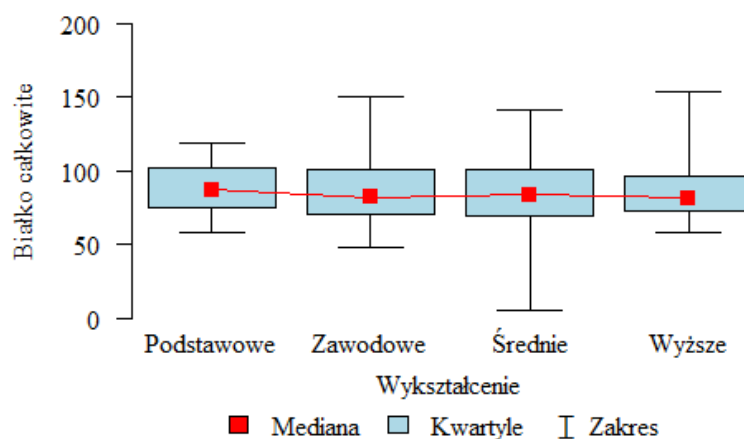
Rysunek 18 Wpływ stopnia wykształcenia na aktywność fosfatazy alkalicznej w momencie diagnozy szpiczaka.



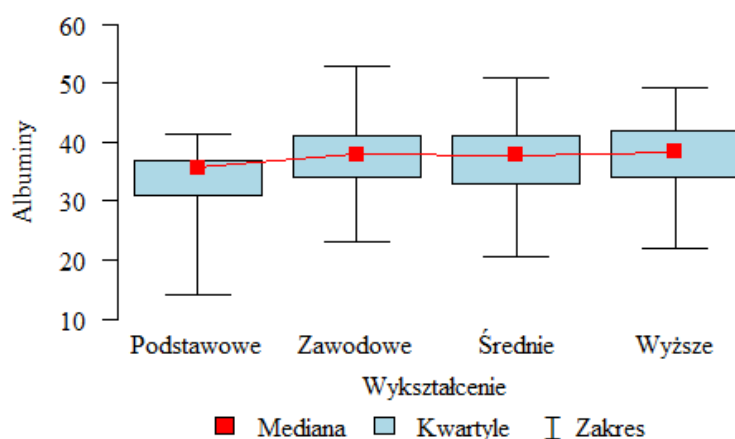
Rysunek 19 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie β 2-2-mikroglobuliny w momencie diagnozy szpiczaka.



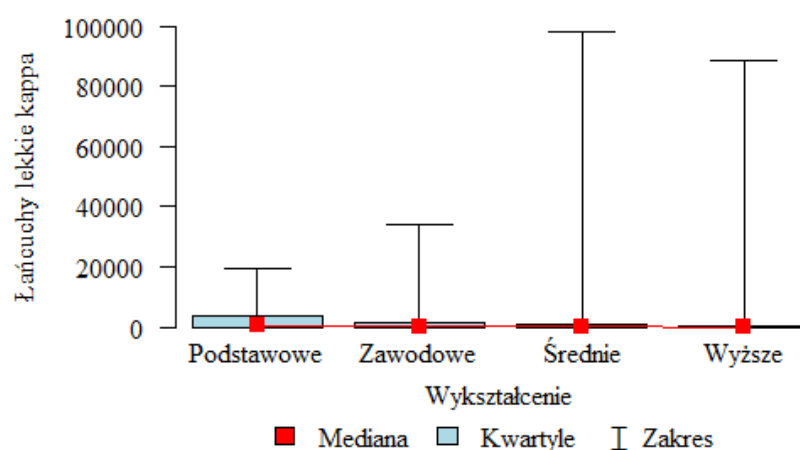
Rysunek 20 Wpływ stopnia wykształcenia na aktywność dehydrogenazy mleczanowej w momencie diagnozy szpiczaka.



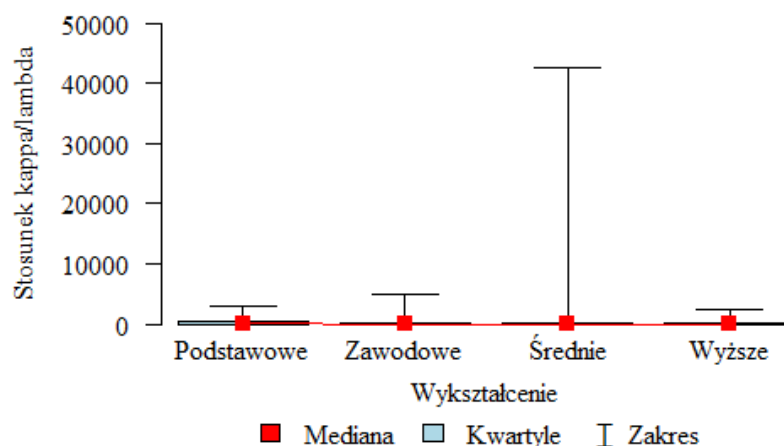
Rysunek 21 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie białka całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.



Rysunek 22 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie albumin w momencie diagnozy szpiczaka.



Rysunek 23 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie łańcuchów lekkich kappa w momencie diagnozy szpiczaka.



Rysunek 24 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie łańcuchów lekkich lambda w momencie diagnozy szpiczaka.

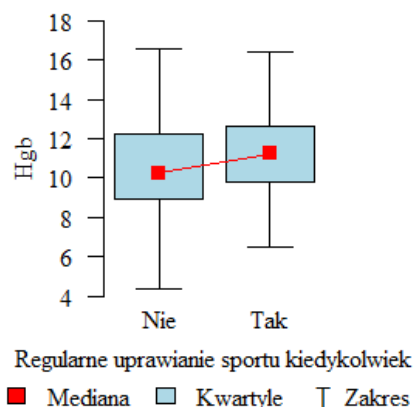
Przeanalizowano również wpływ aktywności fizycznej na wybrane parametry laboratoryjne. Tabela 53 prezentuje zbiorcze zestawienie szczegółów tej analizy.

Regularne uprawianie sportu, aktualnie i/lub w przeszłości przez okres minimum 6 miesięcy, wiąże się z wyższym stężeniem hemoglobiny ($11,28 \pm 2$ vs $10,52 \pm 2,13$, $p=0,007$) i wyższą wartością eGFR ($70,27 \pm 27,28$ vs $60,63 \pm 27,43$, $p=0,023$) w momencie diagnozy. Brak jakiegokolwiek aktywności fizycznej w ciągu całego życia przekłada się na wyższe stężenie $\beta 2$ -M ($7,39 \pm 8,27$ vs $5,34 \pm 4,99$, $p=0,01$) i wyższe stężenie mocznika ($9,44 \pm 7,94$ vs $6,97 \pm 4,35$, $p=0,04$), w porównaniu z wynikami osób aktywnych fizycznie.

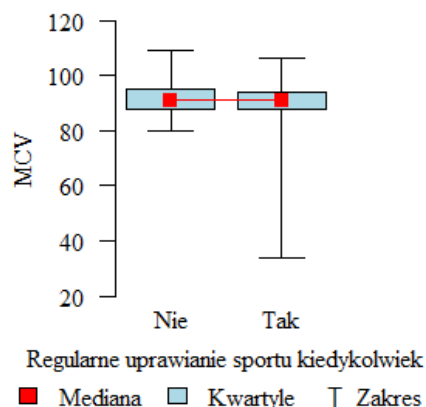
Kolejne ryciny (Rysunek 25 – Rysunek 38) stanowią graficzną prezentację zależności między aktywnością fizyczną (TAK vs NIE) a wartościami wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy MM.

Parametr		Regularne uprawianie sportu kiedykolwiek		p
		Nie (N=182)	Tak (N=92)	
Hgb	[g/dL]	10,52 ± 2,13	11,28 ± 2	p=0,007 *
MCV	[fL]	91,41 ± 5,49	90,65 ± 7,96	p=0,536
Kreatynina	[μmol/L]	155,9 ± 202,01	118,71 ± 102,8	p=0,058
eGFR	[mL/min/1,72m ²]	60,63 ± 27,43	70,27 ± 27,28	p=0,023 *
Mocznik	[mmol/L]	9,44 ± 7,94	6,97 ± 4,35	p=0,04 *
Kwas moczowy	[μmol/L]	383,8 ± 149,67	354,28 ± 128,18	p=0,093
Wapń całkowity	[mmol/L]	2,46 ± 0,36	2,44 ± 0,27	p=0,618
ALP	[U/L]	96,41 ± 39,72	76,15 ± 27,75	p=0,002 *
β2-M	[mg/L]	7,39 ± 8,27	5,34 ± 4,99	p=0,01 *
LDH	[U/L]	238,39 ± 157,65	220,7 ± 94,97	p=0,926
Białko całkowite	[g/L]	87,27 ± 21,79	84,04 ± 20,8	p=0,453
Albuminy	[g/L]	36,43 ± 6,54	38,05 ± 5	p=0,081
Łańcuchy lekkie kappa	[mg/L]	2646,57 ± 9575,04	4148,05 ± 15844,47	p=0,357
Łańcuchy lekkie lambda	[mg/L]	817,66 ± 2894,8	2086,74 ± 7818	p=0,424

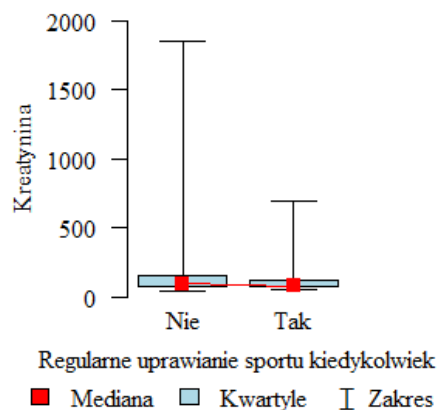
Tabela 53 Wpływ regularnej aktywności fizycznej w ciągu całego życia na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy szpiczaka.



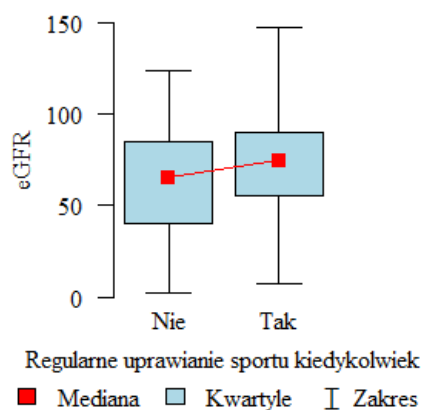
Rysunek 25 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie hemoglobiny w momencie diagnozy szpiczaka.



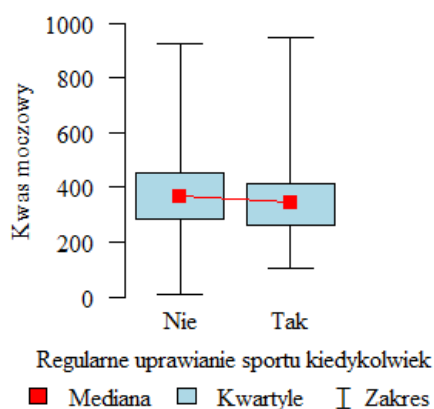
Rysunek 26 Wpływ aktywności fizycznej na wartość MCV w momencie diagnozy szpiczaka



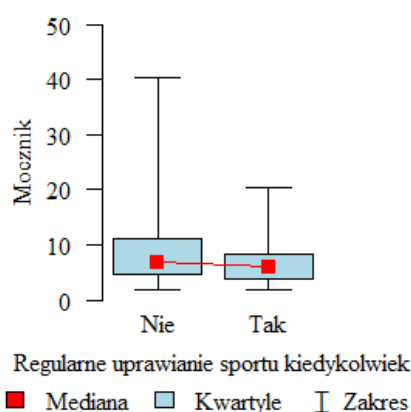
Rysunek 27 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie kreatyniny w momencie diagnozy szpiczaka.



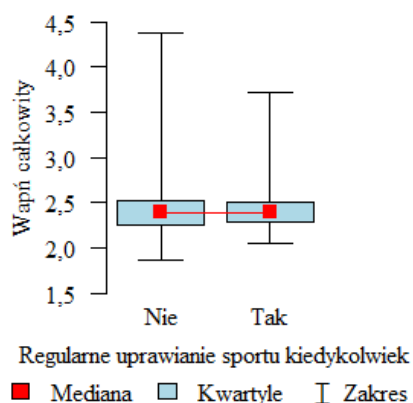
Rysunek 28 Wpływ aktywności fizycznej na eGFR w momencie diagnozy szpiczaka.



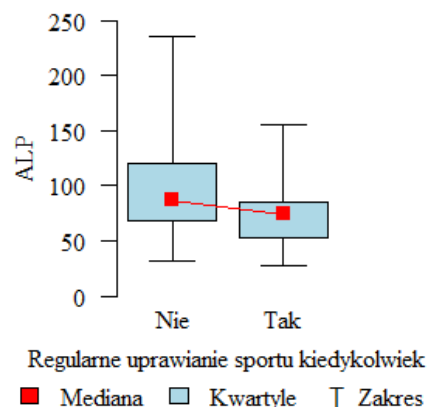
Rysunek 29 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie kwasu moczowego w momencie diagnozy szpiczaka.



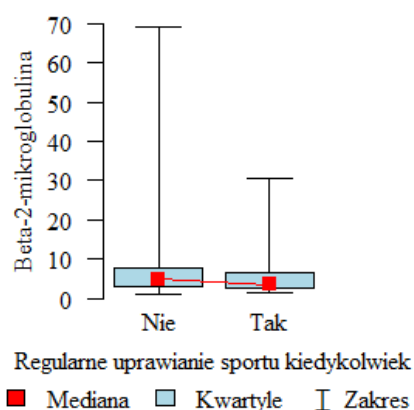
Rysunek 30 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie mocznika w momencie diagnozy szpiczaka.



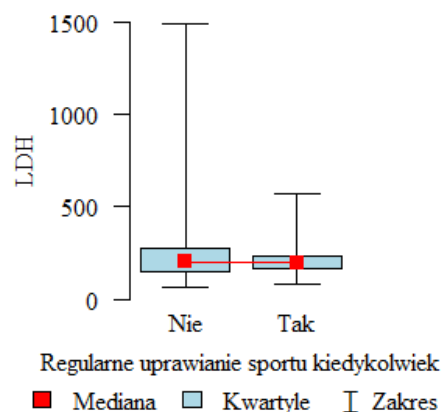
Rysunek 31 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie wapnia całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.



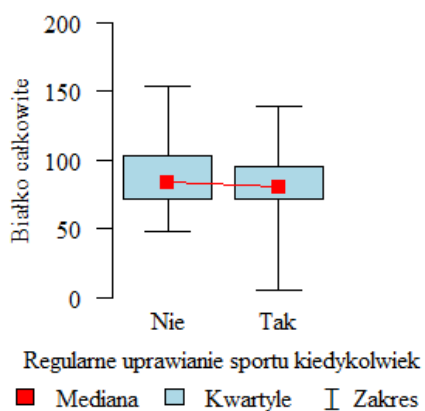
Rysunek 32 Wpływ aktywności fizycznej na aktywność fosfatazy alkalicznej w momencie diagnozy szpiczaka.



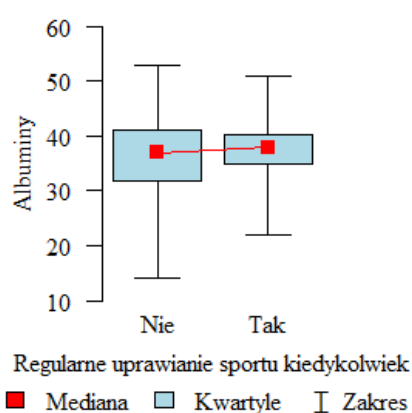
Rysunek 33 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie β 2-2-mikroglobuliny w momencie diagnozy szpiczaka.



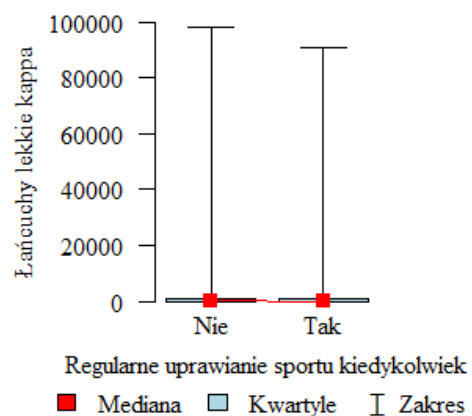
Rysunek 34 Wpływ aktywności fizycznej na aktywność dehydrogenazy mleczanowej w momencie diagnozy szpiczaka.



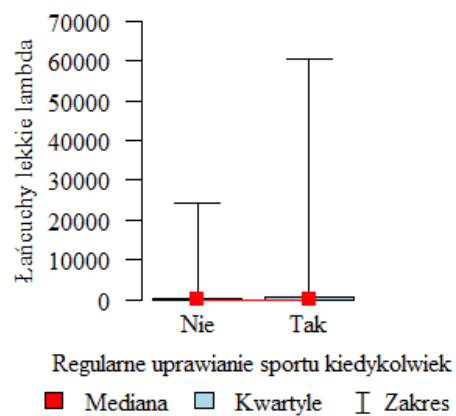
Rysunek 35 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie białka całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.



Rysunek 36 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie albumin w momencie diagnozy szpiczaka



Rysunek 37 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie łańcuchów lekkich kappa w momencie diagnozy szpiczaka.



Rysunek 38 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie łańcuchów lekkich lambda w momencie diagnozy szpiczaka.

4.5. Ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na uzyskany wynik analizy wieloczynnikowej.

Zarówno w analizie jedno, jak i wieloczynnikowej, uzyskano istotny wynik dla zależności między mieszkaniem w dużym mieście powyżej 50 tysięcy mieszkańców a rozwojem szpiczaka. Jest to czynnik prognostyczny dotychczas niespotykany w literaturze, dlatego wykonano dodatkową analizę mającą na celu wyznaczenie potencjalnego mechanizmu nabycia tak istotnej wartości prognostycznej. W analizie tej uwzględniono inne czynniki prognostyczne, które uzyskały istotność statystyczną w analizach jednoczynnikowych, a które mogą różnić się w zależności od zamieszkiwanego miejsca. Tabela 54 prezentuje wyniki dodatkowej analizy.

Parametr		Miejsce zamieszkania		p
		Miasto > 50 tys. mieszk. (N=240)	Inne (N=242)	
Status zawodowy	Aktywny zawodowo	122 (50,83%)	104 (42,98%)	p=0,036 *
	Bezrobotny, niepracujący	4 (1,67%)	10 (4,13%)	
	Rencista	8 (3,33%)	19 (7,85%)	
	Emeryt	106 (44,17%)	109 (45,04%)	
Rodzaj pracy	Praca fizyczna	57 (23,75%)	116 (47,93%)	p<0,001 *
	Praca umysłowa	124 (51,67%)	74 (30,58%)	
	Praca mieszana	59 (24,58%)	52 (21,49%)	
Tylko praca umysłowa	Nie	116 (48,33%)	168 (69,42%)	p<0,001 *
	Tak	124 (51,67%)	74 (30,58%)	
Regularne uprawianie sportu kiedykolwiek	Nie	108 (45,00%)	166 (68,60%)	p<0,001 *
	Tak	132 (55,00%)	76 (31,40%)	
Regularne uprawianie sportu przez co najmniej 6 miesięcy	Nigdy	108 (45,00%)	166 (68,60%)	p<0,001 *
	Aktualnie	57 (23,75%)	24 (9,92%)	
	W przeszłości	75 (31,25%)	52 (21,49%)	
Liczba podejmowanych aktywności sportowych	Brak aktywności	108 (45,00%)	166 (68,60%)	p<0,001 *
	1 aktywność	81 (33,75%)	54 (22,31%)	
	2 aktywności	35 (14,58%)	16 (6,61%)	
	3 aktywności	10 (4,17%)	4 (1,65%)	
	4 aktywności	6 (2,50%)	2 (0,83%)	

Tabela 54 Charakterystyka mieszkańców miast >50 tysięcy mieszkańców i mniejszych miejscowości pod względem aktywności zawodowej i fizycznej.

Mieszkańcy miast powyżej 50 tysięcy mieszkańców częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości byli aktywni zawodowo a rzadziej byli na rencie lub bezrobociu i częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości pracowali umysłowo. Ponadto, częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości uprawiali regularnie sport (zarówno kiedykolwiek, jak aktualnie i w przeszłości), a także podejmowali więcej aktywności sportowych.

5. Dyskusja

5.1. Właściwości charakterystyki podstawowej

Niniejsze badanie jest jedynym źródłem wiedzy na temat charakterystyki pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym w Polsce, ze zgromadzonymi podstawowymi danymi dotyczącymi prezentacji klinicznej choroby u chorych z 20 ośrodków hematologicznych z różnych regionów kraju. Jak dotąd nie powstała żadna podobna analiza, na tak dużą skalę. W niniejszym opracowaniu skupiono się na cechach socjodemograficznych badanej grupy, a także objawach zgłaszanych w momencie rozpoznania, oraz na wynikach badań laboratoryjnych i diagnostyki obrazowej.

Grupa chorych na MM włączonych do badania jest heterogenna pod wieloma względami, z uwagi na nierównomierny dostęp poszczególnych ośrodków do technik wykorzystywanych w toku diagnostyki szpiczaka w codziennej praktyce klinicznej. Rozbieżności te dotyczą szczególnie niektórych panelów badań laboratoryjnych, a także metody diagnostyki radiologicznej z wyboru. W badaniu założono korzystanie jedynie z wykonanych już badań diagnostycznych, bez możliwości zlecenia dodatkowych parametrów. Występowanie tak dużych rozbieżności między poszczególnymi ośrodkami, skutkujących brakami rekordów na poziomie uniemożliwiającym przeprowadzenie analizy statystycznej dla niektórych parametrów, najlepiej charakteryzuje obraz stanu faktycznego diagnostyki i monitorowania szpiczaka plazmocyтового w polskich warunkach, a także wybrzmiewa dysonansem między rekomendacjami IMWG a rzeczywistością mocno osadzoną w realiach polskiego systemu ochrony zdrowia.

