



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

ROZPRAWA DOKTORSKA

lek.med.Marek Rodzaj

Ocena wpływu parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz stosowanej terapii indukującej na wyniki leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego hospitalizowanych w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 2006-2017.



Promotor: dr hab. med. Beata Piątkowska – Jakubas Prof. UJ

Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie



Składam serdeczne podziękowania:

Moim rodzicom

Mojemu rodzeństwu

Mojej żonie i córkom

...za inspiracje.

Spis treści

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:	5
1. WSTĘP.	6
1.1 Ogólna charakterystyka szpiczaka plazmocytoowego.	6
1.2 Epidemiologia.	6
1.3 Etiopatogeneza.	6
1.4 Zaburzenia cytoogenetyczno-molekularne.	7
1.5 Kryteria rozpoznania MM, określenie stopnia zaawansowania klinicznego	8
schorzenia oraz wskaźniki prognostyczne.	8
1.6 Chemioterapia szpiczaka plazmocytoowego.	13
1.6.1 Leczenie pierwszej linii.	13
1.6.2 Leczenie podtrzymujące.	15
1.6.3 Leczenie postaci nawrotowych i opornych.	16
1.7 Radioterapia w szpiczaku plazmocytoowym.	18
1.8 Niewydolność nerek.	21
1.9 Polineuropatia indukowana chemioterapią.	21
1.10 Zaburzenia krzepnięcia.	22
2. CELE PRACY.	25
3. MATERIAŁ I METODYKA.	26
3.1 Charakterystyka grupy chorych.	26
3.2 Oceniane czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badane zależności.	27
3.3 Oceniane wskaźniki przeżycia.	29
3.4 Opis stosowanych metod statystycznych.	29
4. WYNIKI.	31
4.3.2. Oceniane czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badane zależności.	31
4.3.2.1 Typ i postać szpiczaka plazmocytoowego w badanej grupie chorych.	31
4.3.2.2 Stopień zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego wg Durie Salmona w chwili rozpoznania.	32
4.3.2.3 Indeks prognostyczny u chorych na szpiczaka plazmocytoowego w chwili rozpoznania.	32
4.3.2.4 Badania cytoogenetyczne.	33
4.3.2.5 Zdarzenia w badanym materiale.	33
4.3.2.6 Liczba linii leczenia, stosowane schematy, odpowiedź na terapię, czas obserwacji.	34
4.3.2.7 Przyczyny zgonów oraz pojęcie zgonów wczesnych w modelu regresji logistycznej.	37
4.3.2.8 Niewydolność nerek.	43
4.3.2.9 Wpływ wykonania autoHSCT i tandemowego autoHSCT- na wskaźniki całkowitego przeżycia i czasu do progresji.	45

4.3.2.10 Występowanie powikłań zakrzepowych w trakcie wszystkich linii terapii w badanej grupie chorych .	48
4.3.2.11 Korelacja podwyższonego poziomu LDH z wybranymi parametrami.	50
4.3.2.12 Czynniki wpływające na występowanie zmian osteolitycznych w badanej grupie w chwili rozpoznania.	51
4.3.2.13 Zmiany osteolityczne wymagające leczenia chirurgicznego w analizowanej grupie chorych.	53
4.3.3 Oceniane wskaźniki przeżycia.	54
4.3.3.1 Odsetek całkowitych przeżyć (OS) oraz czas do progresji (TTP) definiowany jako czas od początku linii leczenia do progresji choroby dla całej grupy badanych chorych.	54
4.3.3.2 Zależność OS i TTP od poziomu białka całkowitego (TP), poziomu białkomoczu i rodzaju białka monoklonalnego.	55
4.3.3.3 Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) w pierwszej linii leczenia na OS i TTP.	59
4.3.3.4 Wpływ zaawansowania klinicznego choroby wg Durie Salmona na OS i TTP.	60
4.3.3.5 Wpływ wskaźnika prognostycznego ISS i R-ISS na OS i TTP.	61
4.3.3.6 Wpływ wielkości nacieku plazmatyczno komórkowego w szpiku na OS i TTP.	63
4.3.3.7 Wpływ rodzaju leczenia indukującego na OS i TTP.	64
4.3.3.8 Wpływ leczenia wysokodozowaną chemioterapią z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych (autoHSCT) na wskaźniki OS i TTP.	66
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW	78
6. DYSKUSJA	82
7. WNIOSKI	88
8. STRESZCZENIE	91
9. ABSTRACT	99
10. WYKAZ TABEL	107
11. SPIS RYCIN	117
12. PIŚMIENNICTWO	123

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:

autoHSCT – autologous haematopoietic stem cell transplantation – autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych

CAR T-cell – Chimeric Antigen Receptor T-cell – limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym

CiPN- Chemotherapy induced Polyneuropathy – polineuropatia wywołana chemioterapią

CR – Complete Remission – całkowita remisja

EMA – European Medicine Agency – europejska agencja leków

FDA – Food and Drug Administration - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa

HDT – High Dose Therapy – terapia wysokodozowana

IMiD – Immunomodulatory Imid Drug – imidowy lek immunomodulujący

IMRT–Intensity Modulated Radiotherapy – radioterapia modulowana dawką

LDH – Lactate Dehydrogenase – dehydrogenaza kwasu mlekowego

MM – Multiple Myeloma – szpiczak plazmocytowy

MRD – Minimal Residual Disease – minimalna choroba resztkowa

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – Narodowy Instytut Raka

NDMM – New Diagnosed Multiple Myeloma – nowo rozpoznany szpiczak plazmatyczny

NOAC – New Oral Antycoagulant – nowe doustne antykoagulanty

ORR – Overall Response Rate – odsetek odpowiedzi całkowitych

OS – Overall survival – całkowite przeżycie

PFS – Progression Free Survival – czas wolny od progresji

R-ISS – Revised International Staging System – Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego

RRMM – Relaps and Refractory Multiple Myeloma – nawrotowy i oporny szpiczak plazmocytowy

TAFI - Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor – inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną.