5.1.1. Diagnostyka laboratoryjna

W zakresie badań laboratoryjnych największe braki danych odnotowano dla parametrów gospodarki żelazowej, markerów obrotu kostnego, a także stężenia klas immunoglobulin; poza tym jedynie nieco ponad $\frac{1}{3}$ ośrodków hematologicznych przeprowadziła pełną analizę stopnia zaawansowania szpiczaka według obowiązującego systemu R-ISS, z uwzględnieniem diagnostyki laboratoryjnej i badania cytogenetycznego. Jak uwidoczniono w badaniu autorskim – wśród chorych posiadających wyniki laboratoryjne niespełniające kryteriów R-ISS 3, aberracje wykazane w badaniu cytogenetycznym zmieniły klasyfikację u około 6% pacjentów. Stworzona w 2005 roku przez Greippa i wsp. klasyfikacja

zaawansowania ISS stanowiła prosty algorytm oceny ryzyka, oparty jedynie na dwóch łatwo mierzalnych parametrach: stężeniu β 2-mikroglobuliny w surowicy krwi będącym wypadkową masy nowotworu i stopnia zaawansowania zajęcia nerek, oraz stężeniu albumin w surowicy krwi, odzwierciedlającym głównie zmiany w obrębie mikrośrodowiska szpiczaka, z sekrecją cytokin zapalnych takich jak interleukina-6 (IL-6) [7]. W kolejnych badaniach wykazano obecność dodatkowych istotnych biomarkerów. Aberracje chromosomowe wykrywane metodą FISH są kluczowym elementem definiującym biologię choroby nowotworowej [126]. Występowanie jednej z translokacji *high-risk*, to jest t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), lub też delecji del(17p) klasyfikuje szpiczaka jako chorobę wysokiego ryzyka i wiąże się z medianą czasu przeżycia całkowitego wynoszącą 24,5 miesiąca, podczas gdy standardowe ryzyko, bez żadnej z wymienionych nieprawidłowości cytogenetycznych, cechuje się medianą OS rzędu 50,4 miesiąca ($p < 0,001$) [10]. Wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej, świadcząca o wysokiej aktywności proliferacyjnej nowotworu i/lub o masie guza w chorobie pozakostnej, przekłada się na krótszy czas przeżycia, co zostało udowodnione jeszcze przed wprowadzeniem do terapii szpiczaka nowych leków, a potwierdzone także dla aktualnych standardów leczenia [8, 127–129]. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, w 2015 roku Palumbo i wsp. z IMWG stworzyli zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną R-ISS, z uwzględnieniem aktywności LDH i analizy cytogenetycznej, w celu lepszej stratyfikacji chorych na bardziej jednorodne podgrupy pod względem rokowania [9]. Najnowsza klasyfikacja R2-ISS zaproponowana przez EMN skutkuje jeszcze bardziej szczegółową oceną pacjentów dotychczas pozostających w grupie ryzyka pośredniego [14].

Ocena stopnia zaawansowania choroby pozwala na racjonalne zaplanowanie schematu terapii i monitorowania choroby. W 2016 roku Sonneveld i wsp. z ramienia IMWG wydali konsensus dotyczący leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym ze zmianami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka [130]. Złotym standardem leczenia chorych kwalifikujących się do przeszczepu jest HDT/ ASCT w skojarzeniu z terapią z bortezomibem. Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (alloHSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*) od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego może poprawić PFS u pacjentów z t(4;14) lub del(17p), a wyniki tej formy leczenia są lepsze we wczesnym stadium choroby. W zakresie leczenia systemowego połączenie lekowe inhibitora proteasomu z lenalidomidem i deksametazonem znacznie zmniejsza niekorzystny

efekt t(4;14) i del(17p) na PFS w NDMM wysokiego ryzyka. W ostatnim czasie Polska Grupa Szpiczakowa wykazała także wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa schematu lekowego iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon u pacjentów z niekorzystną cytogenetyką i RRMM [131], co zostało uwzględnione w polskich rekomendacjach [1]. Według jednego z najnowszych podsumowań dotyczących leczenia szpiczaka, wykonanego przez Rajkumara w 2020 roku [132], pacjenci *high-risk* kwalifikujący się do przeszczepu powinni otrzymać w leczeniu pierwszej linii schemat VRd (bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon) lub ten sam schemat w połączeniu z daratumumabem (Dara-VRd). Następnie po 3-4 cyklach powinni zostać poddani ASCT, po którym należy włączyć leczenie podtrzymujące oparte na bortezomibie. Z kolei pacjenci starsi, z licznymi obciążeniami internistycznymi, niezakwalifikowani do ASCT, powinni otrzymać 8-12 cykli VRd, a następnie schemat lekowy z bortezomibem jako leczenie podtrzymujące.

Stratyfikacja ryzyka z uwzględnieniem cytogenetyki stanowi zatem pierwszy krok w kierunku precyzyjnego doboru terapii w MM. W niniejszym badaniu autorskim 221 pacjentów (80,66% ogółu badanych) miało oznaczone wszystkie wymagane parametry laboratoryjne do oceny R-ISS, to jest stężenie β 2-M, stężenie albumin, aktywność LDH, u 108 chorych (niecałe 39% wszystkich włączonych do badania MM) wykonano badanie cytogenetyczne, a jedynie u 94 pacjentów (około 34%) możliwe było przeprowadzenie pełnej stratyfikacji ryzyka, z uwzględnieniem cytogenetyki i badań z surowicy krwi. Zaprezentowane wyniki powinny stanowić podstawę do refleksji na temat zakresu diagnostyki podejmowanej w momencie rozpoznania szpiczaka w celu optymalizacji leczenia i monitorowania choroby, której przebieg w dużej mierze determinowany jest obecnością konkretnych czynników prognostycznych.

5.1.2. Diagnostyka obrazowa

Niecałe 70% chorych w badaniu autorskim miało wykonaną tomografię WBLDCT będącą złotym standardem detekcji zmian osteolitycznych i złamań patologicznych w obrębie całego kośćca, wygodną dla pacjenta, o krótkim czasie akwizycji danych i niskim koszcie w porównaniu do MRI i PET-CT [133]. W 2018 roku IMWG wydało praktyczne rekomendacje dotyczące akwizycji danych, interpretacji i raportowania WBLDCT u pacjentów ze szpiczakiem i innymi dyskracjami plazmocytowymi [134]. Także w polskich warunkach wystandaryzowano tę technikę radiologiczną w diagnostyce i monitorowaniu MM, co umożliwiło jej szersze

zastosowanie w codziennej praktyce [135]. U ponad $\frac{1}{3}$ populacji pacjentów włączonych do badania wykonano RTG kości płaskich. 37 pacjentów (13,50%) posiadało zarówno zdjęcia konwencjonalnej radiografii, jak i WBLDCT. Jak dowodzą badania, niskodawkowa tomografia umożliwia detekcję zmian osteolitycznych niewidocznych w tradycyjnych radiogramach, a także identyfikację miejsc destrukcji kostnej potencjalnie zagrożonych wystąpieniem złamania patologicznego [136–139]. Ocena odpowiedzi na leczenie, możliwa w MRI czy PET-CT, w przypadku WBLDCT dotyczy jedynie zmian pozaszpikowych, więc badanie to dla większości pacjentów ze szpiczakiem ma największą wartość na samym początku choroby, a także na potrzeby planowania radioterapii oraz biopsji lub operacji ortopedycznych wykonywanych pod kontrolą CT. W przypadku pewnego rozpoznania MM na podstawie badań laboratoryjnych i biopsji szpiku, ocena radiologiczna w WBLDCT w poszukiwaniu osteolizy nie jest konieczna, zatem – być może z uwagi na dawkę promieniowania i koszt badania – odstępuje się od niego. Niektóre tomografy komputerowe mają możliwość dalszej redukcji dawki promieniowania i poprawy jakości zdjęć, z wykorzystaniem nowych technik rekonstrukcji. Aktualnie filtrowana projekcja wsteczna jest coraz częściej zastępowana przez iteracyjną rekonstrukcję obrazu, co ma na celu ograniczenie szumów obrazu i powstałych artefaktów [140]. Rezonans magnetyczny całego ciała, nieodnotowany w badaniu autorskim, stanowi podstawową metodę diagnostyczną w szpiczaku tłącym się i odosobnionych guzach plazmocytowych celem detekcji ewentualnych ogniskowych nacieków pod kątem ewaluacji CRAB SLiM [133]. W związku z długim czasem akwizycji danych, wysokim kosztem i podatnością na artefakty ruchowe, WBMRI wykonuje się niezwykle rzadko poza kontekstem badań klinicznych. W przypadku pacjentów z MM po zakończonym leczeniu, a z niejednoznacznym statusem odpowiedzi serologicznej, WBMRI jest przydatny do różnicowania obszarów już wyleczonych z miejscami aktywnymi chorobowo w celu ukierunkowania dalszego postępowania terapeutycznego [133].

5.1.3. Prezentacja kliniczna w momencie rozpoznania

Najczęstszymi cechami szpiczaka stwierdzonymi w obrazie klinicznym w momencie rozpoznania w analizowanej grupie chorych były, kolejno: osteoliza (78,77%), niedokrwistość co najmniej łagodnego stopnia (69,71%), złamania patologiczne (48,26%), a także uszkodzenie nerek (37,29%) oraz hiperkalcemia (20,55%). Wśród objawów chorobowych zgłaszanych przez pacjentów odnotowano najczęściej: ogólne osłabienie (73,36%), ból kostny (72,63%), a także spadek tolerancji wysiłku fizycznego (70,07%). Rodzaj i częstość występowania powyższych

objawów pokrywa się z danymi literaturowymi. Według opublikowanych danych najczęstszym symptomem jest ból kostny, występujący u około 60-70% chorych, wynikający z osteolizy i złamań patologicznych, które dotyczą niemal 80% chorych. W dalszej kolejności wymieniane są objawy związane z niedokrwistością, to jest zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, osłabienie ogólne, duszność wysiłkowa, a także cechy anemizacji stwierdzone w badaniu podmiotowym – obecne u około 70% pacjentów. Objawy niewydolności nerek stwierdza się u około 20-30% chorych na MM w momencie rozpoznania i aż u połowy pacjentów w toku trwania choroby, a cechy hiperkalcemii w obrazie klinicznym można odnotować u 10-20% pacjentów [141, 142]. Pozostałe objawy, rzadziej występujące, mogą być bardzo niecharakterystyczne, a ich szerokie spektrum obejmuje między innymi: zaburzenia neurologiczne, w tym wynikające z ucisku rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych (radikulopatia, niedowłady, nietrzymanie moczu i stolca) oraz polineuropatia obwodowa (rzadko w momencie rozpoznania, u poniżej 10% chorych, częściej w przypadku współwystępowania amyloidozy AL lub jako działanie niepożądane terapii w schematach lekowych z lekami neurotoksycznymi [talidomid, bortezomib]); nawracające infekcje będące efektem dysfunkcji odpowiedzi immunologicznej – zarówno humoralnej (wskutek zmniejszonego stężenia prawidłowych [poliklonalnych] immunoglobulin), jak i komórkowej (jako konsekwencja zaburzeń funkcji komórek dendrytycznych i subpopulacji limfocytów T); cechy zespołu nadmiernej lepkości (w przypadku wysokiego stężenia białka M w surowicy krwi, najczęściej w szpiczaku IgA). Dodatkowo u około 10% chorych stwierdza się EMP oraz objawy współistniejącej amyloidozy AL [141].

W największym jak dotychczas przeglądzie systematycznym dotyczącym objawów szpiczaka plazmocytozy na różnych etapach choroby, przeprowadzonym przez Ramsenthaler i wsp. [143], analizą objęto 34 niezależne badania, w tym siedem wysokiej jakości badań z randomizacją. W badaniach uwzględnionych w analizie najważniejszymi tematami były ból, osłabienie ogólne oraz złe samopoczucie, zaburzenia snu, a także depresja. Ostatecznie w zestawieniu wymieniono 27 głównych symptomów, a najczęstszymi z nich były: zmęczenie (98,8%, 95% CI, 98,1-99,2%), zaparcia (66,5%, 23,5-92,8), ból (58,6%, 8,8-95,2), jak również parestezje rąk i stóp – 53,4% (0,4-99,7). W zakresie czynników przekładających się na jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową podstawowymi problemami były: zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego (98,9%, 98,2-99,3), pogorszenie funkcji

poznawczych (80,2%, 40-96,1), a także trudności finansowe (78,4%, 39,1-95,4). Kolejne – utrudnione wykonywanie dotychczasowych ról, zaburzone funkcjonowanie emocjonalne i społeczne – również wykazywały częstość występowania >50%. Trzy cechy o niższych wskaźnikach procentowych (<50%) obejmowały: poważne objawy choroby, niepokój o przyszłość i obawę przed śmiercią, a także zmianę wyglądu ciała.

Z uwagi na mnogość i niekiedy nieoczywisty obraz kliniczny, z symptomami rozwijającymi się powoli i podstępnie, szczególną czujność diagnostyczną należy zachować w grupach ryzyka. Analiza objawów występujących na różnych etapach choroby nowotworowej pozwala zoptymalizować leczenie objawowe, by uzyskać jak najlepszą jakość życia chorych.

5.1.4. Choroby współistniejące. Wywiad rodzinny.

Wszelkie informacje na temat współistniejących chorób przewlekłych i wywiadu rodzinnego uzupełniano – w zależności od ośrodka – prowadząc badanie podmiotowe osobiście (jako metoda preferowana), czerpiąc z danych dostępnych już w systemach informatycznych szpitali i placówek POZ lub papierowej dokumentacji medycznej, lub też pozostawiając kwestionariusz pacjentowi do wypełnienia. Pierwsza metoda była możliwa do zrealizowania w ośrodkach lokalnych, to jest w Krakowie i okolicach; ośrodki bardziej odległe natomiast pozostawiały dokumentację medyczną do analizy w dogodnym dla badacza czasie, średnio raz w miesiącu, uniemożliwiając jednocześnie bezpośredni kontakt z pacjentem.

Różnice w gromadzeniu danych stanowią potencjalne źródło błędu raportowania. Chang i wsp. w dotychczas największym badaniu kliniczno-kontrolnym, mającym na celu ocenę rzetelności i trafności raportowania wywiadu rodzinnego, przeprowadzonym na grupie 1 508 chorych na chłoniaka i 1 229 osób w grupie kontrolnej wykazał, porównując samodzielnie zgłoszone choroby nowotworowe w wywiadzie rodzinnym z przypadkami zweryfikowanymi (zgłoszonymi do rejestru), iż dane samodzielnie zgłaszane są dalekie od rzeczywistych statystyk, a dodatkowo istnieją różnice w jakości raportowania między grupami [85]. Chorzy hematologiczni zgłaszali historię rodzinną z zakresu chorób nowotworowych ze statystycznie istotnie wyższą czułością niż osoby z grupy kontrolnej (0,85, 95% CI, 0,83-0,87; oraz 0,80, 95% CI, 0,77-0,82, $p=0,02$), ale z marginalnie niższą swoistością (odpowiednio 0,89, 95% CI, 0,87-0,91; oraz 0,92, 95% CI, 0,90-0,94, $p=0,07$).

Szczególnie duże różnice między *cases* i *controls* odnotowano w czułości raportowania nowotworów hematologicznych (odpowiednio 0,60, 95% CI, 0,57-0,62; oraz 0,38, 95% CI, 0,35-0,40, $p=0,04$). Oceniono także, czy inne cechy niż własna choroba nowotworowa, wpływająca znacznie na wzrost czułości onkologicznej, były predyktorami wiarygodności podawanego wywiadu rodzinnego w kierunku nowotworów. Mężczyźni, a także osoby młodsze, lepiej wykształcone raportowali z większą swoistością, podczas gdy kobiety oraz pacjenci, u których choroba nowotworowa w rodzinie została zdiagnozowana ponad 20 lat wstecz, wykazywali się większą czułością raportowania. Istotnego wpływu nie stwierdzono natomiast dla kraju pochodzenia, liczby rodzeństwa oraz odstępu czasowego między zdiagnozowaniem chłoniaka a przeprowadzonym wywiadem w kierunku nowotworów w rodzinie (tylko dla grupy przypadków) [85]. Podobne wyniki uzyskali Mitchell i wsp. oraz Aitken i wsp. w dwóch innych badaniach, przeprowadzonych w bardziej odległej przeszłości, w populacji chorych z rozpoznany rakiem jelita grubego [144, 145].

Poczynione spostrzeżenia sugerują, że szacowane w badaniach kliniczno-kontrolnych względne ryzyko rozwoju nowotworu hematologicznego związane z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku danej choroby nowotworowej może być zawyżone. Szansa zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy, w szczególności nowotwór hematologiczny (zwłaszcza chłoniaka nieziarniczego) jest przeszacowana do 30% w oparciu o samoocenę względem twardych danych w rejestrów.

W niniejszym badaniu autorskim nie przeprowadzano dodatkowego screeningu w kierunku szpiczaka i schorzeń prekursorowych MM wśród pacjentów z grupy kontrolnej i ich rodzin. Diagnostyka MM jest bardzo kompleksowa, w wyniku czego znacznie wydłużyłby się czas trwania niniejszego badania na tak dużej grupie osób do niego włączonych. Badana populacja pacjentów MM to głównie populacja osób starszych. Mediana wieku chorych z grupy przypadków wynosiła 64 lata, niemal $\frac{2}{3}$ pacjentów znajdowało się w przedziale wiekowym powyżej 60. roku życia, a zaledwie 2,5% badanej populacji stanowili chorzy z najmłodszej grupy wiekowej poniżej 40. roku życia. Z tego względu precyzja i rzetelność raportowania chorób w wywiadzie rodzinnym może różnić się od jakości danych uzyskanych od grupy kontrolnej, w której większość (około 62%) stanowiły osoby poniżej 60. roku życia.

Odmienne metody raportowania, heterogenność badanej populacji, niewielkie liczebności w analizowanych podgrupach, braki danych w odmiennych rekordach w poszczególnych ośrodkach znacznie komplikowały tworzenie spójnej charakterystyki, pozostawiając jednocześnie przestrzeń do dalszych badań – być może innego typu niż badanie własne kliniczno-kontrolne.

5.2. Wpływ uwarunkowań socjodemograficznych na rozwój szpiczaka plazmocytoowego

Trendy z zakresu uwarunkowań socjodemograficznych rozwoju szpiczaka plazmocytoowego, określone w badaniu autorskim, pokrywają się z danymi bibliograficznymi. Potwierdzonymi także w niniejszej pracy czynnikami ryzyka są: starszy wiek – choć z medianą wieku w momencie rozpoznania nieco niższą niż stwierdzono w literaturze, oraz płeć męska – jednak z wyższym niż dotychczas szacowanym ilorazem szans. Dodatkowo, wykazano ochronny wpływ mieszkania w mieście względem mieszkania na wsi, w tym szczególnie – w mieście dużym, powyżej 50 tysięcy mieszkańców, co generuje spadek szansy zachorowania na MM nawet o $\frac{2}{3}$. Z przyczyn oczywistych, wynikających z położenia geograficznego i struktury rasowej społeczeństwa polskiego, nie była możliwa analiza zależności między pochodzeniem etnicznym a MM.

Starszy wiek i płeć męska jako znane już pewne czynniki ryzyka MM zostały szeroko omówione we wstępie w rozdziałach 1.3.1. i 1.3.2. Jak dotąd, brak w dostępnej literaturze analizy skupiającej się na lokalnych uwarunkowaniach demograficznych jako potencjalnie istotnych dla rozwoju szpiczaka, a wykazana w badaniu autorskim asocjacja między mieszkaniem w dużym mieście a zmniejszoną szansą zachorowania na MM – jak przedstawiono w dodatkowej analizie – wynika najpewniej z różnych profili podejmowanych aktywności zawodowych, a także promowanego stylu życia przez mieszkańców. Mieszkańcy miast powyżej 50 tysięcy mieszkańców częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości są aktywni zawodowo a rzadziej pozostają na rencie lub bezrobociu i częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości pracują umysłowo. Ponadto, częściej niż mieszkańcy mniejszych miejscowości uprawiają regularnie sport (zarówno aktualnie, jak i w przeszłości), a także podejmują więcej aktywności sportowych. Zatem w przypadku autorskiej analizy mieszkanie w mieście powyżej 50 tysięcy mieszkańców stanowi konfigurację trzech innych istotnych czynników prognostycznych z zakresu aktywności zawodowej i aktywności fizycznej.

5.3. Wpływ uwarunkowań zawodowych na rozwój szpiczaka plazmocytoowego

Ze względu na szerokie definicje poszczególnych sektorów gospodarki i kategorii zawodowych oraz heterogenność potencjalnych ekspozycji zawodowych, niezmiernie trudno jest przeprowadzić rzetelną ocenę zależności między wykonywaną pracą a rozwojem konkretnej jednostki chorobowej.

Rolnicy stanowią jedną z głównych grup zawodowych wymienianych w literaturze jako obarczone większym ryzykiem zachorowania na szpiczaka [146–148]. Perrota i wsp. przeprowadzili największy dotychczas przegląd systematyczny danych literaturowych na ten temat, uwzględniając w swojej analizie badania kliniczno-kontrolne opublikowane w latach 1970-2007, tematyką obejmujące ryzyko związane z uprawianiem rolnictwa, ekspozycję rolniczą i kontakt ze zwierzętami hodowanymi [148]. W ich analizie praca w rolnictwie zwiększała szansę rozwoju MM o około 40% względem populacji ogólnej (OR=1,39, 95% CI, 1,18-1,65),

a dla pracy na roli przez ponad dziesięć lat szansa zachorowania wzrastała jeszcze bardziej (OR=1,87, 95% CI, 1,15-3,16). Obserwowana zależność może wynikać z ekspozycji, zarówno krótko- jak i długoterminowej, na pestycydy [147, 149], które w swoim składzie zawierają dichlorodifenylotrichloroetan (DDT), fenoksyoctany i chlorofenole cechujące się genotoksycznością i immunotoksycznością, a także stymulujące proliferację [150]. Istnieją również dane przemawiające za zwiększoną umieralnością chorych na MM wśród producentów pestycydów fosforanowych [151]. Należy jednak mieć na uwadze, iż grupa rolników i ogrodników jest bardzo zróżnicowana pod względem potencjalnej ekspozycji na środki ochrony roślin ze względu na odmienne sposoby aplikacji, dostępność, koszt, warunki pogodowe, sezon czy stosowanie środków ochrony osobistej [37].

Kolejna grupa zawodowa o podwyższonym ryzyku rozwoju MM to strażacy [152], których narażenie wynika głównie z ekspozycji na metale (ołów, kadm, antymon), chlorek metylenu, węglowodory aromatyczne, aldehydy i substancje mineralne – azbest oraz krzemionkę. Ciekawe doniesienia pochodzą z analizy zdarzeń z czasu zamachu terrorystycznego na World Trade Center (WTC). Służby zaangażowane w akcję ratunkową, a także ekipy porządkowe i rekonstrukcyjne pracujące w strefie zero były ekspozowane na zanieczyszczenie powietrza przez związki organiczne, takie jak: benzen i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, dioksyny i furany. Największą ekspozycję odnotowano w pierwszych dwóch dobach po ataku.

Wśród 28 252 osób związanych z wydarzeniem z 11 września 2001 roku Moline i wsp. [153] wykazali 8 przypadków szpiczaka plazmocytoowego, z deficytem zachorowań u osób powyżej 45. roku życia (4 przypadki vs oczekiwane 5,6) i nadwyżką zachorowań u osób z młodszej grupy wiekowej (4 przypadki vs oczekiwane 1,2). Nie jest możliwe stwierdzenie występowania istotnej zależności między ekspozycją na zanieczyszczenia wygenerowane na skutek ataku a zachorowalnością na MM, ponieważ opisane przypadki u młodych dorosłych dotyczyły jedynie policjantów, którzy na co dzień w swojej pracy są bardziej narażeni na szkodliwe substancje w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto, nieznana jest w literaturze częstość występowania szpiczaka plazmocytoowego wśród policjantów Nowego Jorku przed wydarzeniami z września 2001 roku. Istnieją natomiast dane literaturowe mówiące o zwiększonej umieralności z powodu MM u strażaków z Filadelfii [5], co ostatecznie podważa wniosek na temat pozytywnego związku między ekspozycją na zanieczyszczenia powietrza w czasie ataku na WTC a rozwojem MM. Badanie dodatkowo jest obciążone błędem systemowym związanym ze sposobem raportowania przypadków MM, które polegało jedynie na samodzielnym zgłoszeniu jednostki chorobowej, bez uwzględnienia danych rejestrowych [154].

Wśród profesji o zwiększonym ryzyku zachorowania na MM wymieniano dawniej także fryzjerów, którzy w swojej pracy eksponowani byli na środki chemiczne zawarte w farbach, szamponach i odżywkach oraz na lotne rozpuszczalniki, propelenty i aerozole z produktów do pielęgnacji i modelowania włosów [155]. Takkouche i wsp. przeprowadzili metaanalizę dotyczącą ryzyka nowotworzenia wśród przedstawicieli branży fryzjerskiej, z uwzględnieniem aż 247 badań [156]. Względne ryzyko zależne od ekspozycji zawodowej wynosiło odpowiednio $RR=1,27$ (95% CI, 1,15-1,41) dla raka płuca, $RR=1,52$ [1,11-2,08) dla raka krtani, $RR=1,30$ (1,20-1,42) dla raka pęcherza moczowego, oraz $RR=1,62$ (1,22-2,14) w przypadku szpiczaka plazmocytoowego.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) uznała pracę zmianową, zaburzającą rytm dobowy, za potencjalny czynnik karcynogeny [157]. W teorii tej patogeneza chorób nowotworowych uwarunkowana jest wieloma czynnikami obejmującymi między innymi upośledzone wydzielanie melatoniny, deprivację snu, zmniejszoną syntezę witaminy D, oraz charakterystyczny styl życia z niezdrowymi nawykami żywieniowymi, niższą aktywnością fizyczną i wyższym BMI [158].

W skandynawskim badaniu kliniczno-kontrolnym, obejmującym ponad 26 tysięcy przypadków szpiczaka plazmocytoowego rozpoznanych w latach 1961-2005, nie wykazano jednak zależności między pracą na nocną zmianę a rozwojem nowotworów hematologicznych, w tym – MM [159].

Autorska analiza pozwoliła spojrzeć na uwarunkowania zawodowe rozwoju szpiczaka w szerszym kontekście, z uwzględnieniem nie tylko przynależności do konkretnej grupy zawodowej, ale także – sięgając wstecz – z oceną wpływu zdobytego wykształcenia, posiadanego statusu zawodowego oraz charakteru działalności zawodowej, czego nie badano dotychczas. Wykazano ochronny wpływ wykształcenia co najmniej średniego, ze szczególnie wysoką wartością tej zależności między grupami wykształcenia średniego i podstawowego – bardziej niż wykształcenia wyższego względem jakiegokolwiek niższego stopnia, co przemawia za tym, iż osoby posiadające wykształcenie wyższe mają zbliżony iloraz szans zachorowania na MM wobec osób z wykształceniem średnim. Brak aktywności zawodowej szeroko pojęty – związany z bezrobociem, rentą czy emeryturą – uznano za generujący zwiększoną szansę rozwoju choroby – nawet ponad 4-krotnie względem osób aktywnych, pracujących. Co więcej, emeryci i renciści mają ryzyko zachorowania na MM jeszcze większe, jeśli uwzględni się kilka oddziałujących na nich czynników – brak aktywności zawodowej i wiek, a często także spoczynkowy tryb życia, bez jakiegokolwiek regularnej aktywności fizycznej. Spośród typów wykonywanych działalności ochronny charakter wykazano dla pracy umysłowej, a także – nawet w nieznacznie większym stopniu – mieszanej (w podobnych proporcjach umysłowej i fizycznej). Grupy zawodowe cechujące się istotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju szpiczaka to budowlańcy oraz elektrycy, ponadto – z uwagi na brak możliwości wykonania analizy statystycznej na skutek braku choćby jednego przedstawiciela tej profesji w grupie kontrolnej – zwiększonej czujności hematologicznej powinni także wymagać rolnicy i ogrodnicy, co pokrywa się z dostępnymi danymi literaturowymi. Jedynie pojedyncze przypadki fryzjerów odnotowano w grupie MM i grupie kontrolnej, nie stwierdzając istotnego związku między pracą w tym zawodzie a zwiększoną szansą zachorowania. Obserwowany w literaturze trend pochodził z badań przeprowadzonych jeszcze w XX stuleciu i na początku XXI wieku, a szampony, odżywki, farby czy inne środki stosowane do pielęgnacji i modelowania włosów mogły cechować się innym składem niż te dostępne aktualnie. Ponadto, aktualnie szczególną wagę przypisuje się środkom ochrony osobistej, które są nieodzownym elementem pracy

z jakimkolwiek substancjami chemicznymi, a także należytej wentylacji pomieszczeń. W analizie własnej nie odnotowano także żadnego przedstawiciela strażaków, co może zostać uzasadnione aktualnie mniejszą ekspozycją zawodową na potencjalnie szkodliwe czynniki środowiskowe z uwagi na obowiązujące i respektowane zasady dotyczące bezpiecznego i higienicznego wykonywania pracy, wymuszające stosowanie środków ochrony osobistej przy każdym potencjalnym narażeniu, zwłaszcza wziewnym i kontaktowym. Porównując dane z literatury z danymi własnymi, dostrzega się wyraźną zmianę dominującego profilu zawodowego związanego ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MM, wynikającą ze zmian uwarunkowań społecznych, prawnych, z większej świadomości zagrożenia przypisanego do każdego stanowiska pracy, a co za tym idzie – z podejmowaniem odpowiednich kroków ochronnych i uzyskaniem należytej ochrony.

5.4. Wpływ stylu życia na rozwój szpiczaka plazmocytozy

Spośród wielu analizowanych dotychczas czynników związanych ze stylem życia jedynie w przypadku nieprawidłowo wysokiej masy ciała wykazano zwiększone ryzyko zachorowania na MM. Wallin i wsp. przeprowadzili metaanalizę wpływu BMI na MM, opartą na badaniach prospektywnych kohortowych dotyczących zachorowalności na szpiczaka (N=15) oraz śmiertelności z powodu szpiczaka (N=5), stwierdzając istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na MM – odpowiednio $RR=1,12$ (95% CI, 1,07-1,18) dla nadwagi oraz $RR=1,21$ (95% CI, 1,08-1,35) dla otyłości, jak również zwiększoną śmiertelność z powodu tego schorzenia, z jeszcze silniej zaznaczonym wpływem niż w analizie zachorowalności ($RR=1,15$, 95% CI, 1,04-1,27 oraz $RR=1,54$, 95% CI, 1,35-1,76) [160]. Potencjalne mechanizmy wyjaśniające zaobserwowane asocjacje obejmują: nadmierne wytwarzanie insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor*) u osób otyłych, z towarzyszącą przewlekłą hiperinsulinemią, stymulujące proliferację komórek nowotworowych i hamujące ich apoptozę [161], jak również zwiększoną przez adipocyty sekrecję prozapalnych interleukin, w tym – interleukiny-6 (IL-6), oddziałującej na nieprawidłowe komórki plazmatyczne jak czynnik wzrostu i stanowiącej predyktor ciężkości przebiegu choroby [162], a także upośledzoną sekrecję adiponektyny prowadzącą do insulinooporności i przekierowującą szlaki interakcji w kierunku prozapalnych [163]. Chang i wsp. badali wpływ nieprawidłowej masy ciała na progresję MGUS do MM w populacji amerykańskiej, z obserwacją na 7 878 pacjentów z gammapatią monoklonalną o nieustalonym

znaczeniu [164]. W analizowanej kohorcie 39,8% osób miało nadwagę, a 33,8% było otyłych. Podczas obserwacji na przestrzeni lat 1999-2009 u 329 pacjentów z MGUS (4,2%) stwierdzono aktywnego (objawowego) szpiczaka plazmocytozy, wliczając 72 (3,5%) pacjentów z prawidłową masą ciała (mediana czasu obserwacji 61,9 miesiąca), 144 (4,6%) pacjentów z nadwagą (mediana czasu obserwacji 69,1 miesiąca) oraz 113 (4,3%) pacjentów otyłych (mediana obserwacji 70,6 miesiąca). W analizie wieloczynnikowej nadwaga i otyłość stanowiły niezależne czynniki ryzyka transformacji MGUS do MM (odpowiednio HR=1,55, 95% CI, 1,16-2,06 oraz HR=1,98, 95% CI, 1,47-2,68). Ciekawe wnioski pochodzą z niedawnej prospektywnej analizy wpływu BMI na wyniki leczenia MM, zaprezentowanej przez Wang i wsp. na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology*) w 2022 roku. Do badania włączono 583 chorych z MM zdiagnozowanym w latach 2010-2019, ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 77,8 miesięcy. Wykazano, iż w grupie kobiet MM otyłość ze wskaźnikiem BMI ≥ 30 w momencie diagnozy wiąże się z lepszym OS w porównaniu do wyników uzyskiwanych przez kobiety w prawidłową masą ciała (HR=0,25, 95% CI, 0,12-0,54), niezależnie od pochodzenia etnicznego, natomiast w grupie mężczyzn otyłość przekłada się na krótszy OS (HR=2,54, 95% CI, 1,18-5,49) [165]. Z uwagi na obserwowane rozbieżności wokół znaczenia BMI dla rozwoju MM i uzyskiwanych rezultatów terapii temat ten wymaga dalszych badań, z uwzględnieniem mechanizmów patogenetycznych.

W szpiczaku plazmocytozy stwierdza się hipermetabolizm kwasów tłuszczowych (FA, ang. *fatty acids*), związany z tworzeniem nowych błon biologicznych w proliferujących komórkach nowotworowych [166, 167]. Nadmierna podaż tłuszczu w diecie oraz endogenne metabolizmy FA mogą przyczyniać się do rozwoju i progresji nowotworu w związku z nasilonymi przemianami kwasu arachidonowego i pochodnych eikozanoidów [168]. Jurczyszyn i wsp. wykazali, że chorzy na szpiczaka mają odmienny profil kwasów tłuszczowych w osoczu w porównaniu z osobami zdrowymi – niższy średni indeks niektórych nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA, ang. *saturated fatty acids*) – kwasu behenowego (0,1 vs 1,0, $p=0,001$) i kwasu pentadekanowego (0,5 vs 2,0, $p=0,001$), a także wyższy średni indeks jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, ang. *monounsaturated fatty acids*) (27,6 vs 24,1, $p=0,001$), niższe średnie stężenie kwasów *trans* (1,4 vs 3,8, $p=0,001$), wyższe średnie stężenie wielonienasyconych kwasów (PUFA, ang. *polyunsaturated fatty acids*)

omega-6 (28 vs 25,1, $p=0,004$), obniżone średnie stężenie omega-3 (7,7 vs 14,5, $p=0,001$), oraz obniżony średni stosunek stężeń omega-3 względem omega-6 (0,3 vs 0,6, $p=0,001$) [167]. Analiza zawartości kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej erytrocytów ma prawdopodobnie jeszcze większe znaczenie niż ocena ich profilu w osoczu, ponieważ czerwone krwinki nie są zdolne do syntezy FA *de novo*, a ich wymiana z lipoproteinami osocza zachodzi jedynie w niewielkim stopniu, przez co możliwe jest wykazanie długoterminowych tendencji [169, 170]. Ponownie Jurczyszyn i wsp. wykazali, iż profil błonowych kwasów tłuszczowych u pacjentów z MM różni się istotnie od udziału poszczególnych kwasów w budowie błony komórkowej osób zdrowych – cechuje go wyższa średnia zawartość SFA (44,3 vs 36,6, $p=0,001$) i omega-6 PUFA (32,8 vs 26,3, $p=0,001$), niższa średnia zawartość MUFA (15,7 vs 25,9, $p=0,001$), omega-3 PUFA (6,6 vs 9,4, $p=0,001$), a także niższy średni stosunek zawartości omega-3 względem omega-6 (0,2 vs 0,4, $p=0,001$) [166]. Przypuszcza się, iż obserwowane omówione powyżej zaburzenie proporcji PUFA prowadzi do utraty równowagi między czynnikami prozapalnymi i przeciwzapalnymi oraz przekierowania szlaków sygnałowych na prozapalne, co sprzyja karcynogenezie [171].

Kwasy omega-3 zawarte w rybach (eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy), uznawane są za inhibitory przemian kwasu arachidonowego (omega-6), będącego prekursorem karcynogennych eikozanoidów (leukotrienów i prostaglandyn) [168, 172]. W dużym badaniu kliniczno-kontrolnym dotyczącym konsumpcji ryb wśród kanadyjskich pacjentów z białaczką, NHL i MM oraz ponad 4 tysięcy osób z grupy kontrolnej, Fritschi i wsp. wykazali, iż osoby z najwyższego kwartyla pod względem procentowego spożycia tłuszczu z ryb w całoniedzielnej podaży miały najniższe szanse zachorowania (dla szpiczaka plazmocytozy $OR=0,64$ [0,45–0,90]) [173]. W innym badaniu populacyjnym, przeprowadzonym w USA, badającym wpływ diety i odżywienia na ryzyko rozwoju MM wśród rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej, Brown i wsp. przedstawili zmniejszone szanse zachorowania w związku z częstym spożyciem roślin z rodziny kapustowatych (kapusta, brokuły, kalafior, brukselka) ($OR=0,7$, 95% CI, 0,6-0,99) będących cennym źródłem antyoksydantów oraz witaminy C, a także – ponownie – ryb ($OR=0,7$, 95% CI, 0,5-0,9) [174]. Przegląd systematyczny i metaanaliza prospektywnych badań tematycznie związanych z konsumpcją warzyw i owoców oraz ryzykiem rozwoju nowotworów hematologicznych, przeprowadzona przez Sergentanisa i wsp., wykazały brak zależności między spożyciem owoców i spożyciem warzyw

a zachorowaniem na szpiczaka (odpowiednio $RR=1,05$, 95% CI, 0,72-1,55 oraz $RR=1,05$, 95% CI, 0,84-1,31) [175]. Kolejny przegląd systematyczny i metaanaliza tego samego autora, tym razem dotycząca konsumpcji mięsa, ryb i nabiału, nie udowodniła istotnych zależności między spożyciem drobiu czy ryb a rozwojem MM (odpowiednio $RR=1,01$, 95% CI, 0,77-1,34 oraz $RR=0,94$, 95% CI, 0,67-1,33) [176]. Inna metaanaliza dotycząca ryzyka NHL i MM związanego ze spożyciem produktów pochodzenia zwierzęcego, przeprowadzona przez Caini i wsp. [177], wykazała występowanie granicznie istotnej negatywnej zależności między konsumpcją ryb i owoców morza a ryzykiem rozwoju szpiczaka (SRR, sumaryczne ryzyko względne, ang. *summary relative risk*, 0,71, 95% CI, 0,51-1,00), jednakże heterogenność między badaniami uwzględnionymi w analizie była wysoka. Ponadto, nie wykazano istotnego znaczenia konsumpcji czerwonego mięsa ($SRR=1,37$, 95% CI, 0,78-2,39), produktów garmażeryjnych ($SRR=1,30$, 95% CI, 0,37-4,51), białego mięsa ($SRR=0,98$, 95% CI, 0,65-1,46), mleka ($SRR=0,94$, 95% CI, 0,36-2,41) oraz serów ($SRR=1,08$, 95% CI, 0,46-2,54).

Uzyskane dane sygnalizują wpływ nawyków żywieniowych na rozwój i przebieg nowotworów hematologicznych. Wydaje się, że dla rzetelnej oceny umożliwiającej zbudowanie wiarygodnych wniosków kluczowe jest przeprowadzenie poprawnego pod względem metodologii badania prospektywnego.

W większości badań oceniających zależność między konsumpcją alkoholu a MM nie zaobserwowano istotnych wyników. Holenderskie prospektywne badanie kohortowe analizujące wpływ alkoholu na rozwój nowotworów limfoidalnych i mieloidalnych, przeprowadzone przez Heinen i wsp. [178], obejmowało wyjściowo w 1986 roku 12 082 respondentów, którzy wypełnili podstawowy kwestionariusz dotyczący ekspozycji. W trakcie follow-up po 17,3 latach stwierdzono 1 375 przypadków nowotworów limfoidalnych i 245 przypadków nowotworów mieloidalnych. W porównaniu z całkowitą abstynencją, dla dziennego spożycia etanolu w dawkach 0,1-5 g, 5-15 g, 15-30 g oraz ≥ 30 g zaobserwowano zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory z komórek plazmatycznych, z odpowiednimi współczynnikami ryzyka $HR=1,66$ (95% CI, 1,21-2,29), 1,63 (95% CI, 1,17-2,27), 1,11 (95% CI, 0,75-1,64) oraz 0,85 (95% CI, 0,51-1,42). Analiza z uwzględnieniem rodzaju alkoholu nie wykazała wyraźnych zależności. Przeprowadzona w podobnym czasie zbiorcza analiza sześciu badań kliniczno-kontrolnych z ramienia International Multiple Myeloma Consortium, na grupie 1 567 przypadków MM i 7 296 osób z grupy kontrolnej, wykazała, że picie alkoholu

wiąże się ze zmniejszonym względnym ryzykiem MM (dla mężczyzn $RR=0,71$, 95% CI, 0,58-0,88, dla kobiet $RR=0,82$, 95% CI, 0,69-0,97) [179]. Metaanaliza przeprowadzona przez Rotę i wsp., oparta na 18 badaniach, z łączną liczbą 5 694 analizowanych przypadków szpiczaka, nie dowiodła żadnej silnej asocjacji między piciem alkoholu a ryzykiem MM, aczkolwiek zasugerowała niewielkie korzystne działanie umiarkowanego picia alkoholu w postaci redukcji ryzyka o około 15% w przypadku picia 2-4 drinków (ok. 25-50 g etanolu) dziennie [180]. Mechanizm biologiczny obserwowanej zależności nie jest znany. Prawdopodobnie wynika z szeroko pojętego immunomodulującego działania etanolu [181]. Ponadto, alkohol to także cenne źródło antyoksydantów, w tym – flawonoidów i resweratrolu, który hamuje wzrost linii komórkowych szpiczaka przez indukowanie apoptozy, wzmacnia ekspresję receptorów witaminy D w prekursorach osteoblastów w szpiku kostnym, różnicowanie osteoblastów, a także hamuje różnicowanie osteoklastów i resorpcję tkanki kostnej [182].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Psaltopoulou i wsp., obejmującej 49 artykułów (z 27 badaniami kliniczno-kontrolnymi i 13 badaniami kohortowymi), nie wykazano związku między paleniem tytoniu kiedykolwiek a rozwojem MM ($OR/RR=0,92$, 95% CI, 0,85-1,00), podobny brak efektu dotyczył palenia aktualnie ($OR/RR=0,87$, 95% CI, 0,74-1,03) oraz nikotynizmu w przeszłości ($OR/RR=1,04$, 95% CI, 0,96-1,13) [183]. Zależności między narażeniem na nikotynę a częstością występowania szpiczaka nie zaobserwowano także po uwzględnieniu wielkości ekspozycji na tytoń, definiowanej jako czas trwania nałogu, liczba papierosów wypalanych w ciągu dnia, liczba paczkołat, wiek w momencie rozpoczęcia palenia czy czas od momentu rzucenia nałogu. Nie wiadomo jednak, jaki mechanizm molekularny odpowiada za oporność komórek prekursorowych szpiczaka na substancje szkodliwe z tytoniu. Z pewnością obszar szpiku kostnego nie jest ekspozowany na toksyczne substancje pochodzące z dymu tytoniowego w takim stopniu jak nabłonek dróg oddechowych. Na chwilę obecną nie ma wystarczających danych świadczących o toksyczności wdychanego formaldehydu względem szpiku kostnego [184].