TTP – Time To Progression – czas do progresji

VEGF – Vascular Endothelial GrowthFactor – naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu

ŻChZZ – Żyłna Choroba Zakrzepowa - Zatorowa

1. WSTĘP.

1.1 Ogólna charakterystyka szpiczaka plazmocytowego.

Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalną chorobą nowotworową, wywodzącą się z końcowego etapu różnicowania komórek B. Stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 14% nowotworów układu krwiotwórczego [1]. W 2013 roku był trzecią pod względem liczby nowozarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfatycznego w Polsce (1504 nowe zachorowania) [2].

1.2 Epidemiologia.

Zapadalność roczna na ten nowotwór w Europie wynosi od 4,5-5,8/100000 osób. Szpiczak plazmocytowy występuje częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7 dekadę życia, mediana wieku wynosi 70 lat. Ryzyko zachorowania wśród osób bezpośrednio spokrewnionych jest 3,7 krotnie większe w porównaniu z populacją ogólną[1]. Według aktualnych danych American Cancer Society mediana przeżycia chorych na szpiczaka w zależności od stadium zaawansowania wg ISS I,II,III wynosi odpowiednio: 62,44, 29 miesięcy [2]. Średni czas przeżycia chorych wydłużył się w ciągu ostatnich 10 lat, w erze „nowych leków” immunomodulujących, inhibitorów proteasomu oraz przeciwciał monoklonalnych z 4 do 6 lat .

1.3 Etiopatogeneza.

Powstaniu szpiczaka plazmocytowego sprzyja niestabilność kariotypu i mutacje w obrębie onkogenów: MYC(v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog) BRAF v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) i RAS (v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog): KRAS, NRAS. Komórki szpiczaka wchodzą w interakcje z komórkami podścieliska szpiku przy udziale cząsteczek adhezyjnych VCAM-1, integryny VLA-4, co powoduje zwiększone wydzielanie cytokin IL-6 i VEGF, które stymulując angiogenezę promują wzrost nowotworowych plazmocytów. Typowym objawem szpiczaka plazmocytowego jest osteoliza spowodowana nadmiernym pobudzeniem osteoklastów poprzez autonomiczne wytwarzanie aktywatora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (RANKL) a zmniejszeniem

wytwarzania osteoprotegeryny (OPG). Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zahamowanie osteoblastów przez białko DKK1 wytwarzane przez komórki szpiczaka plazmocytoowego. [2][3].

1.4 Zaburzenia cytogenetyczno-molekularne.

Na podstawie badania cytogenetycznego wyodrębniono dwa podtypy szpiczaka plazmocytoowego: postać hiperdiploidalną (hyperdiploid multiple myeloma) i nie-hiperdiploidalną [4][5][6][7]. U 54% chorych stwierdza się karyotyp hiperdiploidalny z powtarzającymi się trisomiami chromosomów 3, 5, 7, 9, 11, 15 i 19. W pozostałych przypadkach występuje karyotyp hipodiploidalny (poniżej 46 chromosomów), pseudodiploidalny (prawidłowy z aberracjami strukturalnymi) lub hipertetraploidalny (81–91 chromosomów). Wskaźniki przeżycia chorych z MM i karyotypem hiperdiploidalnym są znacząco wyższe w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono karyotyp non hiperdiploidalny (36,8 vs 18,2 miesięcy, $p < 0,04$) [6][8].

Zmiany liczbowe i strukturalne w chromosomach komórek plazmatycznych mogą mieć również charakter zmian nie zrównoważonych, typowych dla określonego etapu choroby. Powielenia fragmentów chromosomów 1q, 3p, 6p, 9p, 11q, 19p, 19q i 21q czy utraty fragmentów 1p, 16q, 22q występują częściej w szpiczaku pełnoobjawowym w porównaniu do MGUS. Powielenia fragmentów 11q i 21q, utraty 6q i 22q występują prawie wyłącznie w pełnoobjawowym szpiczaku plazmocytoowym.

Klasyfikacja cytogenetyczna Smart (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy) wg opracowania Mayo Clinic opiera się na korelacji zaburzeń cytogenetycznych w komórkach szpiczaka z odpowiedzią kliniczną na stosowane układy leków. Do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych, u których komórki plazmatyczne wykazują obecność $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$, $delecji 13$ (w klasycznym badaniu karyotypu) lub hipodiploidii. W tej grupie znaleźli się również pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym PCLI (Plasma Cell Proliferation Index, odsetek klonalnych plazmocytoów w fazie S). Przypadki szpiczaka plazmocytoowego z obecnością translokacji angażującej region IGH, w szczególności z translokacją $t(6;14)$ oraz $t(11;14)$ i hiperdiploidią zaliczono do grupy standardowego ryzyka. (Tab.1) [2][4][5][6][7][8][9][10][11].

Tabela 1. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytowym wg *Intergroupe Francophone du Myéloma* (IFM) i *Mayo Clinic* (mSMART)

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura GEP* del 17p, t(14;16), t(14;20)	del(13) met. cytogenetyczną hipodiploidia t (4;14) **PCLI $\geq$ 3%	t(11;14), t(6;14) hiperdiploidia

*GEP – (*gene expression profile*) profil ekspresji genów

**PCLI – (*plasma cell labeling index*) indeks znakowania plazmocytów (tylko w modelu mSMART)

*** t(11,14) występuje częściej w białaczce plazmocytovej

****del(17p), t(14;16), t(14;20) i t(4;14) – met. FISH

1.5 Kryteria rozpoznania MM, określenie stopnia zaawansowania klinicznego schorzenia oraz wskaźniki prognostyczne.

Uważa się, że stanem poprzedzającym rozwój pełnoobjawowego szpiczaka plazmocytovej jest gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS) (Tab.2), którą wykrywa się u 3-4% osób w wieku > 50 lat i u 5% osób > 70 lat. U pacjentów z MGUS nie wykrywa się uszkodzenia narządowego związanego z rozrostem plazmocytów tzw. CRAB lub SLiMCRAB (Tab.3) [2].

Tabela 2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego.

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) <30 g/l	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) <30 g/l	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (FLCr; <i>free light chain concentration ratio</i>) (<0,26 lub >1,65) Oraz Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (ang.involved) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr Oraz Brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji Oraz Białko monoklonalne w dobowej zbiorce moczu <500 mg/24 h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l Lub Białko monoklonalne w dobowej zbiorce moczu ≥500 mg/24 h
ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%	ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku <10%	ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku <10%	LUB Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10–60%
ORAZ Brak SLiMCRAB oraz amyloidozy	ORAZ Brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej	ORAZ Brak SLiMCRAB amyloidozy	ORAZ Brak SLiMCRAB oraz amyloidozy

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB)

C (<i>Calcium</i>) – wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy $>0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl)
R (<i>Renal Insufficiency</i>) – niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 μ mol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (<i>Anemia</i>) – niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (<i>Bones</i>) – kości	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (<i>Sixty</i>) – 60	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%.
Li (<i>Light Chains</i>) – łańcuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (<i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego za pomocą metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (<i>involved</i>) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (<i>Magnetic Resonance</i>) – tomografia rezonansu magnetycznego	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (<i>Whole Body STIR</i>) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego wg Durie i Salmona z 1975 roku (Tab.4) [4][7][11].

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego wg Durie i Salmona.

KLASYFIKACJA ZAAWANSOWANIA CHOROBY WG DURIE-SALMONA		
OKRES	KRYTERIA	LICZBA KOMÓREK SZPICZAKOWYCH (X 1012/M2)
Okres I (A lub B)	Wymagana obecność wszystkich poniższych: Hemoglobina >10g/dl Stężenia wapnia we krwi prawidłowe lub < 2,75 mmol/l Prawidłowa struktura kości (stopień 0) lub pojedynczy guz plazmocytoza na zdjęciach rtg Małe stężenie białka M: IgG<5g/dl, IgA<3g/dl Stężenie białka Bence-Jones'a<4g/24godz	< 0,6
Okres II (A lub B)	Obraz nie odpowiadający kryteriom okresu I ani III	0,6 - 1,2
Okres III (A lub B)	Jeden lub więcej z poniższych: Hemoglobina < 8,5g/dl Stężenie wapnia we krwi > 2,75 mmol/l Zaawansowane zmiany lityczne kości (stopień 3) Duże stężenie białka M: IgG>7g/dl, IgA>5g/dl Stężenie białka Bence-Jones'a w moczu >12g/24 h	> 1,2

- **Stadium A:** względnie prawidłowa funkcja nerek (kreatynina < 2,0mg/dl)
- **Stadium B:** nieprawidłowa funkcja nerek (kreatynina >2,0mg/dl)

Jest ona coraz częściej zastępowana jest przez wprowadzoną w 2005 roku przez Greippa i wsp. Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną – ISS (International Staging System)(Tab.5), obecnie zmodyfikowaną i uwzględniającą zmiany cytogenetyczne stwierdzone w komórkach szpiczaka oraz poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy chorych (Tab. 6).[4][5][7][12].

Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS)

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β_2 -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS)

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

1.6 Chemioterapia szpiczaka plazmocytoowego.

1.6.1 Leczenie pierwszej linii.

Chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB objawowym szpiczakiem plazmocytoowym, biorąc pod uwagę wiek i stan ogólny kwalifikujemy do leczenia wysoko dozowaną chemioterapią (HDT) z podaniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT – autologous haematopoietic stem cell transplantation), które jest postępowaniem z wyboru u pacjentów młodszych (<70 rż) i w dobrej biologicznej formie z uwagi na największe wydłużenie przeżycia (OS) w stosunku do innych schematów leczenia, lub do leczenia mniej toksycznego najchętniej przy braku przeciwwskazań z zastosowaniem tzw. „nowych leków”. [7][12][13]. W ostatnich latach dokonuje się istotny postęp w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego dzięki wprowadzeniu „nowych leków” w tym leków immunomodulujących (IMiDS), inhibitorów proteasomów[4][7][9][11][14][15][16][17] a także przeciwciał monoklonalnych i blokerów szlaków sygnałowych oraz leczenie CAR T-cell, które jest immunoterapią genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T[18]. Historyczna decyzja została podjęta w sierpniu 2017 roku, kiedy to Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała terapię CAR T-cells (limfocytami T cytotoksycznymi z wbudowanych chimerycznym receptorem antygenowym swoistym wobec antygenów nowotworowych) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). W 2019 roku ta metoda leczenia znalazła się w zaleceniach NCCN 1.2019 w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka DLBCL, trwają badania nad zastosowaniem mieszaniny limfocytów CAR T o różnej swoistości antygenowej (pan CAR T –cells) a także o bispecyficznej swoistości działania jednej populacji CAR T-cells[17][18].