W dotychczasowej literaturze wykazano wpływ BMI i diety na MM, natomiast nie udowodniono protekcyjnego działania sportu. Jochem i wsp. badali zależność między aktywnością fizyczną a ryzykiem rozwoju nowotworów hematologicznych [185]. Do analizy włączono 15 badań kohortowych i 8 badań kliniczno-kontrolnych, uzyskując dla szpiczaka

plazmocytoowego względne ryzyko na poziomie 0,86 (95% CI, 0,68-1,09), zatem nie wykazując ochronnego jej efektu. Jedynie w dodatkowej subanalizie odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwór hematologiczny w przypadku najwyższego poziomu aktywności fizycznej względem aktywności najmniejszej (RR=0,93, 95% CI, 0,88–0,99). Kolejna metaanaliza dotycząca wpływu cech antropometrycznych i aktywności fizycznej na rozwój hematologicznych chorób nowotworowych, przeprowadzona przez Psaltopoulou i wsp., potwierdziła obserwowaną wcześniej zależność między nadwagą i otyłością a zwiększonym ryzykiem zachorowania na MM (odpowiednio RR=1,12, 95% CI, 1,06-1,19 oraz RR=1,17, 95% CI, 1,01-1,34 dla mężczyzn, a także RR=1,11, 95% CI, 1,04-1,18 oraz RR=1,27, 95% CI, 1,15-1,40 dla kobiet), nadal nie uzyskując istotnych wyników dla aktywności fizycznej (RR=0,92, 95% CI, 0,70-1,21) [186].

Badanie autorskie wydaje się być przełomowe w zakresie wyników analizy wpływu czynników związanych ze stylem życia na rozwój szpiczaka, bowiem nie stwierdzono, by nieprawidłowe BMI oraz używki – alkohol spożywany regularnie czy nikotyna – miały wpływ na rozwój szpiczaka. Jedynym udowodnionym czynnikiem istotnie obniżającym szanse zachorowania na MM był sport, uprawiany systematycznie przez co najmniej pół roku. Protekcyjny wpływ sportu obserwowano zarówno dla aktywności trwających aktualnie, stosunkowo krótko, jak również dla aktywności odległych w czasie. Autorskie badanie ma tę wyższość nad badaniami dotychczas zaprezentowanymi, że osadzone jest w aktualnej rzeczywistości, w której sport ma coraz większe znaczenie, jest coraz bardziej popularny i stanowi wyznacznik zdrowego trybu życia. W grupie przypadków jedynie 92 osoby (33,58%) podejmowały regularnie choćby jedną aktywność fizyczną, dla porównania aż 116 pacjentów z grupy kontrolnej (55,77%) zgłaszało trenowanie jakiegokolwiek sportu aktualnie lub w przeszłości, co przełożyło się na wykazanie silnej zależności między sportem a MM, z redukcją szansy zachorowania dla osób aktywnych nawet do 60%. Uprawianie sportu stanowi zatem kolejny niezależny czynnik prognostyczny, obok znanych już – starszego wieku i płci męskiej.

5.5. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój szpiczaka plazmocytoowego

Wśród czynników środowiskowych, oddziałujących przewlekłe w miejscu pracy i/lub miejscu zamieszkania liczne źródła narażenia uznano za istotne dla rozwoju MM, przy czym największą rolę odgrywała ekspozycja na środki ochrony roślin, z ponad trzykrotnie

wyższą szansą zachorowania względem braku tej ekspozycji. Pozostałe, zwiększające szanse rozwoju MM ponad dwukrotnie każda, obejmowały: narażenie na asfalt i smołę, pary gazów i spalin, na chemikalia, pary rozpuszczalników organicznych, a także pyły metalowe i pył węglowy. Należy podkreślić, że w większości omawianych przypadków zależność ta dotyczy ekspozycji z przeszłości, o natężeniu małym i średnim, a bez znaczenia pozostaje nawet długotrwałe narażenie w ostatnim czasie (aktualnie), czy też o dużej sile oddziaływania.

W grupie czynników wspominanych dotychczas w literaturze jako potencjalnie istotne dla rozwoju szpiczaka, poza wymienionymi wcześniej środkami ochrony roślin i zanieczyszczeniami powietrza, znalazła się też ekspozycja na azbest, jednak dotyczyło to przypadków znacznego natężenia narażenia, co prawdopodobnie wynika z indukcji procesu zapalnego z powodu odkładania się w układzie oddechowym włókien azbestu [187]. Lee i wsp. przeprowadzili duże badanie na grupie 36 5425 pracowników fizycznych w Szwecji, obejmującej ponad 300 różnych profesji, skupionych w ramach programu zdrowotnego Construction Industry's Organization for Working Environment, Occupational Safety and Health, w którym udział był dobrowolny, niemniej około 80% wszystkich robotników włączyło się do projektu. W latach 1971-1999 w populacji tej zidentyfikowano 446 przypadki szpiczaka plasmocytowego, a każdego chorego poddano analizie ankietowej pod kątem ekspozycji na asfalt, azbest, spaliny, rozpuszczalniki organiczne, pył metalowy, pył drewniany, pył krzemionkowy, wętnę mineralną [188]. Zwiększone ryzyko zachorowania na MM obserwowano jedynie wśród pracowników narażonych na opary z oleju napędowego (ekspozycja jakakolwiek vs żadna, $RR=1,3$, 95% CI 1,00-1,77), zwłaszcza z grupie operatorów ciężkiego sprzętu i wśród osób zajmujących się kładzeniem asfaltu, jednak niezależnie od natężenia ekspozycji. Dane te podważają wcześniejsze wyniki analizy badającej ekspozycję zawodową wśród chorych onkologicznych figurujących w szwedzkim rejestrze nowotworów (SIR, standaryzowany współczynnik zapadalności, ang. *standarized incidence ratio*, 0,68, 95% CI, 0,37-1,15) [189], a także obszerny przegląd dotyczący wpływu zawodowego narażenia na spaliny oleju napędowego na rozwój MM, przedstawiony przez Wonga [190], oparty na badaniach pochodzących jeszcze z lat 90. XX stulecia, w którym wykazano brak istotnej zależności, z wyjątkiem jednego badania uwzględnionego w analizie, przeprowadzonego na duńskich kierowcach ciężarówek [191], aczkolwiek błędy

metodologiczne i analityczne podważyły rzetelność uzyskanych wyników, powodując ostatecznie uznanie badania za mało wiarygodne.

Nie wykazano również istotnej zależności między ekspozycją na promieniowanie jonizujące a rozwojem MM, zarówno wśród pracowników ochrony zdrowia narażonych na promieniowanie przewlekłe, jak również w populacji pacjentów poddawanych jednorazowym procedurom diagnostycznym i/lub terapeutycznym z wykorzystaniem promieniowania rentgenowskiego [192–194]. Z drugiej strony, istnieją doniesienia świadczące o przyspieszonej progresji MGUS do MM na skutek krótkotrwałej ekspozycji na bardzo wysoką dawkę promieniowania jonizującego. Interesujące badanie przeprowadzili Neriishi i wsp. na grupie osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej w Hiroszimie i Nagasaki w 1945 roku [195]. Osoby włączone do badania pochodziły z rejestru Adult Health Study z ramienia Fundacji Badań nad Efektami Promieniowania (Radiation Effects Research Foundation), który zapewniał program dwuletnich badań lekarskich. 6 737 pacjentów zostało poddanych analizom laboratoryjnym, z uwzględnieniem elektroforezy białek surowicy krwi, biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, oceny stężeń immunoglobulin w surowicy krwi i moczu, stężenia hemoglobiny, wapnia i kreatyniny, oraz radiodiagnostyce w postaci radiogramu kości płaskich. W toku diagnostyki wykryto 2 przypadki MM i 75 przypadków MGUS. W analizie statystycznej udowodniono marginalnie zwiększone ryzyko MGUS w grupie osób poniżej 80. Roku życia ($RR=1,6$, $p=0,05$), przy czym nie wykazano zależności między zachorowaniem na MGUS a wysokością dawki pochłoniętej ($RR=1,35$, $p=0,13$). Na przestrzeni czasu 1985-2001 50 pacjentów spośród 75 z MGUS zmarło, u 16 z nich jako przyczynę zgonu stwierdzono MM. Choć wskaźnik progresji MGUS do MM na początku badania był wyższy w grupie ekspozowanej na promieniowanie względem braku ekspozycji, w całym analizowanym okresie 1985-2001, od daty rozpoznania MGUS do daty zgonu z powodu MM, nie wykazano istotności statystycznej obserwacji.

W przypadku ekspozycji na pole magnetyczne, zarówno zawodowej związanej z pracą przy aparatach rezonansu magnetycznego, jak i lokalnej wynikającej z bliskości linii wysokiego napięcia, nie wykazano wpływu na rozwój szpiczaka [196, 197].

Boffetta i wsp. w wieloośrodkowym badaniu dotyczącym narażenia chorych hematologicznych na promieniowanie UV w okresie dzieciństwa i w wieku dorosłym, jak również w dni nauki szkolnej czy pracy oraz w dni wolne, obejmującym 242 pacjentów

z MM, wykazali zwiększoną szansę rozwoju szpiczaka w przypadku osobistej ekspozycji na UV w okresie dorosłości (OR dla najwyższego vs najniższego kwartyła ekspozycji w wolne dni 1,49, 95% CI, 0,88–2,50) [198]. Chang i wsp. przedstawili ciekawe wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego wśród 121 216 kobiet będących czynnymi lub emerytowanymi nauczycielkami lub administratorkami szkół publicznych w Kalifornii, mającego na celu ocenę wpływu stałego narażenia na UV w miejscu zamieszkania na rozwój nowotworów limfoidalnych, w którym zaprezentowano protekcyjny wpływ powtarzalnej zwiększonej codziennej ekspozycji na rozwój MM (dla maksymalnego natężenia UV RR=0,57, 95% CI, 0,36–0,90) [199]. Wynik ten uzasadnia się pozytywnym wpływem zwiększonej syntezy witaminy D powyżej wartości uzyskiwanych typowo w wyniku suplementacji lub też wiąże się z mechanizmami niezależnymi od witaminy D, polegającymi na przemianach w naskórku (uszkodzenie naskórkowego DNA, wzrost stężenia kwasu *cis*-urokanowego, uwolnienie immunomediatorów [RANKL, PAF, prostaglandyny, cytokiny, histamina, neuropeptydy], migracja komórek dendrytycznych, interakcje z komórkami T, makrofagami oraz komórkami tucznymi, generacja komórek T regulacyjnych), określanych jako fotoadaptacja i fotoprotekcja [200]. W badaniu własnym, opartym na samodzielnym raportowaniu ekspozycji, nie udowodniono wpływu żadnego rodzaju promieniowania, niezależnie od czasu ani siły narażenia. Z przyczyn oczywistych w badaniu autorskim niemożliwe było uwzględnienie stałej wysokiej ekspozycji na promieniowanie UV z uwagi na uwarunkowania geograficzne, a uczestników badania nie testowano dodatkowo pod kątem stężenia witaminy D, choć dostępne są dane z dużego badania przekrojowego przeprowadzonego na reprezentatywnej grupie 5 775 ochotników z 22 polskich miast, w którym wykazano, iż niemal 90% populacji ma niedobór witaminy D (ze stężeniem <30 ng/mL), a niemal $\frac{2}{3}$ badanych ma stężenie witaminy D skrajnie niskie (<20 ng/mL), co jest stanem ciężkiego niedoboru wymagającym leczenia [201].

Dynamiczny rozwój przemysłu przyczynił się do wzrostu zanieczyszczenia środowiska. Kadm czy ołów będące pierwiastkami śladowymi stały się jednymi z najbardziej rozpowszechnionych składowych zanieczyszczeń, stanowiącymi istotny problem dla zdrowia publicznego ze względu na akumulację w tkankach. Kelly i wsp. badał zależność między zawartością ołowiu i kadmu w erytrocytach ocenianą w spektrometrii mas a ryzykiem rozwoju chłoniaków nieziarniczych i MM [202], wykazując brak istotnych różnic w zakresie median

i średnich wartości stężeń ołowiu i kadmu między chorymi a grupą kontrolną. Brakuje natomiast badań dotyczących innych mikroelementów, takich jak cynk, miedź czy nikiel. Autorskie badanie nie uwzględniało ekspozycji na pierwiastki śladowe, którą trudno by było wiarygodnie ocenić, nie mając do dyspozycji narzędzi w postaci możliwości przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych dla obu badanych grup – MM i kontrolnej.

5.6. Wpływ dotychczasowo zdiagnozowanych chorób przewlekłych na rozwój szpiczaka plazmacytowego

Już w latach 90 XX wieku uważano, iż przewlekła stymulacja układu immunologicznego i związana z nią aktywacja limfocytów, obserwowane w chorobach z autoagresji, mogą wywoływać niekontrolowaną proliferację klonów komórek plazmatycznych i – w efekcie – doprowadzić do rozwoju nowotworów, w tym także szpiczaka plazmacytowego. Jednak w metaanalizie przeprowadzonej przez Shen i wsp., poświęconej ocenie asocjacji między chorobami o podłożu autoimmunologicznym a rozwojem MM, istotnie zwiększone ryzyko zachorowania udowodniono jedynie w przypadku wywiadu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (RR=1,77, 95% CI, 1,36-2,30) i anemii złośliwej Addisona i Biermera (RR=1,47, 95% CI, 1,31-1,65) [203]. W kolejnej metaanalizie wykonanej przez McShane i wsp. potwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju MM w przypadku anemii złośliwej, z relatywnym ryzykiem na podobnym poziomie (RR=1,50, 95% CI, 1,25-1,80) [204]. Dodatkowo, istotną zależność wykazano także między współwystępowaniem jakiegokolwiek choroby autoimmunologicznej a MGUS (RR=1,42, 95% CI, 1,14-1,75) i MM (RR=1,13, 95% CI, 1,04-1,22).

Mechanizmy obserwowanego zjawiska zwiększonej szansy zachorowania w przypadku anemii złośliwej w wywiadzie mogą wynikać z zaburzeń immunologicznych zachodzących bezpośrednio w szpiku lub też z nieprawidłowości procesów metabolicznych będących efektem niedoboru witaminy B12. Teoretycznie przewlekła aktywacja komórek układu immunologicznego może doprowadzić do karcynogenezy przez powstawanie mutacji w aktywnie dzielących się komórkach plazmatycznych. Alternatywnie, dysfunkcja układu odpornościowego, obserwowana w chorobach autoimmunologicznych, może ułatwiać złośliwym klonom ucieczkę i przetrwanie [205]. Trudność w ocenie wpływu przewlekłej stymulacji antygenowej na rozwój szpiczaka wynika z rzadkości występowania i dużej różnorodności chorób autoimmunologicznych [206].

Zbiorcza analiza współwystępowania chorób zakaźnych opiera się na kilku badaniach skupiających się wokół konkretnych jednostek chorobowych, ujętych w przeglądzie literatury na temat szeroko pojętej epidemiologii szpiczaka plazmocytoowego, sporządzonym przez Alexandra i wsp. [37]. W australijskim badaniu kohortowym Grulich i wsp. wykazali, iż ryzyko zachorowania na MM było istotnie wyższe wśród chorych z AIDS (SIR=12,1, 95% CI 2,50-35,4) [207]. Trend ten został także odnotowany w badaniu opartym na rejestrze AIDS z obszaru USA i Puerto Rico (SIR=4,5, 95% CI, 0,9-13,2). Mechanizmy leżące u podstaw tych powiązań nie są zrozumiałe, pewną rolę może odgrywać upośledzenie immunologicznej kontroli wobec niektórych wirusów, między innymi *Herpes zoster*. Z pewnością zaprezentowane powyżej wyniki, pochodzące z zestawień jeszcze z lat 90. XX wieku wymagają odświeżenia i weryfikacji w aktualnych warunkach.

W szwedzkim badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Duberga i wsp. na początku XXI stulecia na grupie 27 150 osób zakażonych HCV, zaprezentowano istotnie zwiększone ryzyko rozwoju MM u pacjentów w przypadku trwania infekcji ponad 15 lat (SIR=2,54, 95% CI, 1,11-5,69) [208]. W 2017 roku Li i wsp. wykonali metaanalizę, z uwzględnieniem danych pochodzących z 17 badań kliniczno-kontrolnych, potwierdzając występowanie zależności między HCV-seropozytywnością a zwiększoną ponad dwukrotnie szansą zachorowania na MM (OR=2,67, 95% CI, 1,35-5,26) [209]. Dodatkowo, po wykonaniu subanalizy z rozróżnieniem pochodzenia grupy kontrolnej, istotną zależność zaobserwowano w odniesieniu do pacjentów szpitalnych, nie uzyskując jednak takiej samej asocjacji dla danych z badań populacyjnych. Dalsze testowanie w podgrupach wykazało zwiększoną szansę rozwoju MM wśród chorych z zakażeniem HCV pochodzących z krajów o wysokim stopniu rozpowszechnienia HCV, bez istotnego efektu w rejonach świata o niższej częstości występowania HCV.

W 2015 roku wykonano dwie metaanalizy dotyczące tematu asocjacji między zakażeniem HBV a ryzykiem rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. Li i wsp. do analizy włączyli dziewięć badań kliniczno-kontrolnych, z łączną liczbą 30 646 pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego i 379 837 osób w grupie kontrolnej [210]. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności między grupą HBV-pozytywną a HBV-negatywną (OR=1,3, 95% CI, 0,92-1,82, p=0,14), jednakże poddane analizie badania cechowała heterogenność na poziomie p=0,01. Ponadto, wpływ zakażenia HBV na zwiększoną zachorowalność na MM został wykazany w dodatkowej analizie, z uwzględnieniem jedynie badań wysokiej jakości metodologicznej

i z pacjentami szpitalnymi jako grupą kontrolną ($p < 0,05$). Druga metaanaliza, przeprowadzona przez Dalię i wsp. skupiła 410 chorych MM i 146 386 przypadków z grupy kontrolnej, pochodzących z 10 badań uwzględnionych w przeglądzie [211]. Tym razem wykazano zwiększoną szansę rozwoju MM w grupie HBV seropozytywnej w porównaniu do grupy z negatywnym wywiadem WZW B ($OR=1,41$, 95% CI, 1,03-1,94, $p=0,03$). Co ciekawe, podobnie jak dla zakażenia HCV – ryzyko to wydaje się być wyższe w grupie pacjentów pochodzących z obszarów świata o wyższej częstotliwości występowania HBV, co można odnieść do przewlekłej stymulacji antygenowej na tych terenach. Jednak efekt interakcji dla tej analizy był nieistotny.

Mechanizm, poprzez który zakażenie HBV i HCV może mieć wpływ na rozwój chorób limfoproliferacyjnych, nie jest w pełni poznany. Przypuszcza się, że – podobnie jak w przypadku zakażenia wirusem HIV – rozwój nowotworów hematologicznych skorelowany jest z zaburzonym funkcjonowaniem układu immunologicznego, a proces karcynogenezy ściśle wiąże się z wymknięciem się nieprawidłowych komórek nowotworowych spod jego kontroli.

W badaniu autorskim spośród wszystkich ujętych w analizie chorób przewlekłych, obejmujących choroby z autoagresji, choroby na tle zakaźnym oraz choroby nowotworowe dla żadnej z grup schorzeń, ani też dla żadnej jednostki chorobowej nie udowodniono istotnego wpływu na rozwój MM. Jednakże wszystkie odnotowane przypadki anemii złośliwej Addisona i Biermera dotyczyły grupy przypadków, co sugeruje występowanie zależności, której nie można ocenić metodami statystycznymi, a która pokrywa się z dostępnymi danymi literaturowymi.

5.7. Wpływ wywiadu rodzinnego na rozwój szpiczaka plazmocytowego

Posiadanie krewnego pierwszego stopnia z rozpoznanym już szpiczakiem plazmocytowym stanowi jeden z niezależnych czynników ryzyka rozwoju MM, co omówiono szeroko we wstępie dysertacji, w rozdziale 1.3.4.

W badaniu pochodzącym jeszcze z końca lat 90 XX w. zaobserwowano także, iż szpiczak występował częściej u osób z wywiadem choroby degeneracyjnej lub demielinizacyjnej OUN u krewnych pierwszego stopnia [212]. W kwestionariuszu przygotowanym do badania własnego uwzględniono chorobę Alzheimera, jednakże na wczesnym etapie badania dostrzeżono błąd raportowania polegający na traktowaniu każdego rodzaju otępienia, najczęściej na tle naczyniopochodnym, jako choroby Alzheimera, co prowadziło do uzyskania

bardzo dużej liczby zgłoszeń tej choroby w wywiadzie rodzinnym. Z tego względu nie uwzględniano tej zmiennej w ostatecznej analizie statystycznej.

Wywiad rodzinny w badaniu autorskim pozostawał nieistotny, jednakże – podobnie jak w przypadku anemii Addisona i Biermera w wywiadzie chorobowym – wszystkie odnotowane zgłoszenia szpiczaka plazmocytozowego w rodzinie dotyczyły pacjentów z MM. Choć trend zależności jest jasny, nie było możliwe udowodnienie tego w analizie statystycznej. Uzyskane dane wspierają potwierdzone dane literaturowe. Pewnym ograniczeniem autorskiej analizy jest brak możliwości uwzględnienia pogłębionego wywiadu w kolejnych stopniach pokrewieństwa, który prowadziłby do działań na bardzo małych podgrupach, aczkolwiek wszystkie zgłoszone przypadki MM w rodzinie były odnotowane u krewnych pierwszego stopnia.