Użycie leków o alternatywnym mechanizmie działania w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego poprawiło wskaźniki przeżycia chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w ciągu ostatnich 20 lat wynosi obecnie 5-7 lat vs 3-4 lat. Szacuje się, że nadal 25% chorych przeżywa od chwili diagnozy krócej niż 2 lata. U 50%–70% czas przeżycia wynosi 5 lat lub dłużej, w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, stosowania leków immunomodulujących oraz możliwości zastosowania leczenia wysokodawkowanego z autotransplantacją komórek hematopoetycznych[9]. Poprawa wyników leczenia stała się możliwa między innymi dzięki wprowadzeniu do terapii leków immunomodulujących nowej generacji (lenalidomid, pomalidomid) [42],

inhibitorów proteasomu (bortezomib, carfilzomib, ixasomib) [9][14][15][17][19][20][43], przeciwciał monoklonalnych anty CD38 (daratumumab) [38], antySLAMF7 (elotuzumab) [44], blokerów szlaków sygnałowych (panobinostat) [2][17][21].

Obecnie uważa się, że odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe jest perspektywnym czynnikiem prognostycznym wpływającym na całkowity czas przeżycia chorych i czas wolny od progresji [22]. Możliwość wykonania autoHSCT u chorych na szpiczaka plazmocytozowego ma szczególne znaczenie w kontekście danych demograficzno-epidemiologicznych, mediana wieku chorych w chwili rozpoznania MM wynosi 70 lat, a 43% chorych znajduje się w przedziale powyżej 75 roku życia. W tej grupie chorych zazwyczaj wiek biologiczny oraz schorzenia współistniejące ograniczają możliwość zastosowania HDT-autoHSCT. Indywidualizowana decyzja o postępowaniu terapeutycznym zależy od danych klinicznych i laboratoryjnych i opiera się na trzech kategoriach czynników: zależnych od chorego, zależnych od wyjściowej masy guza i jego profilu cytogenetyczno-molekularnego.[4][6][7][8][11][16][17].

Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać w warunkach polskich leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD.

Źródłem komórek krwiotwórczych po leczeniu mobilizującym jest krew obwodowa z uwagi na mniejsze zanieczyszczenie komórkami szpiczaka i szybszą regenerację hemopoezy po przeszczepie w porównaniu do szpiku kostnego.

Do najbardziej skutecznych schematów mobilizacyjnych należą Arabinozyd, Cytozyny i Etopozyd w skojarzeniu z G-CSF, drogą aferezy krwi obwodowej należy uzyskać min. 2×10^6 komórek CD34+/kg m.c. do pojedynczego autoHSCT a 5×10^6 komórek CD34+/kg m.c. do przeszczepu tandemowego. Po skolekcjonowaniu materiału przeszczepowego chorego poddaje się leczeniu przeciwnowotworowemu w dawce mieloablacyjnej, w przypadku szpiczaka jest to Melfalan 200 mg/m²i.v.lub nieco niższej (140 mg/m²)w dobie -2. [23].

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi, kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) jako leczenie mieloablacyjne i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi od 4 do 6 cykli leczenia indukującego. Przeszczep tandemowy wykonuje się na ogół około 3-4 miesiące od pierwszego autoHSCT lub później, w razie

danych dla progresji schorzenia. Szansę całkowitego wyleczenia chorego daje jedynie przeszczep allogeniczny co wynika z braku zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami szpiczaka oraz wywołania reakcji: przeszczep przeciw szpiczakowi, metoda ta obarczona jest jednak wysoką śmiertelnością sięgającą 30%.[2].

Zmniejszenie intensywności przygotowania (RIC – reduced intensive conditioning) daje lepszą tolerancję leczenia ale zwiększa ryzyko nawrotu dlatego stosowane są próby przeszczepienia tandemowego auto/RIC alloHSCT.

Leczenie chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem „nowych leków” tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu; są to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon, MPT (melfalan, prednizon, talidomid), oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid).

Wykazano korzyść z leczenia konsolidującego jak i podtrzymującego należy jednak pamiętać o skumulowanej toksyczności terapii i jej skutkach.

Z uwagi na bardzo dobre odsetki głębokich odpowiedzi przy zastosowaniu skojarzeń „nowych leków” uprawnione wydaje się być wprowadzenie pojęcia minimalnej choroby resztkowej (MRD – minima residua disease) - wymaga to jednak jeszcze walidacji metod dla określania MRD[17][22][41].

1.6.2 Leczenie podtrzymujące.

Talidomid - jest najlepiej przebadanym lekiem w leczeniu MM. Metaanalizy potwierdzają wydłużenie czasu PFS u chorych bez stwierdzanych metodą FISH niekorzystnych zmian cytogenetycznych. Lek stosuje się w dawce 50-100 mg a la longue do progresji schorzenia lub wystąpienia toksyczności.

Lenalidomid-stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP oraz OS u chorych po autoHSCT, jak też i u chorych starszych. Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na autoHSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po autoHSCT jest mielotoksyczność, dlatego zaleca się dawki mniejsze niż w leczeniu indukcyjnym: 10–15 mg/d. Ma działanie prozakrzepowe dlatego wymaga profilaktyki przeciwzakrzepowej. Lenalidomid może być stosowany w leczeniu pod warunkiem uwzględnienia 4-krotnie większego ryzyka powstawania

drugich pierwotnych nowotworów. Wg bieżących wytycznych NCCN, stosowanie lenalidomidu w podtrzymywaniu jest „silnym zaleceniem” (kategoria 1).

Bortezomib - ze względu na neurotoksyczność stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem ma ograniczenia, zaletą tego leku jest możliwość stosowania u chorych z niewydolnością nerek. Wykazano zwiększenie odsetka odpowiedzi po leczeniu podtrzymującym zawierającym bortezomib, co wskazuje na efekt konsolidujący remisję. Skuteczną metodą leczenia o małej toksyczności jest stosowanie bortezomibu w podtrzymywaniu 1x w tygodniu podskórnie. Podtrzymywanie bortezomibem 1,3 mg/m²/d s.c. co 1 do 4 tygodni można rozważać u wybranych chorych wrażliwych na lek.[2][12].

1.6.3 Leczenie postaci nawrotowych i opornych.

Przebyte linie leczenia powodują selekcję klonalną szpiczaka, usunięte klony lekowrażliwe zastępowane są klonami agresywnymi z kumulacją aberracji chromosomalnych wywołanych niestabilnością genomu, co implikuje konieczność stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem. Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41–61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (bortezomib, karfilzomib +/- lek immunomodulujący +/- Dex +/- cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57–87% chorych.

Przełomem w leczeniu chorych opornych/nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90%. Obecnie nie można jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i

który nie spowoduje nie akceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. Odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany czasu wolnego do progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy. [2][16]. Szpiczak pierwotnie oporny na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (*minimal response*; MR) na wszelkie stosowane terapie. Podstawą decyzji terapeutycznych u tych chorych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej (*high dose therapy*; HDT) wspomaganej autoHSCT (grupy *fit*) ponieważ częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70%. Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, o ile pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD, DT-PACE lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (> 2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodozowanej chemioterapii. [11].

Pacjenci niekwalifikujący się do HDT z pierwotną opornością, mogą niekiedy być stabilni klinicznie bez progresji przez dłuższy czas, wówczas nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia > 2. zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną. Potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib, elotuzumab i iksazomib zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2015 i 2016 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid

zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. U chorych otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie panobinostat, zarejestrowanego przez EMA w 2015 roku w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub chorzy podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 zarejestrowanym przez EMA w 2016.[2][17][24][38].

1.7 Radioterapia w szpiczaku plazmocytowym.

I. Leczenie radykalne jako samodzielną metodę terapii w izolowanej postaci szpiczaka;
II. Leczenie paliatywne – najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią i leczeniem wspomagającym stosowane jest:

- przeciwbólowo przy dolegliwościach niekontrolowanych leczeniem systemowym
- w zagrażających lub dokonanych złamaniach patologicznych kości podporowych
- odbarczająco w ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych.

Za skuteczne dawki całkowite radioterapii radykalnej dla komórek szpiczaka przyjmuje się podanie 40–45 Gy/T, a w przypadku stwierdzenia dużej masy pierwotnej nowotworu o średnicy powyżej 5 cm należy podać dawkę większą niż 50–55 Gy/T – stosownie do sytuacji klinicznej. Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytowy występuje u 10% chorych na szpiczaki, z czego 6–8% w lokalizacji kostnej i 2–4% w umiejscowieniu pozakostnym. W lokalizacji kostnej choroba obejmuje najczęściej kręgi i miednicę. Po zastosowaniu radioterapii uzyskuje się mały odsetek nawrotów miejscowych (4–11%), dziesięcioletni czas wolny od nawrotu choroby wynosi 54%, a przeżycia całkowite w tym okresie – 35%. U 50–60% chorych dochodzi do transformacji procesu nowotworowego w postać szpiczaka plazmocytowego. Szpiczaki pozakostne zajmują drogi oddechowe i pokarmowe, a najczęściej: zatoki przynosowe, jamę nosową, nosogardło, migdałki, węzły chłonne oraz rzadziej płuca, tarczycę, wątrobę, śledzionę, trzustkę, jądra, gruczoły piersiowe i skórę. Radioterapia daje lepsze

wyniki w porównaniu z odosobnionym szpiczakiem kostnym. Do niepowodzeń miejscowych dochodzi w 7%, do nawrotów wieloogniskowych w 13%, a progresja do postaci szpiczaka plazmocytoowego w 10–30%; przeżycia pięcioletnie osiąga 90% chorych. U 80% przypadków w okresie 10 lat od zastosowania radioterapii nie dochodzi do nawrotu choroby.

Radioterapia radykalna izolowanej postaci szpiczaka:

Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytoowy powinien być traktowany jako drobnokomórkowy nowotwór kości. Najczęściej stosuje się techniki radioterapii wielopolowej konformalnej lub IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) stosownie do indywidualnej sytuacji klinicznej danego chorego. Dawka całkowita 40–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni

Izolowany szpiczak pozakostny

Określenie objętości napromieniania wg lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych wg MR (np. w szpiczaku zatok obocznych nosa możliwe jest wtedy rozróżnienie nowotworu od zmian zapalnych). Dawka całkowita 35–50 Gy/T frakcjonowaniem po 1,8–2 Gy/T dziennie; 20–25 frakcji w okresie 4–5 tygodni. Po zakończeniu radioterapii chorzy monitorowani są za pomocą badania MR: pierwsze badanie wykonuje się w 6 do 8 tygodni po zakończeniu napromieniania a następnie co 4–6 miesięcy aż do czasu zniknięcia wszystkich mas rezydualnych lub gdy w całym okresie obserwacji zmiany mają charakter stabilny.