5.8. Wpływ przebytych terapii i aktualnego leczenia przewlekłego na rozwój szpiczaka plazmocytozowego

Ocena wpływu dotychczasowych form leczenia i grup leków stosowanych przewlekłe na rozwój choroby nowotworowej jest znacznie mniej zbadanym obszarem niż analiza uwarunkowań związanych ze stylem życia, wywiadem chorobowym czy wywiadem rodzinnym.

W jedynym dotychczas dostępnym w literaturze badaniu kliniczno-kontrolnym poświęconym analizie wpływu przyjmowanych leków na rozwój MM, przeprowadzonym przez Landgrena i wsp. w grupie 183 kobiet z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytozowym [213], obserwowano istotnie zwiększoną szansę MM w przypadku wcześniejszego przewlekłego stosowania insuliny (OR=3,1, 95% CI, 1,1-9,0), prednizonu (OR=5,1, 95% CI, 1,8-14,4) i allopurynolu (OR=6,7, 95% CI, 1,2-38,0). Redukcję ryzyka odnotowano w przypadku przyjmowania statyn (OR=0,4, 95% CI, 0,2-0,8) i estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej (OR=0,6, 95% CI, 0,4-0,99).

Co ciekawe, Durie i Mundy, badający zastosowanie statyn u chorych na szpiczaka, zaprezentowali na kongresie American Society of Hematology (ASH) w 2002 roku dane przemawiające za korzystnym trendem związanym ze stosowaniem leków z tej grupy, mającym swoje kliniczne odzwierciedlenie w zmniejszeniu stopnia zaawansowania choroby kostnej [214]. Ta asocjacja znalazła uzasadnienie w prawdopodobnym oddziaływaniu statyn

na osteogenezę, co zaobserwowano jeszcze pod koniec XX stulecia w badaniach prowadzonych na hodowlach komórkowych mysich osteoblastów, które pod wpływem statyn były pobudzane poprzez zwiększoną syntezę białka morfogenetycznego kości-2 (BMP, ang. *bone morphogenetic protein*) [215]. Znacznie nowsze badanie kliniczno-kontrolne drążące tę tematykę, o rzetelnej metodologii, przeprowadzili Epstein i wsp. [216]. W oparciu o rejestr NCI zidentyfikowano 2 532 osoby w wieku ≥ 40 . roku życia, ze szpiczakiem plazmocytowym zdiagnozowanym w latach 1998-2008. Dla każdego przypadku dobrano 5 osób w grupie kontrolnej, dopasowanych do przypadków pod względem płci, wieku, planu ochrony zdrowia. Przyjmowanie statyn przez poszczególnych pacjentów zostało zweryfikowane na podstawie elektronicznych rejestrów aptecznych. W toku analizy wykazano, iż stosowanie statyn przez okres 60-72 miesięcy wiąże się z redukcją ryzyka zachorowania na szpiczaka o 28% względem nieprzyjmowania leków z tej grupy w ogóle (RR=0,72, 95% CI, 0,53-0,97). Krótkotrwałe stosowanie lub niedawne włączenie statyny do leczenia nie wykazuje ochronnego efektu dla MM (zakres RR 0,90-0,99, dla czasu latencji 0-36 miesięcy). Dla pacjentów ze starszej grupy wiekowej ≥ 70 . roku życia protekcyjny wpływ statyn był bardziej spójny, dotyczył wszystkich podokresów przyjmowania statyn (RR zakres 0,67-0,87), w porównaniu z pacjentami z grupy wiekowej <70 . roku życia (RR zakres 0,69-1,19). Powyższe wyniki sugerują, że asocjacja między stosowaniem statyn a ryzykiem MM może różnić się w zależności od okna ekspozycji i wieku pacjenta. Temat ten stanowi przedmiot analizy dwóch nowych przeglądów systematycznych pochodzących z ostatnich lat. Ponvilawan i wsp. w metaanalizie zawierającej dane z 10 badań kliniczno-kontrolnych wykazał istotnie niższą o około 20% szansę zachorowania na MM wśród pacjentów przyjmujących statynę względem chorych nieleczonych statynami (OR=0,80, 95% CI, 0,68-0,93) [217]. Zależność tę potwierdziła kolejna metaanaliza wykonana przez Zhang i Liu, w której redukcja szansy zachorowania na szpiczaka prezentowała się podobnie (OR/RR=0,77, 95% CI, 0,63-0,95) [218]. Przeprowadzono też dodatkowe analizy w podgrupach, z uwzględnieniem pochodzenia etnicznego, wskazując utrzymywanie się asocjacji zaobserwowanej dla ogółu populacji także w przypadku populacji rasy kaukaskiej (OR/RR=0,72, 95% CI, 0,59-0,88), natomiast bez efektu wśród przedstawicieli krajów azjatyckich.

Zaobserwowany graniczny ochronny efekt stosowania hormonalnej terapii zastępczej nie ma jednoznacznego uzasadnienia w literaturze. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat

możliwości blokowania przez estrogeny podziałów komórek plazmatycznych mediowanych przez IL-6 [219]. Z drugiej strony jednak, w literaturze z pierwszej dekady XX wieku dostępny jest przegląd sporządzony przez Renoir i wsp., prezentujący hamujące działanie antyestrogenów na proliferację komórek szpiczakowych in vitro, na drodze blokady cyklu komórkowego i/lub indukcji apoptozy [220]. Badaczki z Filadelfii, Ozerova i Nefedova, wykorzystały w swoich badaniach synergiczny myszy model MM, by postarać się jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie dotyczące roli estrogenów w rozwoju nowotworów hematologicznych [221]. W modelu tym 17β -estradiol promował postęp MM. Efektu tego nie przypisano bezpośredniemu oddziaływaniu estrogenów na komórki szpiczaka, upatrując główny mechanizm wpływu w indukcji przemian mikrośrodowiska, a konkretnie w wzmocnieniu immunosupresyjnej funkcji MDSC.

Trudno racjonalnie wyjaśnić pozytywny wpływ sterydów na rozwój MM, tym bardziej, że stanowią one element wielolekowych schematów leczenia szpiczaka. Być może zaobserwowane zwiększone ryzyko zachorowania na MM wynika raczej nie z samej steroidoterapii, co ze współwystępowania schorzenia wymagającego włączenia sterydów, choć nie można też wykluczyć immunomodulacji jako jednego z mechanizmów zwiększających podatność na MM [213].

Insulina może promować rozwój i oporność szpiczaka poprzez oddziaływanie na receptory dla IGF. Otyłość jako stan nadmiernego odżywienia organizmu stale aktywuje szlaki sygnałowe zwiększające stężenie nie tylko insuliny, ale także IGF, leptyny i cytokin prozapalnych (w tym IL-6), które zwiększają ryzyko transformacji nowotworowej [222]. Metformina posiada udowodnione działanie synergistyczne z deksametazonem w eliminacji komórek MM, hamując ich proliferację poprzez dezaktywowanie ścieżki sygnalizacyjnej AKT/mTOR [223]. Promując spadek masy ciała u otyłych pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2., metformina wywiera korzystny efekt poprzez redukcję insulinooporności i przeciwdziałanie niekorzystnym zmianom w układzie endokrynnym i inkrzynowym.

Zaobserwowany wzrost ryzyka rozwoju MM w związku z przewlekłym stosowaniem allopurynolu może być błędem kolejności obserwacji. Podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi stwierdza się często u chorych z nowotworami hematologicznymi o szybkim obrocie komórkowym, a to wymusza rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, zatem szpiczak może zostać uchwycony w momencie, gdy allopurynol jest już stosowany, choć jego

stosowanie nie jest przyczyną rozwoju choroby, a jedynie formą leczenia hiperurykemii, która może wystąpić w toku choroby [213]. Z drugiej strony, MM nie jest nowotworem hematologicznym cechującym się wyjątkowo wysokim obrotem komórkowym. W tej kwestii konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia powyższych wyników i poszukiwania mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw zaobserwowanej zależności.

W niniejszym badaniu autorskim wykazano niekorzystny wpływ leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, beta blokerów i blokerów kanałów wapniowych na rozwój szpiczaka, natomiast nie udowodniono istotnego wpływu żadnej z postaci leczenia systemowego, a także wspomnianych w literaturze statyn, hormonalnej terapii zastępczej, steroidoterapii, leków przeciwcukrzycowych.

Uzyskane dane własne stanowią kontrowersyjne, bo sprzeczne wyniki względem dostępnej literatury. Dane przedkliniczne wykazały, że PPI indukują cytotoksyczność przeciwko komórkom nowotworów hematologicznych, zarówno w warunkach *in vitro* (na liniach komórkowych pochodzących z chłoniaków z limfocytów B), jak i *ex vivo* (na blastach szpiku kostnego dzieci z ALL) [224]. Apoptoza komórek nowotworowych wywołana przez PPI stanowiła efekt wczesnej wewnątrzkomórkowej akumulacji reaktywnych form tlenu i jonów wodorowych, bez aktywacji ścieżki zależnej od kaspaz [225]. W modelu wykorzystującym komórki szpiczakowe zaprezentowano, iż zahamowanie proliferacji pod wpływem PPI (lansoprazolu) wynikało raczej z atypowej apoptozy, a nie nekrozy [226]. Dostępne są także dane przemawiające za wzmacnianiem przez PPI naturalnej przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej a także efektów immunoterapii, co potencjalnie może sugerować korzystne zastosowanie w MM [227, 228].

Ciekawą analizę przeprowadził Cheng i wsp., badając rolę autonomicznego układu nerwowego w szpiczaku plazmocytowym [229]. Dostępne aktualnie wyniki przemawiają za istotną rolą układu adrenergicznego w patofizjologii i wynikach leczenia MM. Przewlekły stres, w tym lęk i depresja, idące w parze z tłącą się (hiper)aktywacją współczulną, były wielokrotnie łączone z podwyższoną śmiertelnością w szpiczaku. Niedawna analiza retrospektywna, podążająca tym tropem asocjacji, mająca na celu ocenę działania beta-adrenolityków u chorych z MM, została przeprowadzona przez Hwa i wsp. na grupie 1 971 nowo zdiagnozowanych przypadków szpiczaka w Mayo Clinic w latach 1995-2010 [230]. W badanej populacji 47,2% pacjentów nie przyjmowało żadnych leków kardiologicznych,

13,2% chorych zażywało beta-bloker, 22,2% inny niż beta-bloker lek kardiologiczny, a 17,4% wszystkich włączonych do badania chorych przyjmowało zarówno BB, jak i lek kardiologiczny z innej grupy. Istotnie lepsze przeżycie do zgonu wywołanego chorobą (DSS, ang. *disease specific survival*) odnotowano dla chorych stosujących jedynie beta-bloker w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi żadnych leków kardiologicznych (HR=0,53, 95% CI, 0,42-0,67, $p<0,0001$), a także pacjentami zażywającymi leki kardiologiczne z innej grupy niż beta-adrenolityki (HR=0,49, 95% CI, 0,38-0,63, $p<0,0001$). Chorzy przyjmujący leki kardiologiczne z różnych grup (włączając BB) także prezentowali lepszy DSS względem osób bez leczenia kardiologicznego (HR=0,54, 95% CI, $p<0,0001$), jak również względem chorych stosujących leki kardiologiczne inne niż BB (HR=0,50, 95% CI, 0,40-0,62). Zależności te zostały potwierdzone także w analizie wieloczynnikowej.

Dostępne w literaturze dane przemawiają za korzystnym działaniem zarówno PPI, jak i beta-blokerów, głównie na przebieg szpiczaka, bez dowodów na działanie ochronne w kontekście rozwoju choroby. Rozbieżność danych własnych z danymi literaturowymi stanowi bodziec do dalszych poszukiwań asocjacji, najpewniej z wykorzystaniem narzędzi medycyny eksperymentalnej celem poznania nie tylko efektu klinicznego, ale również mechanizmu za niego odpowiedzialnego.

6. Wnioski

Z analizy uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski odpowiadające na podstawowe pytania badawcze:

1. Mediana wieku w momencie rozpoznania szpiczaka plazmocytozy to 64 lata. Ponad $\frac{2}{3}$ populacji chorych to mieszkańcy miast, jednak pacjenci mieszkający w dużych miastach (> 50 tysięcy mieszkańców) stanowią około 35% ogółu. Dominują osoby z wykształceniem średnim (32,85%), nieaktywni zawodowo (64,6%), w ciągu życia wykonujący pracę fizyczną (45,62%).
2. Najczęstszymi cechami szpiczaka stwierdzonymi w obrazie klinicznym w momencie rozpoznania są kolejno: osteoliza (78,77%), niedokrwistość co najmniej łagodnego stopnia (69,71%), złamania patologiczne (48,26%), a także uszkodzenie nerek (37,29%) oraz hiperkalcemia (20,55%). Wśród objawów chorobowych zgłaszanych przez pacjentów odnotowano najczęściej: ogólne osłabienie (73,36%), ból kostny (72,63%), a także spadek tolerancji wysiłku fizycznego (70,07%). Dane te pokrywają się z danymi bibliograficznymi.

Należy podkreślić, iż grupa polskich pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy jest bardzo heterogenna pod względem posiadanych danych medycznych, z uwagi na nierównomierny dostęp poszczególnych ośrodków hematologicznych do technik diagnostycznych wykorzystywanych w toku diagnostyki szpiczaka w codziennej praktyce klinicznej. W około $\frac{2}{3}$ przypadków nie wykonuje się pełnej analizy stopnia zaawansowania choroby, z uwzględnieniem badań laboratoryjnych i oceny cytogenetycznej, który determinuje przebieg choroby i ukierunkowuje plan leczenia.

3. Potwierdzonymi czynnikami ryzyka szpiczaka są: starszy wiek, ze wzrostem szansy rozwoju MM o ponad 5% w każdym kolejnym roku życia i medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 64 lata, oraz płeć męska – jednak z wyższym niż dotychczas szacowanym ilorazem szans (OR=2,045, 95% CI, 1,403-2,981, $p<0,001$). Dodatkowo, kolejnym czynnikiem prognostycznym jest mieszkanie w dużym mieście (powyżej 50 tysięcy mieszkańców), które działa ochronnie względem mieszkania na wsi (OR=0,351, 95% CI, 0,224-0,551, $p<0,001$). Uzyskany wynik należy odnieść do profilu aktywności zawodowej i aktywności fizycznej typowej dla mieszkania w dużym mieście (praca umysłowa, regularne uprawianie sportu).

W tym zakresie badanie autorskie wydaje się być przełomowe.

4. Ochronny wpływ na MM dotyczy posiadania wykształcenia co najmniej średniego (OR=0,327, 95% CI, 0,212-0,504, $p<0,001$), a także pracy umysłowej (OR=0,400, 95% CI, 0,259-0,617, $p<0,001$) i mieszanej (w podobnych proporcjach umysłowa i fizyczna) (OR=0,293, 95% CI, 0,177-0,483, $p<0,001$). Brak aktywności zawodowej (bezrobocie, renta, emerytura) generuje zwiększoną szansę rozwoju choroby względem osób aktywnych zawodowo nawet 3-4-krotnie.

Grupy zawodowe cechujące się istotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju szpiczaka to budowlańcy (OR=7,549, 95% CI, 2,208-25,805, $p=0,001$) oraz elektrycy (OR=9,265, 95% CI, 1,158-74,116, $p=0,036$), jednak szczególnie zwiększoną czujność hematologiczną należy zachować także dla grupy rolników i ogrodników.

5. Jedynym udowodnionym czynnikiem prognostycznym związanym ze stylem życia, istotnie obniżającym szanse zachorowania na MM, także wykrytym w analizie wieloczynnikowej, jest sport, uprawiany systematycznie przez co najmniej pół roku (OR=0,401, 95% CI, 0,277-0,581, $p<0,001$). Protekcyjny wpływ sportu obserwowano zarówno dla aktywności trwających aktualnie (OR=0,33), jak również dla aktywności odległych w czasie (OR=0,453). Nie stwierdzono, by nieprawidłowe BMI oraz używki – alkohol spożywany regularnie czy nikotynizm – miały wpływ na rozwój szpiczaka.

W tym zakresie badanie autorskie wydaje się być przełomowe.

6. Wśród czynników środowiskowych największą rolę w etiopatogenezie szpiczaka odgrywa ekspozycja na środki ochrony roślin, z ponad trzykrotnie wyższą szansą zachorowania względem braku tej ekspozycji (OR=3,288, $p<0,001$). Pozostałe, zwiększające szanse rozwoju MM ponad dwukrotnie każda, obejmują: narażenie na asfalt i smołę (OR=2,417, $p=0,026$), pył węglowy (OR=2,265, $p=0,004$), pary rozpuszczalników organicznych (OR=2,11, $p=0,001$), pyły metalowe (OR=2,072, $p=0,023$), pary gazów i spalin (OR=2,031, $p=0,001$) oraz chemikalia (OR=1,801, $p=0,007$). W większości omawianych przypadków zależność ta dotyczy ekspozycji z przeszłości, o natężeniu małym i średnim, a bez znaczenia pozostaje nawet długotrwałe narażenie w ostatnim czasie (aktualnie), czy też o dużej sile oddziaływania.

7. Spośród wszystkich ujętych w analizie chorób przewlekłych, obejmujących choroby z autoagresji, choroby na tle zakaźnym oraz choroby nowotworowe dla żadnej z grup schorzeń, ani też dla żadnej jednostki chorobowej nie udowodniono istotnego wpływu na rozwoju MM. Jednakże wszystkie odnotowane przypadki anemii złośliwej Addisona i Biermera dotyczyły grupy przypadków.

Wywiad rodzinny pozostawał nieistotny dla rozwoju MM, jednakże wszystkie odnotowane zgłoszenia szpiczaka plazmocytowego w rodzinie (w pierwszym stopniu pokrewieństwa) dotyczyły pacjentów z MM.

8. Wykazano niekorzystny wpływ przewlekłego stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (OR=2,378, 95% CI, 1,169-4,839, $p=0,017$), blokerów kanałów wapniowych (OR=1,806, 95% CI, 1,029-3,17, $p=0,039$) i beta blokerów (OR=1,601, 95% CI, 1,044-2,456, $p=0,031$) na rozwój szpiczaka, natomiast nie udowodniono istotnej zależności między żadną z postaci leczenia systemowego a szansą zachorowania na MM ($p>0,05$).

Uzyskane wyniki pozostają w sprzeczności z dostępnymi danymi bibliograficznymi, co wymaga bardziej szczegółowej analizy w przyszłości.

9. Odnotowano wpływ wieku w momencie diagnozy na detekcję choroby kostnej w badaniach radiologicznych, jak również na liczbę zgłaszanych objawów i niektóre wybrane wartości parametrów laboratoryjnych. Na wyniki badań laboratoryjnych wykonywanych rutynowo w toku diagnostyki szpiczaka może mieć też wpływ podejmowana aktywność fizyczna (masa mięśniowa, utlenowanie krwi) i stopień wykształcenia (wiedza na temat choroby, regularna diagnostyka, czas uchwycenia nieprawidłowości).
10. Patogeneza szpiczaka jest złożonym procesem, w którym istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, uwarunkowania socjodemograficzne, podłoże genetyczne, wywiad chorobowy. Kluczowe znaczenie ma styl życia, z aktywnością zawodową i aktywnością fizyczną.

7. Piśmiennictwo

- [1] Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021.
- [2] Noone A, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Seer 2018.
- [3] Ludwig H, Novis Durie S, Meckl A, et al. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment. *Oncologist* 2020; 25(9):e1406–13.
- [4] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55(2):74–108.
- [5] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. 2020.
- [6] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):e538–48.
- [7] Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3412–20.
- [8] Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 2010; 85(2):114–19.
- [9] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26):2863–69.
- [10] Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23(12):2210–21.
- [11] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia* 2018; 32(1):102–10.
- [12] Caltagirone S, Ruggeri M, Aschero S, et al. Chromosome 1 abnormalities in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with novel therapies.

Haematologica 2014; 99(10):1611–17.

- [13] Weinhold N, Salwender HJ, Cairns DA, et al. Chromosome 1q21 abnormalities refine outcome prediction in patients with multiple myeloma - a meta-analysis of 2,596 trial patients. *Haematologica* 2021.
- [14] D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022; JCO2102614.
- [15] Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2019; 33(5):1273–77.
- [16] Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2021; 2021(1):662–72.
- [17] Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22):5412–17.
- [18] Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(3):177-186.e4.
- [19] Oben B, Froyen G, Maclachlan KH, et al. Whole-genome sequencing reveals progressive versus stable myeloma precursor conditions as two distinct entities. *Nat Commun* 2021; 12(1):1861.
- [20] Manier S, Salem K, Glavey S V, et al. Genomic aberrations in multiple myeloma. In: Roccaro AM, Ghobrial IM, Eds. *Plasma Cell Dyscrasias*. Springer International Publishing: Switzerland 2016; pp. 23–34.
- [21] Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood* 2011; 117(21):5573–81.
- [22] Jurczyszyn A, Gdula-Argasińska J, Kosmaczewska A, et al. Rola mikrośrodowiska szpiku kostnego w patogenezie szpiczaka plazmocytoowego. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69:521–33.
- [23] Balakumaran A, Robey PG, Fedarko N, et al. Bone marrow microenvironment in myelomagenesis: its potential role in early diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(4):465–80.

- [24] Zavidij O, Haradhvala NJ, Mouhieddine TH, et al. Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma. *Nat Cancer* 2020; 1(5):493–506.
- [25] Rodríguez-Otero P, Paiva B, Engelhardt M, et al. Is immunotherapy here to stay in multiple myeloma? *Haematologica* 2017; 102(3):423–32.
- [26] Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107(3):904–06.
- [27] Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12):1468–73.
- [28] Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(4):637–64.
- [29] Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24(6):1121–27.
- [30] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354(13):1362–69.
- [31] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2002; 346(8):564–69.
- [32] Landgren O, Kyle RA, Rajkumar SV. From myeloma precursor disease to multiple myeloma: New diagnostic concepts and opportunities for early intervention. *Clin Cancer Res* 2011; 17(6):1243–52.
- [33] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25):2582–90.
- [34] Landgren O, Waxman A. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA* 2010; 304(21):2397–404.
- [35] Mateos M-V, Kumar S, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J* 2020; 10(10):102.
- [36] Termini R, Zihala D, Terpos E, et al. Circulating tumor and immune cells for minimally invasive risk stratification of smoldering multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2022.

- [37] Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, et al. Multiple myeloma: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120(S12):40–61.
- [38] Greenberg AJ, Rajkumar SV, Vachon CM. Familial monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: epidemiology, risk factors, and biological characteristics. *Blood* 2012; 119(23):5359–66.
- [39] Suska A, Jurczyszyn A. Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego i gammapatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu. *Advances Hyg Exp Med* 2018; 72:953–65.
- [40] Jurczyszyn A, Suska A. Multiple myeloma. In: Rattan SIS, Ed. *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*. Elsevier. vol. 2 Academic Press 2020; pp. 461–78.
- [41] Rosko A, Giralt S, Mateos M-V, et al. Myeloma in Elderly Patients: When Less Is More and More Is More. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37:575–85.
- [42] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364(11):1046–60.
- [43] National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. Bethesda, MD [Online] Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
- [44] Jurczyszyn A, Nahi H, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21–40 years versus 41–60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol* 2016; 175(5):884–91.
- [45] Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, et al. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019; 4(3):e137–47.
- [46] Kehm RD, Yang W, Tehranifar P, et al. 40 Years of Change in Age- and Stage-Specific Cancer Incidence Rates in US Women and Men. *JNCI Cancer Spectr* 2019; 3(3):pkz038.
- [47] Heer E V, Harper AS, Sung H, et al. Emerging cancer incidence trends in Canada: The growing burden of young adult cancers. *Cancer* 2020; 126(20):4553–62.
- [48] Martino E di, Smith L, Bradley SH, et al. Incidence trends for twelve cancers in younger adults-a rapid review. *Br J Cancer* 2022; 126(10):1374–86.
- [49] Cartwright RA, Gurney KA, Moorman A V. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002; 118(4):1071–77.
- [50] Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, et al. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(8):1629–37.
- [51] Oberaigner W, Siebert U. Do women with cancer have better survival as compared to men after adjusting for staging distribution? *Eur J Public Health* 2011; 21(3):387–91.

- [52] Ailawadhi S, Jacobus S, Sexton R, et al. Disease and outcome disparities in multiple myeloma: exploring the role of race/ethnicity in the Cooperative Group clinical trials. *Blood Cancer J* 2018; 8(7):67.
- [53] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(8):1703–07.
- [54] Bird S, Cairns D, Menzies T, et al. Sex differences in multiple myeloma biology but not clinical outcomes: results from 3894 patients in the Myeloma XI Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(10):667–75.
- [55] Posch D, Rabitsch W, Wohlfarth P, et al. Gender-Specific Aspects in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Oncology* 2017; 93(5):295–301.
- [56] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1):57–73.
- [57] Hosgood HD 3rd, Baris D, Zhang Y, et al. Genetic variation in cell cycle and apoptosis related genes and multiple myeloma risk. *Leuk Res* 2009; 33(12):1609–14.
- [58] Purdue MP, Lan Q, Menashe I, et al. Variation in innate immunity genes and risk of multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2011; 29(1):42–46.
- [59] Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116(25):5501–06.
- [60] Abou-Jawde RM, Baz R, Walker E, et al. The role of race, socioeconomic status, and distance traveled on the outcome of African-American patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91(10):1410–13.
- [61] Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(12):1474–79.
- [62] Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia* 2009; 23(10):1691–97.
- [63] Greenberg AJ, Vachon CM, Rajkumar S V. Disparities in the prevalence, pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma between blacks and whites. *Leukemia* 2012; 26(4):609–14.
- [64] Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, et al. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-

- based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol* 2012; 158(1):91–98.
- [65] Gebregziabher M, Bernstein L, Wang Y, et al. Risk patterns of multiple myeloma in Los Angeles County, 1972-1999 (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17(7):931–38.
 - [66] Fiala MA, Keller J, Stockerl-Goldstein KE, et al. Treatment advances for multiple myeloma have disproportionately benefited patients who are young, white, and have higher socioeconomic status. *Blood* 2014; 124(21):555.
 - [67] Modiano MR, Villar-Werstler P, Crowley J, et al. Evaluation of race as a prognostic factor in multiple myeloma. An ancillary of Southwest Oncology Group Study 8229. *J Clin Oncol* 1996; 14(3):974–77.
 - [68] Verma PS, Howard RS, Weiss BM. The impact of race on outcomes of autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol* 2008; 83(5):355–58.
 - [69] Hari PN, Majhail NS, Zhang M-J, et al. Race and outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(3):395–402.
 - [70] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):29–37.
 - [71] Baker A, Braggio E, Jacobus S, et al. Uncovering the biology of multiple myeloma among African Americans: a comprehensive genomics approach. *Blood* 2013; 121(16):3147–52.
 - [72] Manojlovic Z, Christofferson A, Liang WS, et al. Comprehensive molecular profiling of 718 Multiple Myelomas reveals significant differences in mutation frequencies between African and European descent cases. *PLoS Genet* 2017; 13(11):e1007087.
 - [73] Schriber JR, Hari PN, Ahn KW, et al. Hispanics have the lowest stem cell transplant utilization rate for autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in the United States: A CIBMTR report. *Cancer* 2017; 123(16):3141–49.
 - [74] Ganguly S, Mailankody S, Ailawadhi S. Many shades of disparities in Myeloma Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; (39):519–29.
 - [75] Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM, et al. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2020; 10(2):19.
 - [76] VanValkenburg ME, Pruitt GI, Brill IK, et al. Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features. *Cancer Causes*

Control 2016; 27(1):81–91.

- [77] Landgren O, Rajkumar SV, Pfeiffer RM, et al. Brief report Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010; 116(7):1056–59.
- [78] Rand KA, Song C, Dean E, et al. A Meta-analysis of Multiple Myeloma Risk Regions in African and European Ancestry Populations Identifies Putatively Functional Loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(12):1609–18.
- [79] Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, et al. Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 multiple myeloma patients in Sweden. *Int J Cancer* 2009; 125(9):2147–50.
- [80] Landgren O, Linet MS, McMaster ML, et al. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006; 118(12):3095–98.
- [81] Ogmundsdóttir HM, Haraldsdóttir V, Jóhannesson GM, et al. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. *Haematologica* 2005; 90(1):66–71.
- [82] Camp NJ, Werner TL, Cannon-Albright LA. Familial myeloma. *N Eng J Med* 2008; 359(16):1734–5.
- [83] Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(2):152–57.
- [84] Landgren O, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden. *Blood* 2009; 114(4):791–95.
- [85] Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Reliability of self-reported family history of cancer in a large case-control study of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1):61–68.
- [86] Vachon CM, Kyle RA, Therneau TM, et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009; 114(4):785–90.
- [87] Schinasi LH, Brown EE, Camp NJ, et al. Multiple myeloma and family history of lymphohaematopoietic cancers: Results from the International Multiple Myeloma Consortium. *Br J Haematol* 2016; 175(1):87–101.
- [88] Altieri A, Chen B, Bermejo JL, et al. Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2006; 42(11):1661–70.

- [89] Pertesi M, Went M, Hansson M, et al. Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia* 2020; 34(3):697–708.
- [90] Broderick P, Chubb D, Johnson DC, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 2011; 44(1):58–61.
- [91] Chubb D, Weinhold N, Broderick P, et al. Common variation at 3q26.2, 6p21.33, 17p11.2 and 22q13.1 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet* 2013; 45(10):1221–25.
- [92] Weinhold N, Johnson DC, Chubb D, et al. The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma. *Nat Genet* 2013; 45:522.
- [93] Swaminathan B, Thorleifsson G, Jöud M, et al. Variants in ELL2 influencing immunoglobulin levels associate with multiple myeloma. *Nat Commun* 2015; 6(1):7213.
- [94] Mitchell JS, Li N, Weinhold N, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma. *Nat Commun* 2016; 7(1):12050.
- [95] Went M, Sud A, Försti A, et al. Author Correction: Identification of multiple risk loci and regulatory mechanisms influencing susceptibility to multiple myeloma. *Nat Commun* 2019; 10(1):213.
- [96] Mohty M, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L. Requirements for operational cure in multiple myeloma. *Blood* 2021; 138(16):1406–11.
- [97] Katodritou E, Papadaki S, Konstantinidou P, et al. Is it possible to cure myeloma without allogeneic transplantation? *Transfus Apher Sci* 2016; 54(1):63-70.
- [98] San-Miguel JF, Mateos M-V. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; 96(9):1246–48.
- [99] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):e328–46.
- [100] D’Agostino M, Bertamini L, Oliva S, et al. Pursuing a Curative Approach in Multiple Myeloma: A Review of New Therapeutic Strategies. *Cancers* 2019; 11(12).
- [101] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14):1319–31.
- [102] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8):754–66.
- [103] Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018; 378(6):518–28.

- [104] Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380(22):2104–15.
- [105] Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, et al. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood* 2022; 139(6):835–44.
- [106] Rajkumar SV. Treatment of myeloma: cure vs control. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(10):1142–45.
- [107] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28(5):1122–28.
- [108] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(5):2521–26.
- [109] Cook G, Larocca A, Facon T, et al. Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2020; 34(9):2285–94.
- [110] Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv* 2017; 1(4):282–87.
- [111] Warren JL, Harlan LC, Stevens J, et al. Multiple myeloma treatment transformed: a population-based study of changes in initial management approaches in the United States. *J Clin Oncol* 2013; 31(16):1984–89.
- [112] Mohty M, Cavo M, Fink L, et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol* 2019; 103(2):107–15.
- [113] Xia J, Wang L, Zhou X, et al. Early mortality in elderly patients undergoing treatment for multiple myeloma in real-world practice. *J Int Med Res* 2018; 46(6):2230–37.
- [114] Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica* 2013; 98(6):980–87.
- [115] Costa LJ, Gonsalves WI, Kumar SK. Early mortality in multiple myeloma. *Leukemia* 2015; 29(7):1616–18.
- [116] Terebelo H, Srinivasan S, Narang M, et al. Recognition of early mortality in multiple myeloma by a prediction matrix. *Am J Hematol* 2017; 92(9):915–23.
- [117] Charliński G, Tyczyńska A, Małeckı B, et al. Risk factors and causes of early mortality in patients with newly diagnosed multiple myeloma in a “real-world” study: experiences of the Polish Myeloma Group. *Polish Arch Intern Med* 2021; (131):527–34.

- [118] Encinas C, Hernandez-Rivas J-Á, Oriol A, et al. A simple score to predict early severe infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2022; 12(4):68.
- [119] McQuilten Z, Wellard C, Moore E, et al. Predictors of early mortality in multiple myeloma: Results from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR). *Br J Haematol* 2022;
- [120] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381(9868):752–62.
- [121] Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997; 26(4):315–18.
- [122] Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014; 32(7):634–40.
- [123] Magarotto V, Bringhen S, Offidani M, et al. Triplet vs doublet lenalidomide-containing regimens for the treatment of elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2016; 127(9):1102–08.
- [124] Bringhen S, Offidani M, Palmieri S, et al. Early mortality in myeloma patients treated with first-generation novel agents thalidomide, lenalidomide, bortezomib at diagnosis: A pooled analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 130:27–35.
- [125] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early Mortality After Diagnosis of Multiple Myeloma: Analysis of Patients Entered Onto the United Kingdom Medical Research Council Trials Between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9219–26.
- [126] Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012; 97(8):1272–77.
- [127] Barlogie B, Smallwood L, Smith T, et al. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med* 1989; 110(7):521–25.
- [128] Dimopoulos MA, Barlogie B, Smith TL, et al. High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1991; 115(12):931–35.
- [129] Barlogie B, Bolejack V, Schell M, et al. Prognostic factor analyses of myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT 0141): examining whether different variables govern different time segments of survival. *Ann Hematol* 2011; 90(4):423–28.

- [130] Sonneveld P, Lonial S, Usmani S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics : a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127(24):2955–62.
- [131] Szudy-Szczyrek A, Chocholska S, Bachanek-Mitura O, et al. Efficacy of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in high-molecular-risk relapsed/refractory multiple myeloma - case series and literature review. *Ann Agric Environ Med* 2022; 29(1):103–09.
- [132] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol J* 2020; 95(5):548–67.
- [133] Jurczyszyn A, Suska A. Zastosowanie technik obrazowania medycznego w diagnostyce i monitorowaniu szpiczaka plazmocytoowego. In: Giannopoulos K, Ed. *Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytoowe* Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o.: Lublin 2021; pp. 169–86.
- [134] Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J* 2018; 8(10):95.
- [135] Chrzan R, Jurczyszyn A, Urbanik A. Whole-Body Low-Dose Computed Tomography (WBLDCT) in Assessment of Patients with Multiple Myeloma – Pilot Study and Standard Imaging Protocol Suggestion. *Polish J Radiol* 2017; 82:356–63.
- [136] Ippolito D, Besostri V, Bonaffini PA, et al. Diagnostic value of whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in bone lesions detection in patients with multiple myeloma (MM). *Eur J Radiol* 2013; 82(12):2322–27.
- [137] Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clin Cancer Res* 2014; 20(23):5888–97.
- [138] Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, et al. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38:638–46.
- [139] Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014; 83(7):1222–30.
- [140] Lell MM, Kachelrieß M. Recent and Upcoming Technological Developments in Computed Tomography: High Speed, Low Dose, Deep Learning, Multienergy. *Invest Radiol* 2020; 55(1):8–19.

- [141] Warzocha K, Robak T, Meder J, et al. Szpiczak plazmocytowy. In: Gajewski P, Ed. *Interna Szczeklika* 2022. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna: Kraków 2022; pp. 1924–32.
- [142] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA* 2022; 327(5):464–77.
- [143] Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2016; 97(5):416–29.
- [144] Aitken J, Bain C, Ward M, et al. How accurate is self-reported family history of colorectal cancer? *Am J Epidemiol* 1995; 141(9):863–71.
- [145] Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, et al. Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. *Gut* 2004; 53(2):291–95.
- [146] Baris D, Silverman DT, Brown LM, et al. Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health* 2004; 30(3):215–22.
- [147] Mester B, Nieters A, Deeg E, et al. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006; 63(1):17–26.
- [148] Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol* 2008;3:27.
- [149] Ghafari M, Cheraghi Z, Doosti-Irani A. Occupational risk factors among Iranian farmworkers: a review of the available evidence. *Epidemiol Health* 2017; 39:e2017027.
- [150] Figs LW, Holland NT, Rothmann N, et al. Increased lymphocyte replicative index following 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicide exposure. *Cancer Causes Control* 2000; 11(4):373–80.
- [151] Tyy Mannetje A, McLean D, Cheng S, et al. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup Environ Med* 2005; 62(1):34–40.
- [152] LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer Risk Among Firefighters: A Review and Meta-analysis of 32 Studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189–202.
- [153] Moline JM, Herbert R, Crowley L, et al. Multiple Myeloma in World Trade Center Responders: A Case Series. *J Occup Environ Med* 2009; 51(8):896–902.
- [154] Miller A. World Trade Center Multiple Myeloma: Police Responders Only? *J Occup Environ Med* 2009; 51(12):1357.
- [155] International Agency for Research in Cancer. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1993; 57:43–118.

- [156] Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2009; 38(6):1512–31.
- [157] Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2018; 8(12):1065–66.
- [158] Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses* 2018; 77(3):430–36.
- [159] Talibov M, Pukkala E, Martinsen JI, et al. Night-shift work and hematological cancers: a population based case–control study in three Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 2018; 44(3):258-264
- [160] Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(11):1606–15.
- [161] Ferlin M, Noraz N, Hertogh C, et al. Insulin-like growth factor induces the survival and proliferation of myeloma cells through an interleukin-6-independent transduction pathway. *Br J Haematol* 2000; 111(2):626–34.
- [162] Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma. *Cancer* 2003; 97(10):2440–52.
- [163] Dalamaga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, et al. Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case–control study. *Cancer Causes Control* 2009; 20(2):193–99.
- [164] Chang S-H, Luo S, Thomas TS, et al. Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2016; 109(5):264–264.
- [165] Wang B, Derman BA, Langerman S, et al. Body mass index and overall survival in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2022; 40(16_suppl):e20007–e20007.
- [166] Jurczyszyn A, Czepiel J, Gdula-Argasińska J, et al. Erythrocyte membrane fatty acids in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2017; 38(10):1260–65.
- [167] Jurczyszyn A, Czepiel J, Gdula-Argasińska J, et al. Plasma fatty acid profile in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2015; 39(4):400–05.
- [168] Greene ER, Huang S, Serhan CN, et al. Regulation of Inflammation in Cancer by Eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011; 96(0):27–36.
- [169] Kröger J, Zietemann V, Enzenbach C, et al. Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1):127–42.

- [170] Patel PS, Sharp SJ, Jansen E, et al. Fatty acids measured in plasma and erythrocyte-membrane phospholipids and derived by food-frequency questionnaire and the risk of new-onset type 2 diabetes: a pilot study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)–Norfolk c. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5):1214–22.
- [171] Lands B. Consequences of Essential Fatty Acids. *Nutrients* 2012; 4(9):1338–57.
- [172] Davidson J, Rotondo D, Rizzo MT, et al. Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *Br J Pharmacol* 2012; 166(4):1193–210.
- [173] Fritschi L, Ambrosini GL, Kliewer E V, et al. Dietary Fish Intake and Risk of Leukaemia, Multiple Myeloma, and Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4):532–37.
- [174] Brown LM, Gridley G, Pottern LM, et al. Diet and nutrition as risk factors for multiple myeloma among blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control* 2001; 12(2):117–25.
- [175] Sergentanis TN, Psaltopoulou T, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Consumption of fruits, vegetables, and risk of hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(2):434–47.
- [176] Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis I-G, et al. Meat, fish, dairy products and risk of hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(8):1978–90.
- [177] Caini S, Masala G, Gnagnarella P, et al. Food of animal origin and risk of non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma: A review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100:16–24.
- [178] Heinen MM, Verhage BAJ, Schouten LJ, et al. Alcohol consumption and risk of lymphoid and myeloid neoplasms: Results of the Netherlands cohort study. *Int J Cancer* 2013; 133(7):1701–12.
- [179] Andreotti G, Birmann B, Roos AJ De, et al. A Pooled Analysis of Alcohol Consumption and Risk of Multiple Myeloma in the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(9):1620–27.
- [180] Rota M, Porta L, Pelucchi C, et al. Alcohol drinking and multiple myeloma risk – a systematic review and meta-analysis of the dose–risk relationship. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23(2):113–21.
- [181] Díaz LE, Montero A, González-Gross M, et al. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(Suppl 3):S50–53.

- [182] Boissy P, Andersen TL, Abdallah BM, et al. Resveratrol Inhibits Myeloma Cell Growth, Prevents Osteoclast Formation, and Promotes Osteoblast Differentiation. *Cancer Res* 2005; 65(21):9943–52.
- [183] Psaltopoulou T, Sargentanis TN, Kanellias N, et al. Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies. *Int J Cancer* 2013; 132(10):2413–31.
- [184] Pyatt D, Natelson E, Golden R. Is inhalation exposure to formaldehyde a biologically plausible cause of lymphohematopoietic malignancies? *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51(1):119–33.
- [185] Jochem C, Leitzmann MF, Keimling M, et al. Physical Activity in Relation to Risk of Hematologic Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(5):833–46.
- [186] Psaltopoulou T, Sargentanis TN, Ntanas-Stathopoulos I, et al. Anthropometric characteristics, physical activity and risk of hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2019; 145(2):347–59.
- [187] Seidler A, Becker N, Nieters A, et al. Asbestos exposure and malignant lymphoma: a multicenter case–control study in Germany and Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83(5):563–70.
- [188] Lee WJ, Baris D, Järholm B, et al. Multiple myeloma and diesel and other occupational exposures in swedish construction workers. *Int J Cancer* 2003; 107(1):134–38.
- [189] Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, et al. Occupational Exposure to Diesel Engine Emissions and Risk of Cancer in Swedish Men and Women. *Cancer Causes Control* 2001; 12(4):365–74.
- [190] Wong O. Is there a causal relationship between exposure to diesel exhaust and multiple myeloma? *Toxicol Rev* 2003; 22(2):91–102.
- [191] Hansen ES. A follow-up study on the mortality of truck drivers. *Am J Ind Med* 1993; 23(5):811–21.
- [192] Linet M, Freedman D, Mohan A, et al. Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med* 2005; 62(12):861–67.
- [193] Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, et al. Cancer incidence in the U.S. radiologic technologists health study, 1983–1998. *Cancer* 2003; 97(12):3080–89.
- [194] Zielinski JM, Garner MJ, Krewski D, et al. Decreases in occupational exposure to ionizing radiation among Canadian dental workers. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(1):29–33.
- [195] Neriishi K, Nakashima E, Suzuki G. Monoclonal gammopathy of undetermined

- significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 121(3):405–10.
- [196] Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, et al. Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup Environ Med* 2002; 59(7):481–86.
- [197] Tynes T, Haldorsen T. Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and hematological cancers in Norway. *Cancer Causes Control* 2003; 14(8):715–20.
- [198] Boffetta P, Hel O van der, Krickler A, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma—a multicentre European case–control study. *Int J Epidemiol* 2008; 37(5):1080–94.
- [199] Chang ET, Canchola AJ, Cockburn M, et al. Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study. *Blood* 2011; 118(6):1591–99.
- [200] Norval M, McLoone P, Lesiak A, et al. The Effect of Chronic Ultraviolet Radiation on the Human Immune System. *Photochem Photobiol* 2008; 84(1):19–28.
- [201] Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, et al. Vitamin D status in Poland. *Pol Arch Intern Med* 2016; 126(7–8):530–39.
- [202] Kelly RS, Lundh T, Porta M, et al. Blood Erythrocyte Concentrations of Cadmium and Lead and the Risk of B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma and Multiple Myeloma: A Nested Case-Control Study. *PLoS One* 2013; 8(11):e81892.
- [203] Shen K, Xu G, Wu Q, et al. Risk of Multiple Myeloma in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *PLoS One* 2014; 9(3):e91461.
- [204] McShane CM, Murray LJ, Landgren O, et al. Prior Autoimmune Disease and Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(2):332–42.
- [205] Söderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, et al. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: A nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2017; 42(17):3028–33.
- [206] Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011; 118(24):6284–91.
- [207] Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999; 13(7):839–43.
- [208] Duberg A-S, Nordström M, Törner A, et al. Non-Hodgkin’s lymphoma and other

- nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 41(3):652–59.
- [209] Li Y, Li Y, Zhang L, et al. Hepatitis C virus infection and risk of multiple myeloma: Evidence from a meta-analysis based on 17 case-control studies. *J Viral Hepat* 2017; 24(12):1151–59.
- [210] Li Y, Bai O, Liu C, et al. Association between hepatitis B virus infection and risk of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2016; 46(3):307–14.
- [211] Dalia S, Dunker K, Sokol L, et al. Hepatitis B seropositivity and risk of developing multiple myeloma or Hodgkin lymphoma: A meta-analysis of observational studies. *Leuk Res* 2015; 39(12):1325–33.
- [212] Grufferman S, Cohen HJ, Delzell ES, et al. Familial Aggregation of Multiple Myeloma and Central Nervous System Diseases. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37(4):303–09.
- [213] Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, et al. Risk of Multiple Myeloma following Medication Use and Medical Conditions: A Case-Control Study in Connecticut Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12):2342–47.
- [214] Durie B, Mundy G. Statin use and the likelihood of bone disease in newly diagnosed myeloma. *ASH Annual Meeting Proceedings. Blood* 2002; 100:5097.
- [215] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446):1946–49.
- [216] Epstein MM, Divine G, Chao CR, et al. Statin use and risk of multiple myeloma: An analysis from the cancer research network. *Int J Cancer* 2017; 141(3):480–87.
- [217] Ponvilawan B, Charoenngam N, Rittiphairoj T, et al. Receipt of Statins Is Associated With Lower Risk of Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(7):e399–413.
- [218] Zhang P, Liu B. Statin use and the risk of multiple myeloma: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Ann Hematol* 2020; 99(8):1805–12.
- [219] Wang LH, Yang XY, Mihalic K, et al. Activation of estrogen receptor blocks interleukin-6-inducible cell growth of human multiple myeloma involving molecular cross-talk between estrogen receptor and STAT3 mediated by co-regulator PIAS3. *J Biol Chem* 2001; 276(34):31839–44.
- [220] Renoir J-M, Bouclier C, Seguin A, et al. Antioestrogen-mediated cell cycle arrest and apoptosis induction in breast cancer and multiple myeloma cells. *J Mol Endocrinol* 2008; 40(3):101–12.