Radioterapia paliatywna w uogólnionej postaci szpiczaka

40–50% chorych na szpiczaka wymaga w okresie trwania choroby zastosowania radioterapii paliatywnej. Wg NCCN zalecane dawki to 10–30 Gy. Napromienianie nie tylko powoduje szybkie działanie przeciwbólowe, ale także indukuje procesy zabliźniające zmiany osteolityczne spowodowane szpiczakiem (występują u większości chorych w 70–100%), zapobiegając złamaniom patologicznym i redukując możliwość powstawania nowych zmian nowotworowych. Pod wpływem promieniowania jonizującego w uszkodzonej przez nacieki plazmocytów kości dochodzi do zmian degeneracyjno-martwiczych komórek nowotworowych z następczym rozrostem kolagenu. Rekalcyfikacja w ogniskach zmian litycznych rozpoczyna się 3–6 tygodni od napromieniania i osiąga maksimum pod koniec 2. miesiąca. Białko monoklonalne znika po radioterapii u 25–50% pacjentów. Chorzy z rozległymi uszkodzeniami

osteolitycznymi kości podporowych (kość udowa, kość ramienna), co stanowi duże zagrożenie złamaniem patologicznym, przed rozpoczęciem radioterapii paliatywnej powinni mieć rozważoną interwencję ortopedyczną – zespolenie gwoździem śródszpikowym lub ewentualnie założenie endoprotezy. W przypadku dokonanych złamań patologicznych wspomagające leczenie ortopedyczne również powinno być uwzględnione przed rozpoczęciem napromieniania. Zaopatrywanie chorych w gips czy okaleczające zabiegi ortopedyczne (amputacje) nie powinny mieć miejsca – są zaliczane do błędów w sztuce lekarskiej. Obecność metalu (gwoździa śródszpikowego czy endoprotezy) w objętości napromienianej nie stanowi przeciwwskazania do radioterapii. W grupie chorych, u których chirurgiczne zaopatrzenie złamania patologicznego nie jest możliwe (np. żebra, mostek, łopatka, kości miednicy), postępowaniem z wyboru jest radioterapia. Z uwagi na paliatywny charakter napromieniania zalecane jest realizowanie radioterapii w skróconym czasie, z użyciem prostych technik w systemie 2D. Najczęściej polecane schematy: 30 Gy/T w 10 frakcjach po 3 Gy/T, 20 Gy/T w 5 frakcjach po 4 Gy/T. U chorych o lepszym rokowaniu należy podawać większą liczbę frakcji w dłuższym okresie, (zwykle 40–50 Gy/T, 20–25 frakcji po 1,8–2,5 Gy/T w okresie 4–5 tygodni). Przy jednoczesnym napromienianiu kręgosłupa i podawaniu bortezomibu może dochodzić do ciężkich powikłań zapalnych jelit. Bortezomib poza hamowaniem proliferacji komórek szpiczaka i modulowaniem apoptozy jest także promieniowrażliwaczem.

Zespoły ucisku rdzenia kręgowego należą w onkologii do stanów nagłych – wymagają szybkiej diagnostyki i terapii (konieczność interwencji w okresie 24–48 godzin od wydarzenia). Chirurgiczna dekompresja, zwłaszcza w przypadkach masywnego ucisku na rdzeń, jest postępowaniem z wyboru przed podjęciem radioterapii. Stosuje się zabiegi wertebro- i kyfoplastyki. W przypadkach nieznacznego ucisku na rdzeń można podjąć radioterapię z równoczesnym podawaniem dużych dawek sterydów, bez konieczności poddawania chorego zabiegowi operacyjnemu. Zalecane napromienianie frakcjonowane w dłuższym okresie czasu w konwencjonalnych dawkach frakcyjnych (1,8–2,0 Gy/T) w dawce całkowitej 40–45 Gy/T. W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym wysoką szansę na trwałe wyleczenie z niewielkim ryzykiem objawów ubocznych i powikłań. W uogólnionej postaci szpiczaka radioterapia jest cenną metodą paliatywną. Nie ma dowodów, żeby przedłużała chorym życie, ale z całą

pewnością korzystnie wpływa na jakość ich życia, zmniejszając dolegliwości bólowe i pozwalając w wielu przypadkach uniknąć kalectwa w postaci niedowładów i/lub porażen. [2][25].

1.8 Niewydolność nerek.

Niewydolność nerek występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka, jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie ale mediana przeżycia chorych z dysfunkcją nerek, u których wycofała się niewydolność nerek w wyniku terapii jest podobna do czasu przeżycia pacjentów z wyjściowo prawidłowym stężeniem kreatyniny i prawidłowym przesączaniem kłębkowym. Bortezomib nadal pozostaje lekiem z wyboru u chorych na szpiczaka z niewydolnością nerek, aczkolwiek leczenie oparte na talidomidzie i lenalidomidzie może być również korzystne dla tej grupy chorych. U chorych na NDMM, jak i RRMM z niewydolnością nerek, u których nie można zastosować bortezomibu z różnych przyczyn, istnieją wskazania do leczenia talidomidem lub lenalidomidem z redukcją dawki leku względem klirensu kreatyniny. W leczeniu szpiczaka z niewydolnością nerek opcją może być zastosowanie bendamustyny w połączeniu z bortezomibem i prednizonem (BPV) zarówno u chorych nowo zdiagnozowanych, jak i w nawrocie. Nie ma rekomendacji dotyczących postępowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w aspekcie przeszczepienia nerki. [2][12][26].