- [221] Ozerova M, Nefedova Y. Estrogen promotes multiple myeloma through enhancing the immunosuppressive activity of MDSC. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(6):1557–62.
- [222] Cunha Júnior AD, Pericole FV, Carnevali JBC. Metformin and blood cancers. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73(suppl 1):e412s.
- [223] Zi F-M, He J-S, Li Y, et al. Metformin displays anti-myeloma activity and synergistic effect with dexamethasone in in vitro and in vivo xenograft models. *Cancer Lett* 2015; 356(2 Pt B):443–53.
- [224] Fais S, Marunaka Y. The Acidic Microenvironment: Is It a Phenotype of All Cancers? A Focus on Multiple Myeloma and Some Analogies with Diabetes Mellitus. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11).
- [225] Milito A De, Iessi E, Logozzi M, et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67(11):5408–17.
- [226] Canitano A, Iessi E, Spugnini EP, et al. Proton pump inhibitors induce a caspase-independent antitumor effect against human multiple myeloma. *Cancer Lett* 2016; 376(2):278–83.
- [227] Calcinotto A, Filipazzi P, Grioni M, et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. *Cancer Res* 2012; 72(11):2746–56.
- [228] Bellone M, Calcinotto A, Filipazzi P, et al. The acidity of the tumor microenvironment is a mechanism of immune escape that can be overcome by proton pump inhibitors. *Oncoimmunology* 2013; 2(1):e22058.
- [229] Cheng Y, Sun F, D'Souza A, et al. Autonomic nervous system control of multiple myeloma. *Blood Rev* 2021; 46:100741.
- [230] Hwa YL, Shi Q, Kumar SK, et al. Beta-blockers improve survival outcomes in patients with multiple myeloma: a retrospective evaluation. *Am J Hematol* 2017; 92(1):50–55.

Wykaz skrótów

- ACEi** (*ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny
- AIDS** (*ang. acquired immune deficiency syndrome*) – zespół nabytego niedoboru odporności
- ALL** (*ang. acute lymphoblastic leukemia*) – ostra białaczka limfoblastyczna
- alloHSCT** (*ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplant*) – allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych
- ALP** (*ang. alkaline phosphatase*) – fosfataza alkaliczna
- ALT** (*ang. alanine aminotransferase*) - aminotransferaza alaninowa
- ANN** – alergiczny nieżyt nosa
- AO** – astma oskrzelowa
- APC** (*ang. annual percentage change*) – roczna zmiana procentowa
- APTT** (*ang. activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
- ASCT** (*ang. autologous stem cell transplantation*) – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych
- ASH** (*ang. American Society of Hematology*)
- AST** (*ang. aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa
- AZS** – atopowe zapalenie skóry
- β2-M** (*ang. beta-2-microglobulin*) – beta-2-mikroglobulina
- BB** (*ang. beta blockers*) – beta-blokery
- BMI** (*ang. body mass index*) - wskaźnik masy ciała
- BMP** (*ang. bone morphogenetic protein*) – białko morfogenetyczne kości
- CA** (*ang. chromosomal abnormalities*) – aberracje chromosomowe
- CCB** (*ang. calcium channel blockers*) – blokery kanałów wapniowych
- CLL** (*ang. chronic lymphocytic leukemia*) – przewlekła białaczka limfocytowa
- CNV** (*ang. copy number variation*) – zmienność liczby kopii
- CRAB** – zestaw kryteriów diagnostycznych szpiczaka plazmocytoowego (C – *ang. calcium*, R – *ang. renal insufficiency*, A – *ang. anemia*, B – *ang. bone lesions*)
- CR** (*ang. complete response*) – odpowiedź całkowita
- CT** (*ang. computed tomography*) – tomografia komputerowa
- Dara-VRd** – schemat leczenia szpiczaka plazmocytoowego (daratumumab/ bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon)

DDT – dichlorodifenylotrichloroetan

DLBCL (*ang. diffuse large B-cell lymphoma*) – chłoniak rozlany z dużych komórek B

DSS (*ang. disease specific survival*) – przeżycie do zgonu wywołanego chorobą

ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*

eGFR (*ang. estimated glomerular filtration rate*) – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego

EM (*ang. early mortality*) – wczesn śmiertelność

EMM (*ang. early multiple myeloma*) – wczesny szpiczak plazmocytowy

EMN (*ang. European Myeloma Network*) – Europejska Sieć Szpiczakowa

EMP (*ang. extramedullary plasmacytoma*) – guz plazmocytowy pozaszpikowy

EPV (*ang. events per variable*)

FA (*ang. fatty acids*) – kwasy tłuszczowe

ggn – górna granica normy

GGTP (*ang. gamma-glutamyl transferase*) – gammaglutamylotranspeptydaza

GK – grupa kontrolna

GP – grupa przypadków

GWAS (*ang. genome-wide association studies*) – badanie asocjacyjne całego genomu

HBV (*ang. hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B

HCV (*ang. hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C

HDT (*ang. high dose therapy*) – wysokoodawkowa terapia

Hgb - hemoglobina

HIV (*ang. human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności

HL (*ang. Hodgkin lymphoma*) – chłoniak Hodgkina

HR (*ang. hazard ratio*) – hazard względny

HSV (*ang. Herpes simplex virus*) – wirus opryszczki zwykłej

IARC (*ang. International Agency for Research on Cancer*) – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem

IGF (*ang. insulin-like growth factor*) – insulinopodobny czynnik wzrostu

IGH (*ang. immunoglobulin heavy chain*) – łańcuch ciężki immunoglobuliny

IL-6 – interleukina-6

iIMAGE - skrótowa nazwa amerykańskiego badania naukowego dotyczącego oceny wpływu czynników biologicznych, chemicznych, fizycznych, społecznych i genetycznych na

rozwój szpiczaka (*ang. Molecular And Genetic Epidemiology*)

IMWG (*ang. International Myeloma Working Group*) – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Plazmocytoowego

INR (*ang. international normalized ratio*) – międzynarodowy wskaźnik czasu protrombinowego

LDH (*ang. lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

MCV (*ang. mean corpuscular volume*) – średnia objętość erytrocytu

MCTD (*ang. mixed connective tissue disease*) – mieszana choroba tkanki łącznej

MDSC (*ang. myeloid derived suppressor cells*) – mieloidalne komórki supresorowe

MGUS (*ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance*) – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu

MM (*ang. multiple myeloma*) – szpiczak plazmocytowy

MP – schemat leczenia szpiczaka plazmocytoowego (melfalan/ prednizon)

MPT – schemat leczenia szpiczaka plazmocytoowego (melfalan/ prednizon/ talidomid)

MRD (*ang. minimal residual disease*) – minimalna choroba resztkowa

MRI (*ang. magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny

MUFA (*ang. monounsaturated fatty acids*) – jednonienasycone kwasy tłuszczowe

NCI (*ang. National Cancer Institute*) – Narodowy Instytut Nowotworów

NDMM (*ang. newly diagnosed multiple myeloma*) – nowo zdiagnozowany szpiczak plazmocytowy

NGF (*ang. next generation flow*) – wieloparametryczna cytometria następnej generacji

NGS (*ang. next generation sequencing*) – sekwencjonowanie następnej generacji

NHL (*ang. non-Hodgkin lymphoma*) – chłoniak nie-Hodgkina

NSMM (*ang. non-secretory multiple myeloma*) – szpiczak plazmocytowy niewydzielający

OR (*ang. odds ratio*) – iloraz szans

OS (*ang. overall survival*) – czas przeżycia całkowitego

PET-CT (*ang. positron emission tomography with computed tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową

PFS (*ang. progression-free survival*) – czas przeżycia wolnego od progresji

PPI (*ang. proton pump inhibitors*) – inhibitory pompy protonowej

PUFA (*ang. polyunsaturated fatty acids*) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

RR (*ang. relative risk*) – ryzyko względne

RRMM (*ang. relapsed/ refractory multiple myeloma*) – nawrotowy/ oporny na leczenie

szpiczak plazmocytowy

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

SD (*ang. standard deviation*) – odchylenie standardowe

SEER (*ang. Surveillance Epidemiology and End Result Registry*)

SFA (*ang. saturated fatty acids*) – nasycone kwasy tłuszczowe

SIR (*ang. standarized incidence ratio*) – standaryzowany współczynnik częstości występowania

SLE (*ang. systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy

SLiM – rozszerzenie zestawu kryteriów diagnostycznych szpiczaka plazmocyтового CRAB (S – *ang. sixty*, Li – *ang. light chains*, M – *ang. magnetic resonance*)

SM (*ang. sclerosis multiplex*) – stwardnienie rozsiane

SMM (*ang. smoldering multiple myeloma*) – szpiczak tłący się

SRR (*ang. summary relative risk*) – sumaryczne ryzyko względne

SWOG (*ang. Southwest Oncology Group*)

TIE (*ang. transplant-ineligible*) – niezakwalifikowany do przeszczepu komórek macierzystych

VMP – schemat leczenia szpiczaka plazmocyowego (bortezomib/ melfalan/ prednizon)

VMPT – schemat leczenia szpiczaka plazmocyowego (bortezomib/ melfalan/ prednizon/ talidomid)

VRd – schemat leczenia szpiczaka plazmocyowego (bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon)

VTP – schemat leczenia szpiczaka plazmocyowego (bortezomib/ talidomid/ prednizon)

VZV (*ang. Varicella zoster virus*) – wirus ospy wietrznej i półpaśca

WBLDCT (*ang. whole-body low-dose computed tomography*) – niskodawkowa tomografia komputerowa całego ciała

WBMRI (*ang. whole-body magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny całego ciała

WTC (*ang. World Trade Center*)

WGS (*ang. whole genome sequencing*) – sekwencjonowanie całego genomu

ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Wykaz rycin

Rysunek 1 Wskaźnik zachorowalności na szpiczaka plazmocytozowego na 100 000 osób według rasy i płci.....	15
Rysunek 2 Wskaźnik śmiertelności chorych na szpiczaka plazmocytozowego na 100 000 osób według rasy i płci.....	17
Rysunek 3 Schemat planu badań.....	32
Rysunek 4 Szansa wystąpienia szpiczaka plazmocytozowego w zależności od wieku.....	59
Rysunek 5 Wpływ wieku na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy..	79
Rysunek 6 Wpływ płci na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.....	80
Rysunek 7 Wpływ miejsca zamieszkania na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.....	80
Rysunek 8 Wpływ stopnia wykształcenia na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.....	81
Rysunek 9 Wpływ statusu zawodowego na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.....	81
Rysunek 10 Wpływ rodzaju wykonywanej pracy na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.....	81
Rysunek 11 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie hemoglobiny w momencie diagnozy szpiczaka.....	83
Rysunek 12 Wpływ stopnia wykształcenia na wartość MCV w momencie diagnozy szpiczaka.....	84
Rysunek 13 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie kreatyniny w momencie diagnozy szpiczaka.....	84
Rysunek 14 Wpływ stopnia wykształcenia na eGFR w momencie diagnozy szpiczaka.....	84
Rysunek 15 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie mocznika w momencie diagnozy szpiczaka.....	85
Rysunek 16 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie kwasu moczowego w momencie diagnozy szpiczaka.....	85
Rysunek 17 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie wapnia całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.....	85

Rysunek 18 Wpływ stopnia wykształcenia na aktywność fosfatazy alkalicznej w momencie diagnozy szpiczaka.....	86
Rysunek 19 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie β 2-2-mikroglobuliny w momencie diagnozy szpiczaka.....	86
Rysunek 20 Wpływ stopnia wykształcenia na aktywność dehydrogenazy mleczanowej w momencie diagnozy szpiczaka.....	86
Rysunek 21 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie białka całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.....	87
Rysunek 22 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie albumin w momencie diagnozy szpiczaka.....	87
Rysunek 23 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie łańcuchów lekkich kappa w momencie diagnozy szpiczaka.....	87
Rysunek 24 Wpływ stopnia wykształcenia na stężenie łańcuchów lekkich lambda w momencie diagnozy szpiczaka.....	88
Rysunek 25 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie hemoglobiny w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 26 Wpływ aktywności fizycznej na wartość MCV w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 27 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie kreatyniny w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 28 Wpływ aktywności fizycznej na eGFR w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 29 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie kwasu moczowego w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 30 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie mocznika w momencie diagnozy szpiczaka.....	90
Rysunek 31 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie wapnia całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.....	91
Rysunek 32 Wpływ aktywności fizycznej na aktywność fosfatazy alkalicznej w momencie diagnozy szpiczaka.....	91
Rysunek 33 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie β 2-2-mikroglobuliny w momencie diagnozy szpiczaka.....	91
Rysunek 34 Wpływ aktywności fizycznej na aktywność dehydrogenazy mleczanowej w momencie diagnozy szpiczaka.....	91

Rysunek 35 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie białka całkowitego w momencie diagnozy szpiczaka.....	91
Rysunek 36 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie albumin w momencie diagnozy szpiczaka.....	91
Rysunek 37 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie łańcuchów lekkich kappa w momencie diagnozy szpiczaka.....	92
Rysunek 38 Wpływ aktywności fizycznej na stężenie łańcuchów lekkich lambda w momencie diagnozy szpiczaka.....	92

Wykaz tabel

Tabela 1 Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym.	7
Tabela 2 Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyтового (R-ISS).....	8
Tabela 3 Czynniki prognostyczne uwzględnione w klasyfikacji R2-ISS wraz z przypisanymi rangami.....	9
Tabela 4 Druga zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (R2-ISS) wraz z przypisanymi wartościami punktowymi i czasami PFS oraz OS dla każdej z grup ryzyka.....	9
Tabela 5 Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS), szpiczaka tłącego się (SMM) i szpiczaka plazmocyowego (MM).....	10
Tabela 6 Roczne zmiany procentowe (APC) w zapadalności na szpiczaka, z uwzględnieniem przedziałów wiekowych, w latach 1975-2015.	13
Tabela 7 Częstość występowania nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na szpiczaka plazmocyowego, z uwzględnieniem płci.....	14
Tabela 8 Czas realizacji poszczególnych etapów badania.....	39
Tabela 9 Grupa przypadków. Podstawowe dane socjodemograficzne.	41
Tabela 10 Grupa przypadków. Struktura wykształcenia i aktywności zawodowej.....	42
Tabela 11 Grupa przypadków. Grupy zawodowe, uporządkowane według liczebności.	43
Tabela 12 Grupa przypadków. Cechy związane ze stylem życia.	44
Tabela 13 Grupa przypadków. Ekspozycja na wyszczególnione czynniki środowiskowe, według częstości występowania.	45
Tabela 14 Grupa przypadków. Choroby autoimmunologiczne rozpoznane dotychczas u pacjenta.	46
Tabela 15 Grupa przypadków. Choroby alergiczne rozpoznane dotychczas u pacjenta.	46
Tabela 16 Grupa przypadków, Choroby zakaźne rozpoznane dotychczas u pacjenta.	46
Tabela 17 Grupa przypadków. Choroby nowotworowe rozpoznane dotychczas u pacjenta.	47
Tabela 18 Grupa przypadków. Choroby autoimmunologiczne występujące w rodzinie.....	48
Tabela 19 Grupa przypadków. Choroby nowotworowe występujące w rodzinie.	49
Tabela 20 Grupa przypadków. Dotychczasowe leczenie – wybrane rodzaje terapii.....	50
Tabela 21 Grupa przypadków. Leczenie przewlekłe, aktualnie stosowane grupy leków.	51

Tabela 22 Grupa przypadków. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.	52
Tabela 23 Grupa przypadków. Zestawienie badań laboratoryjnych uwzględnionych w akronimie diagnostycznym CRAB SLiM.	53
Tabela 24 Grupa przypadków. Zestawienie badań laboratoryjnych uwzględnionych w akronimie diagnostycznym CRAB SLiM, z punktami odcięcia określonymi poprzez definicje hiperkalcemii, niedokrwistości, przewlekłej choroby nerek.	54
Tabela 25 Grupa przypadków. Rozkład najważniejszych parametrów uwzględnianych w klasyfikacji R-ISS.	54
Tabela 26 Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem wyników badań laboratoryjnych.	54
Tabela 27 Grupa przypadków. Aberracje wysokiego ryzyka stwierdzone w badaniu cytogenetycznym.	55
Tabela 28 Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby.	55
Tabela 29 Grupa przypadków. Zestawienie badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.	56
Tabela 30 Grupa przypadków. Wyniki badań radiologicznych wykonanych w toku diagnostyki szpiczaka plazmocytoowego.	57
Tabela 31 Grupa przypadków. Objawy zgłaszane w momencie diagnozy szpiczaka, według częstości występowania.	58
Tabela 32 Zależność między poszczególnymi parametrami socjodemograficznymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	60
Tabela 33 Zależność między poszczególnymi zmiennymi z zakresu charakterystyki zawodowej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	61
Tabela 34 Zależność między przynależnością do danej grupy zawodowej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	62
Tabela 35 Zależność między cechami stylu życia a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	62
Tabela 36 Zależność między liczbą podejmowanych aktywności fizycznej a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	63
Tabela 37 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	64

Tabela 38 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego, z uwzględnieniem czasu narażenia.	66
Tabela 39 Zależność między poszczególnymi czynnikami środowiskowymi a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego, z uwzględnieniem siły narażenia.	68
Tabela 40 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób autoimmunologicznych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	69
Tabela 41 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób alergicznych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	70
Tabela 42 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób zakaźnych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	70
Tabela 43 Zależność między współwystępowaniem wybranych chorób nowotworowych a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	71
Tabela 44 Zależność między występowaniem wybranych chorób autoimmunologicznych w rodzinie a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	72
Tabela 45 Zależność między występowaniem wybranych chorób nowotworowych w rodzinie a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	74
Tabela 46 Zależność między przebytym leczeniem i aktualnym leczeniem przewlekłym a rozwojem szpiczaka plazmocytoowego.	75
Tabela 47 Niezależne czynniki prognostyczne rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.	77
Tabela 48 Wpływ wieku w momencie diagnozy na detekcję zmian w badaniach radiologicznych kośćca.	78
Tabela 49 Wpływ wybranych czynników socjodemograficznych na detekcję zmian w badaniach radiologicznych kośćca.	79
Tabela 50 Wpływ wybranych czynników socjodemograficznych na liczbę objawów szpiczaka zgłaszanych w momencie diagnozy.	80
Tabela 51 Wpływ wieku na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych oznaczonych w momencie diagnozy szpiczaka.	82
Tabela 52 Wpływ stopnia wykształcenia na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy szpiczaka.	83
Tabela 53 Wpływ regularnej aktywności fizycznej w ciągu całego życia na wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w momencie diagnozy szpiczaka.	89

Tabela 54 Charakterystyka mieszkańców miast >50 tysięcy mieszkańców i mniejszych miejscowości pod względem aktywności zawodowej i fizycznej.....	93
--	----

Aneks

Kwestionariusz dla grupy przypadków

Kwestionariusz do Pracy Doktorskiej

1(7)

Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmacytowego i gammopatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu

Proszę uzupełnić dane na podstawie dokumentacji medycznej, wpisując w puste pola wartości liczbowe (zwracając uwagę na jednostki) lub zaznaczając odpowiednią kratkę.