1.9 Polineuropatia indukowana chemioterapią.

Polineuropatia obwodowa pozostaje nadal istotnym powikłaniem leczenia szpiczaka plazmocytoowego, niezależnie od uszkodzenia nerwów obwodowych w wyniku samej choroby. Polineuropatia obwodowa jest najczęściej występującym powikłaniem niehematologicznym indukowanym chemioterapią (CiPN; *chemotherapy induced polyneuropathy*).

PN indukowana jest głównie przez bortezomib i talidomid. Redukcja dawki talidomidu i bortezomibu oraz podawanie bortezomibu drogą podskórną oraz podawanie deksametazonu w dniu podania inhibitora proteasomu i dzień po jego podaniu nadal

pozostaje „złotym standardem” zapobiegania polineuropatii. Karfilzomib, inhibitor proteasomu II generacji wykazuje mniejszą neurotoksyczność.

Do powszechnie uznanych czynników ryzyka polineuropatii zaliczono: cukrzycę, nadużywanie alkoholu, wcześniejsze stosowanie cytostatyków powodujących neuropatię (winkrystyna, cisplatyna), uszkodzenie osłonek mielinowych przez białko monoklonalne. Podnoszona jest rola niedoboru wit. D w rozwoju PN u chorych leczonych cytostatykami. [2][27].

Tabela 7. Leczenie bólu neuropatycznego

Grupa leków	Lek	Dawka
Gabapentynoidy	Gabapentyna	300–1200 mg 3xd
	Pregabalina	75–300 mg 2xd
		10–100 mg 1xd
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	10–100 mg 1xd
	Nortryptylina	10–100 mg 1xd
	Imipramina	25–100 mg 1xd
Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i nor epinefryny (SNRI)	Duloksetyna	60–90 mg 1xd
	Wenlafaksyna	75–150 mg 1xd
		100–600 mg 2xd
Leki przeciwepileptyczne	Karbamazepina	150–900 mg 2xd
	Okskarbazepina	150–900 mg 2xd
		150–900 mg 2xd

SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

1.10 Zaburzenia krzepnięcia.

1. Czynniki zależne od szpiczaka:

- a. nadlepkość
- b. świeżo rozpoznana choroba
- c. niewydolność nerek
- d. zwiększona aktywność białka C-reaktywnego
- e. obecne nieprawidłowości w zakresie chromosomu 11
- f. choroba łańcuchów lekkich;
- g. hyperkalcemia

2. Czynniki zależne od pacjenta:

- a. przebyte zakrzepowe zapalenie żył
- b. unieruchomienie, paraplegia
- c. starszy wiek
- d. otyłość
- e. genetyczne predyspozycje do zakrzepicy
- f. choroby współistniejące, zabiegi operacyjne;
- g. aktywna infekcja

3. Czynniki zależne od leczenia:

- a. polichemioterapia
- b. leczenie talidomidem, lenalidomidem, pomalidomidem
- c. stosowanie dużych dawek deksametazonu
- d. stosowane rekombinowanej erytropoetyny;

4. Prozakrzepowe zmiany w przebiegu szpiczaka lub jego leczenia:

- a. duża aktywność czynnika VIII i czynnika vW
- b. wysokie stężenie P-selektyny
- c. zwiększone stężenie fibrynogenu
- d. hipofibrynoliza
- e. nabyta oporność na białko C, obniżenie stężenia białka S
- f. zwiększenie ekspresji czynnika tkankowego (*tissue factor*, TF) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*)
- g. zwiększenie formowania trombiny i aktywności TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*).

Patogeneza zaburzeń hemostazy u chorych na szpiczaka plazmocytozy jest złożona. U chorych na szpiczaka plazmocytozy występują czynniki predysponujące do powikłań zakrzepowo-zatorowych m.in.: białka ostrej fazy, dysproteinemia, zaburzenia hemodynamiczne, nasilona neoangiogeneza, protrombogeniczne cytokiny wydzielane przez guz, uszkodzenie komórek śródbłonna przez komórki nowotworowe. W tej grupie chorych stwierdza się ponadto specyficzne zaburzenia hemostazy osoczowej i płytkowej, manifestujące się zarówno skazą krwotoczną oraz powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Szereg czynników wpływa na zwiększoną aktywność prozakrzepową osocza: białko monoklonalne modyfikujące fibrynę, immunoglobuliny monoklonalne o właściwościach prokoagulacyjnych, cytokiny

prozapalne, nabyta oporność na aktywowane białko C, nadlepkość krwi, hyperkalcemia.

Czynnikami ryzyka zakrzepicy zależnymi od pacjenta są: wiek, otyłość, unieruchomienie, współistnienie niewydolności nerek i aktywnej infekcji, współistnienie choroby żyłno-zakrzepowej.

Identyfikacja czynników ryzyka zakrzepicy jest szczególnie istotna w przypadku użycia u chorych leków immunomodulujących, które są inhibitorami angiogenezy (talidomid, lenalidomid, pomalidomid). Stosowanie tych leków, zwłaszcza w połączeniu ze sterydami i/lub lekami cytostatycznymi a także stosowanie erytropoetyny zwiększa u chorych ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Większość incydentów u chorych na szpiczaka plazmocytozy występuje w okresie leczenia indukującego, ale w starszej grupie chorych z wywiadem choroby żyłno-zakrzepowej mogą wystąpić również w okresie późniejszym.