Informacje o pacjencie					
Numer Kodowy		Płeć:		Kobieta	Mężczyzna
Waga (kg)	Wzrost (cm)	Rok urodzenia			
Rozpoznanie		Data diagnozy			
MM objawowy/ opóźnienie w rozpoznaniu [miesiące]:					
MM odosobniony		MM bezobjawowy		MGUS	
Karta badań diagnostycznych					
grupa krwi			Immunofiksacja		
Hgb		[g/dL]	białko monoklonalne	ujemny (-)	dodatni (+)
MCV		[fL]	typ białka monoklonalnego		
żelazo		[umol/L]	Elektroforeza białek surowicy		
ferrytyna		[ug/L]	albumina		%
wit. B12		[pg/ml]	α-1 globuliny		%
Ca całkowity		[mmol/L]	α-2 globuliny		%
Ca zjonizowany		[mmol/L]	β-globuliny		%
kreatynina		[umol/L]	γ-globuliny		%
eGFR MDRD		[mL/min/1,72m ²]	albuminy		[g/L]
mocznik		[mmol/L]	α-1 globuliny		[g/L]
kwas moczowy		[umol/L]	α-2 globuliny		[g/L]
fosfor		[mmol/L]	β-globuliny		[g/L]
CRP		[mg/L]	γ-globuliny		[g/L]
LDH		[U/L]	A/G		-
β2mikro		[mg/L]	Łańcuchy lekkie w moczu		
białko całkowite		[g/L]	κ		[mg/L]
albumina		[g/L]	λ		[mg/L]
ALT		[U/L]	białko monoklonalne	ujemny (-)	dodatni (+)
AST		[U/L]	Cytogenetyka (wybierz ND, jeśli nie badano)		
GGTP		[U/L]	t(14;16)	NIE	TAK ND
bilirubina całkowita		[umol/L]	t(4;14)	NIE	TAK ND
ALP		[U/L]	del(17p)	NIE	TAK ND
APTT		[sek]	t(11;14)	NIE	TAK ND
INR			Inne:		
fibrynogen		[g/L]			
Łańcuchy lekkie			Immunohistochemia (wybierz ND, jeśli nie badano)		
κ		[mg/L]	CD20	NIE	TAK ND
λ		[mg/L]	CD38	NIE	TAK ND
κ/λ			CD138	NIE	TAK ND
IgA		[g/L]	cyclin D1	NIE	TAK ND
IgM		[g/L]	Inne:		
IgG		[g/L]			

Badania obrazowe						
Rodzaj badania	Badanie obecne?	Zmiany osteolityczne obecne?	Łączna liczba ognisk osteolitycznych	Złamania patologiczne obecne?	Zmiany pozakostne obecne?	Lokalizacja zmian pozakostnych
RTG	NIE TAK	NIE TAK		NIE TAK	-	-
WBLDCT	NIE TAK	NIE TAK		NIE TAK	NIE TAK	
PET/CT	NIE TAK	NIE TAK		NIE TAK	NIE TAK	
Rodzaj badania	Badanie obecne?	Rozmyte zajęcie szpiku?	Ucisk rdzenia kręgowego/ korzeni nerwowych?		Zmiany pozakostne?	Lokalizacja zmian pozakostnych
MR	NIE TAK	NIE TAK	NIE TAK		NIE TAK	

Proszę sprawdzić, czy uzupełniono wszystkie dane, zwłaszcza dane liczbowe pochodzące z badań laboratoryjnych, z uwzględnieniem jednostek miar.

Choroby współistniejące u chorego (Pacjent) lub obecne w wywiadzie rodzinnym (Rodzina)

	Choroba	Pacjent	Rodzina	Stopień pokrewieństwa
Choroby autoimmunologiczne	anemia złośliwa			
	niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna			
	zesztywniające zapalenie stawów			
	reumatoidalne zapalenie stawów			
	cykrzyca typu 1			
	choroba Hashimoto			
	choroba Gravesa-Basedowa			
	polimialgia reumatyczna			
	toczeń rumieniowaty układowy			
	polymyositis			
	dermatomyositis			
	zespół Sjogrena			
	sclerodermia			
	mieszana choroba tkanki łącznej			
	zapalenie naczyń			
	stwardnienie rozsiane			
	inne choroby autoimmunologiczne (<i>podać jakie</i>)			
Nowotwory złośliwe	rak jelita grubego			
	rak płuca			
	rak piersi			
	rak prostaty			
	rak szyjki macicy			
	rak trzonu macicy			
	inne nowotwory złośliwe (<i>podać jakie</i>)			
Inne	choroba Alzheimera			
Alergie	alergiczny nieżyt nosa		nie dotyczy	
	alergia pokarmowa			
	atopowe zapalenie skóry			
	astma			
	alergia na leki (<i>podać jakie</i>)			
	inne alergie (<i>podać jakie</i>)			
Choroby infekcyjne	infekcja HBV			
	infekcja HCV			
	infekcja HIV			
	infekcja HSV			
	infekcja VZV			
	gruźlica			
	inne choroby infekcyjne (<i>podać jakie</i>)			

Choroby przebyte przez chorego (Pacjent) lub obecne w wywiadzie rodzinnym (Rodzina)

	Choroba	Pacjent	Rodzina	Stopień pokrewieństwa
Choroby hematologiczne	HL			
	NHL			
	ALL			
	CLL			
	Inne choroby hematologiczne (<i>podać jakie</i>)			
Nowotwory złośliwe	rak jelita grubego		nie dotyczy	
	rak płuca			
	rak piersi			
	rak prostaty			
	rak szyjki macicy			
	rak trzonu macicy			
	inne nowotwory złośliwe (<i>podać jakie</i>)			
Choroby infekcyjne	infekcja HBV			
	infekcja HCV			
	gruźlica			
	inne choroby infekcyjne (<i>podać jakie</i>)			

Leki stosowane przez Pacjenta

Rodzaj leczenia	Nie	Tak	Data rozpoczęcia	Dodatkowe informacje
Sterydoterapia (w ciągu ostatnich 5 lat, przez min. 1 miesiąc)				Czas trwania (miesiące):
Radioterapia przebyta				Liczba naświetlań: Naświetlana okolica:
Chemioterapia przebyta				Czas trwania (miesiące): Stosowane leki:
Leki biologiczne, przebyte leczenie				Czas trwania (miesiące): Stosowane leki:
Inne leki przyjmowane przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy				Nazwy leków:

Odpowiedzi proszę udzielać, zaznaczając odpowiednie pole lub podając konkretne informacje. Proszę o odpowiedź na każde pytanie. Pozostawienie pytania bez odpowiedzi obniża wartość badania.

Miejsce zamieszkania		
wieś	miasto do 25 tys. mieszk.	miasto 25-50 tys. mieszk.
miasto > 50 tys. mieszk.		
Wykształcenie		
podstawowe	zawodowe	średnie
wyższe		
Aktualny status zawodowy		
aktywna/-y zawodowo	bezrobotna/-y	renta
emerytura		
Zawód aktualnie wykonywany		
Zawód lub zawody wykonywany/-e w przeszłości (przez co najmniej rok)		
Proszę wskazać, jaki rodzaj pracy dominował w Pana/Pani życiu.		
praca fizyczna	praca umysłowa	oba rodzaje pracy po równo
Czy Pan/Pani pali lub palił/-a w przeszłości papierosy minimum 1 rok?		
NIE, nigdy nie paliłem/-am	TAK, palę papierosy	Paliłem/-am dawniej przez rok lub dłużej, ale teraz nie palę
Czy Pan/Pani spożywa lub spożywał/-a alkohol regularnie minimum 1 rok?		
NIE	TAK	
Czy w ciągu ostatnich 5 lat był/-a Pan/Pani narażony/-a na silny stres?		
NIE	TAK	
Czy uprawia lub uprawiał/-a Pan/Pani przez okres co najmniej 6 miesięcy jakiś rodzaj aktywności fizycznej amatorsko lub profesjonalnie?		
NIE	TAK, wciąż uprawiam	TAK, uprawiałem/-am w przeszłości
Proszę podać, ile razy w tygodniu i jak długo uprawiał/-a lub wciąż uprawia Pan/Pani różnego rodzaju aktywność fizyczną/ sport. (proszę wypełnić, jeśli w poprzednim pytaniu udzielono odpowiedzi TAK)		
Rodzaj aktywności fizycznej/ rodzaj sportu (np. rower, pływanie, nordic walking)	Ile razy w tygodniu?	Ile minut jednorazowo (przeciętnie)?

Poniższa tabela dotyczy czynników, na jakie mógł/mogła być Pan/Pani narażony/-a w życiu codziennym lub w pracy. Jeżeli uważa Pan/Pani, że nigdy nie był/-a narażony/-a na dany czynnik, proszę zaznaczyć NIE. W przypadku wystąpienia takiego narażenia prosimy zaznaczyć TAK i określić stopień narażenia jako:

Małe – jeżeli było nieodczuwalne i nie powodowało złego samopoczucia

Średnie – jeżeli było odczuwalne lub dokuczliwe i czasami powodowało złe samopoczucie lub krótkotrwałą niedyspozycję lub chorobę

Duże – jeżeli narażenie spowodowało uraz/ zatrucie/ oparzenie lub chorobę, która wymagała leczenia i/lub przebywania na zwolnieniu lekarskim

Trudno ocenić – jeżeli ma Pan/Pani świadomość występowania narażenia, ale trudno jest ocenić jego stopień

Proszę również określić, czy narażenie ma miejsce aktualnie, czy miało w przeszłości.

Czy kiedykolwiek w swojej pracy był Pan/Pani narażony/-a na:	NIE	TAK, i narażenie to było:				Kiedy miało to miejsce?	
		małe	średnie	duże	trudno ocenić	aktualnie	w przeszłości
Wdychanie par gazów lub spalin							
Wdychanie par rozpuszczalników organicznych lub farb i lakierów							
Wdychanie lub kontakt ze środkami stosowanymi w rolnictwie do oprysku roślin							
Wdychanie pyłów metalowych (praca przy obróbce metali)							
Wdychanie pyłu węglowego							
Kontakt z chemikaliami (przemysł chemiczny i środki czystości)							
Kontakt z asfaltem lub smołą (prace budowlano - remontowe)							
Kontakt z azbestem							
Kontakt z farbami, szamponami i odżywkami							
Narażenie na promieniowanie jonizujące (np. rentgenowskie)							
Narażenie na promieniowanie magnetyczne							
Narażenie na promieniowanie słoneczne / lamp UV (np. solarium)							
Narażenie na inny czynnik niewymieniony powyżej (proszę napisać jaki)							

Proszę wskazać objawy występujące u Pana/ Pani obecnie poprzez zaznaczenie odpowiedniego kwadratu.

Objawy	
ogólne osłabienie	
spadek tolerancji wysiłku fizycznego	
ból kostny	
utrata apetytu	
zaparcia	
nudności/wymioty	
nietrzymanie stolca	
nietrzymanie moczu	
kołatania serca	
senność	
zawroty głowy	
zaburzenia koncentracji i uwagi	
zaburzenia czucia	
nawracające infekcje	
krwawienie z nosa	
krwawienie z dziąseł	
inne objawy (<i>podać jakie</i>)	

Proszę sprawdzić, czy udzielono odpowiedzi na wszystkie pytania zawarte w kwestionariuszu. Serdecznie dziękuję za szczere odpowiedzi i poświęcony czas.

Kwestionariusz dla grupy kontrolnej

Kwestionariusz do Pracy Doktorskiej

1(5)

Epidemiologia i etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego i gammopatii monoklonalnej o niezdefiniowanym znaczeniu

Proszę uzupełnić dane na podstawie dokumentacji medycznej, wpisując w puste pola wartości liczbowe (zwracając uwagę na jednostki) lub zaznaczając odpowiednią kratkę.

Informacje o respondencie		
Numer Kodowy	Płeć:	Kobieta Mężczyzna
Waga (kg)	Wzrost (cm)	Rok urodzenia

Leki stosowane przez respondenta

Rodzaj leczenia	Nie	Tak	Data rozpoczęcia	Dodatkowe informacje
Sterydoterapia (w ciągu ostatnich 5 lat, przez min. 1 miesiąc)				Czas trwania (miesiące):
Radioterapia przebyta				Liczba naświetlań: Naświetlana okolica:
Chemioterapia przebyta				Czas trwania (miesiące): Stosowane leki:
Leki biologiczne, przebyte leczenie				Czas trwania (miesiące): Stosowane leki:
Inne leki przyjmowane przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy				Nazwy leków:

Choroby występujące u respondenta (Respondent) lub obecne w wywiadzie rodzinnym (Rodzina)

	Choroba	Respondent	Rodzina	Stopień pokrewieństwa
Choroby autoimmunologiczne	anemia złośliwa			
	niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna			
	zesztywniające zapalenie stawów			
	reumatoidalne zapalenie stawów			
	cykrzyca typu 1			
	choroba Hashimoto			
	choroba Gravesa-Basedowa			
	polimialgia reumatyczna			
	toczeń rumieniowaty układowy			
	polymyositis			
	dermatomyositis			
	zespół Sjogrena			
	sclerodermia			
	mieszana choroba tkanki łącznej			
	zapalenie naczyń			
	stwardnienie rozsiane			
	inne choroby autoimmunologiczne (podać jakie)			
Nowotwory złośliwe	rak jelita grubego			
	rak płuca			
	rak piersi			
	rak prostaty			
	rak szyjki macicy			
	rak trzonu macicy			
	inne nowotwory złośliwe (podać jakie)			
Inne	choroba Alzheimera			
Alergie	alergiczny nieżyt nosa		nie dotyczy	
	alergia pokarmowa			
	atopowe zapalenie skóry			
	astma			
	alergia na leki (podać jakie)			
	inne alergie (podać jakie)			
Choroby infekcyjne	infekcja HBV			
	infekcja HCV			
	infekcja HIV			
	infekcja HSV			
	infekcja VZV			
	gruźlica			
	inne choroby infekcyjne (podać jakie)			

Choroby przebyte przez respondenta (Respondent) lub obecne w wywiadzie rodzinnym (Rodzina)

	Choroba	Respondent	Rodzina	Stopień pokrewieństwa
Choroby hematologiczne	HL			
	NHL			
	ALL			
	CLL			
	Inne choroby hematologiczne (<i>podać jakie</i>)			
Nowotwory złośliwe	rak jelita grubego		nie dotyczy	
	rak płuca			
	rak piersi			
	rak prostaty			
	rak szyjki macicy			
	rak trzonu macicy			
	inne nowotwory złośliwe (<i>podać jakie</i>)			
Choroby infekcyjne	infekcja HBV			
	infekcja HCV			
	gruźlica			
	inne choroby infekcyjne (<i>podać jakie</i>)			

Odpowiedzi proszę udzielać, zaznaczając odpowiednie pole lub podając konkretne informacje. Proszę o odpowiedź na każde pytanie. Pozostawienie pytania bez odpowiedzi obniża wartość badania.

Miejsce zamieszkania		
wieś	miasto do 25 tys. mieszk.	miasto 25-50 tys. mieszk.
miasto > 50 tys. mieszk.		
Wykształcenie		
podstawowe	zawodowe	średnie
wyższe		
Aktualny status zawodowy		
aktywna/-y zawodowo	bezrobotna/-y	renta
emerytura		
Zawód aktualnie wykonywany		
Zawód lub zawody wykonywany/-e w przeszłości (przez co najmniej rok)		
Proszę wskazać, jaki rodzaj pracy dominował w Pana/Pani życiu.		
praca fizyczna	praca umysłowa	oba rodzaje pracy po równo
Czy Pan/Pani pali lub palił/-a w przeszłości papierosy minimum 1 rok?		
NIE, nigdy nie paliłem/-am	TAK, palę papierosy	Paliłem/-am dawniej przez rok lub dłużej, ale teraz nie palę
Czy Pan/Pani spożywa lub spożywał/-a alkohol regularnie minimum 1 rok?		
NIE	TAK	
Czy w ciągu ostatnich 5 lat był/-a Pan/Pani narażony/-a na silny stres?		
NIE	TAK	
Czy uprawia lub uprawiał/-a Pan/Pani przez okres co najmniej 6 miesięcy jakiś rodzaj aktywności fizycznej amatorsko lub profesjonalnie?		
NIE	TAK, wciąż uprawiam	TAK, uprawiałem/-am w przeszłości
Proszę podać, ile razy w tygodniu i jak długo uprawiał/-a lub wciąż uprawia Pan/Pani różnego rodzaju aktywność fizyczną/ sport. (proszę wypełnić, jeśli w poprzednim pytaniu udzielono odpowiedzi TAK)		
Rodzaj aktywności fizycznej/ rodzaj sportu (np. rower, pływanie, nordic walking)	Ile razy w tygodniu?	Ile minut jednorazowo (przeciętnie)?

Poniższa tabela dotyczy czynników, na jakie mógł/mogła być Pan/Pani narażony/-a w życiu codziennym lub w pracy. Jeżeli uważa Pan/Pani, że nigdy nie był/-a narażony/-a na dany czynnik, proszę zaznaczyć NIE. W przypadku wystąpienia takiego narażenia prosimy zaznaczyć TAK i określić stopień narażenia jako:

Małe – jeżeli było nieodczuwalne i nie powodowało złego samopoczucia

Średnie – jeżeli było odczuwalne lub dokuczliwe i czasami powodowało złe samopoczucie lub krótkotrwałą niedyspozycję lub chorobę

Duże – jeżeli narażenie spowodowało uraz/ zatrucie/ oparzenie lub chorobę, która wymagała leczenia i/lub przebywania na zwolnieniu lekarskim

Trudno ocenić – jeżeli ma Pan/Pani świadomość występowania narażenia, ale trudno jest ocenić jego stopień

Proszę również określić, czy narażenie ma miejsce aktualnie, czy miało w przeszłości.

Czy kiedykolwiek w swojej pracy był Pan/ Pani narażony/-a na:	NIE	TAK, i narażenie to było:				Kiedy miało to miejsce?	
		małe	średnie	duże	trudno ocenić	aktualnie	w przeszłości
Wdychanie par gazów lub spalin							
Wdychanie par rozpuszczalników organicznych lub farb i lakierów							
Wdychanie lub kontakt ze środkami stosowanymi w rolnictwie do oprysku roślin							
Wdychanie pyłów metalowych (praca przy obróbce metali)							
Wdychanie pyłu węglowego							
Kontakt z chemikaliami (przemysł chemiczny i środki czystości)							
Kontakt z asfaltem lub smołą (prace budowlano - remontowe)							
Kontakt z azbestem							
Kontakt z farbami, szamponami i odżywkami							
Narażenie na promieniowanie jonizujące (np. rentgenowskie)							
Narażenie na promieniowanie magnetyczne							
Narażenie na promieniowanie słoneczne / lamp UV (np. solarium)							
Narażenie na inny czynnik niewymieniony powyżej (proszę napisać jaki)							

Streszczenie

Wstęp: Szpiczak plazmocytowy (MM, ang. *multiple myeloma*) to złośliwy nowotwór wywodzący się z limfocytów B, charakteryzujący się produkcją białka monoklonalnego z towarzyszącym uszkodzeniem narządowym. Potwierdzonymi czynnikami ryzyka są: starszy wiek z medianą wieku w momencie diagnozy 69 lat, płeć męska, pochodzenie afroamerykańskie oraz szpiczak plazmocytowy w rodzinie w pierwszym stopniu pokrewieństwa.

Celem pracy było poszukiwanie innych potencjalnych czynników prognostycznych mających wpływ na rozwój MM.

Materiał i metody: Badanie o typie kliniczno-kontrolnym przeprowadzono w 20 ośrodkach hematologicznych na terenie całej Polski oraz w 5 ośrodkach POZ z Krakowa i okolic. Kwestionariusz dotyczący ekspozycji na czynniki ryzyka (z uwzględnieniem danych socjodemograficznych, stylu życia, czynników środowiskowych, chorób współistniejących, dotychczasowego leczenia oraz wywiadu rodzinnego) wypełniany był przez pacjentów i lekarza.

Wyniki: Do badania włączono 274 chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem i 208 pacjentów w grupie kontrolnej. Negatywnymi czynnikami prognostycznym są starszy wiek ($OR=1,048$) i płeć męska ($OR=2,152$), natomiast pozytywne czynniki stanowią: mieszkanie w mieście >50 tysięcy mieszkańców ($OR=0,228$), a także regularne uprawianie sportu przez okres co najmniej 6 miesięcy ($OR=0,512$).

Wnioski: Patogeneza szpiczaka jest złożonym procesem, w którym istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, uwarunkowania socjodemograficzne, podłoże genetyczne, wywiad chorobowy. Kluczowe znaczenie ma styl życia, z aktywnością zawodową i aktywnością fizyczną.

Summary

Introduction: Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy, characterized by the production of a monoclonal protein accompanied by end-organ damage. Confirmed risk factors include: older age, male sex, African-American race, and family history of multiple myeloma in the first degree relative.

The aim of the study was to search for other potential prognostic factors of the development of MM.

Material and methods: A case-control study was conducted in 20 hematology centers all over Poland and in 5 outpatient clinics in Kraków and its vicinity. The questionnaire on exposure to potential risk factors (including sociodemographic data, lifestyle, environmental factors, comorbidities, previous treatment, and family history) was completed by both the patient and the physician.

Results: 274 patients with newly diagnosed multiple myeloma and 208 patients in the control group were enrolled in the study. Negative prognostic factors are older age (OR=1,048) and male sex (OR=2,152), while positive factors include: living in a city over 50,000 inhabitants (OR=0,228), as well as regular physical activity for a period of at least 6 months (OR=0,512).

Conclusions: The pathogenesis of multiple myeloma is complex, with the impact of environmental factors, sociodemographic conditions, genetic background and medical history. Lifestyle, with physical activity and professional activity, seems to play a key role.