Leczenie talidomidem i lenalidomidem istotnie zwiększyło występowanie powikłań zakrzepowych. Ryzyko zakrzepicy jest najmniejsze, gdy chory otrzymuje tylko lek immunomodulujący (IMiD) (< 5%), zwiększa się do 11,5–26% w czasie leczenia skojarzonego: IMiD z wysokimi dawkami deksametazonu, dołączenie doksorubicyny powoduje dalsze zwiększenie ryzyka zakrzepicy nawet do 58%. Badania Zangari i wsp. wykazały, że ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych było mniejsze u chorych leczonych bortezomibem i lekami immunomodulującymi w porównaniu z grupą leczoną bez inhibitora proteasomu.[28] Autorzy sugerują, że bortezomib może wykazywać działanie antyhemostatyczne i tym samym wygaszać nadmierną aktywność prozakrzepową talidomidu i/lub lenalidomidu. Oznacza to, że chorzy świeżo zdiagnozowani kwalifikujący się do megachemioterapii, którzy w leczeniu indukującym otrzymują VTD, odnoszą podwójną korzyść: wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi leczniczej i mniejsze ryzyko powikłań zakrzepowych.

W oparciu o analizę czynników ryzyka, *European Myeloma Network* w 2015 roku zaleciła jako profilaktykę zakrzepicy u chorych z jednym lub dwoma czynnikami aspirynę 100 mg/dziennie, jeśli liczba czynników jest większa od dwóch – niskocząsteczkową heparynę lub warfarynę w pełnej dawce.[2][11][12][28].

2. CELE PRACY.

2.1. Ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz rodzaju leczenia indukującego jako czynników wpływających na wskaźniki przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP) w badanej grupie chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

2.2. Wpływ odpowiedzi na leczenie indukujące na wskaźniki przeżycia: OS, PFS oraz TTP u chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

2.3. Określenie częstości występowania powikłań zakrzepowych oraz ich zależności od wybranych czynników: wieku chorego, stopnia zaawansowania schorzenia ocenionego wg kryteriów International Staging System (ISS), klasy białka monoklonalnego oraz rodzaju stosowanej terapii w ocenianej grupie chorych. Wyniki przeprowadzonej na materiale własnym analizy pozwolą na optymalizację profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz monitorowania chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których występują zidentyfikowane czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych.

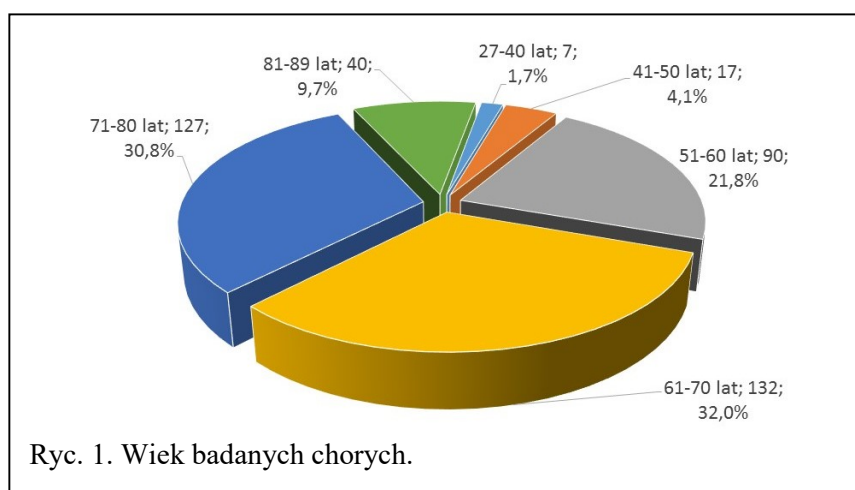
2.4. Rola wysokodawkowanej chemioterapii wspartej przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (HDT-autoHSCT) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego: próba charakterystyki grup chorych którzy pomimo zastosowania HDT-autoHSCT mają niekorzystny wskaźnik całkowitego przeżycia oraz chorych nie poddanych leczeniu HDT- autoHSCT, którzy osiągnęli wysoki wskaźnik przeżycia całkowitego.

3. MATERIAŁ I METODYKA.

3.1 Charakterystyka grupy chorych.

Praca jest samodzielną analizą wielowariantową parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz uzyskanych wskaźników odpowiedzi na leczenie, uwzględnionych we własnej bazie danych stworzonej dla celów niniejszej analizy i interpretacji wyników w oparciu o materiał własny. Przeprowadzone badania miały charakter retrospektywny. Warunkiem włączenia do badania było leczenie szpiczaka plazmocytowego co najmniej jedną linią leczenia.

Do retrospektywnej analizy włączono 413 kolejnych chorych leczonych na szpiczaka plazmocytowego hospitalizowanych w Oddziale Hematologii S.S. im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 2006-2017. W badanym materiale było 234 (56,7%) kobiet i 179 (43,3%) mężczyzn. Wiek badanych zawierał się w przedziale od 27 lat do 89 lat i wynosił średnio 66,9 lat. (Ryc.1)



Dane kliniczne i laboratoryjne szpiczaka zebrano dla 398 /413 (96,6%) kolejnych chorych.

Laboratoryjne badania diagnostyczne jakie wykonywano u chorych to badania niezbędne do ustalenia rozpoznania szpiczaka plazmatyczno komórkowego oraz jego zaawansowania klinicznego i wskaźników rokowniczych zawarte są w rozdziale 1.5, oraz Tabeli 2.

Schematy leczenia jakie zastosowano u chorych przedstawiono w paragrafie 4.3.2.6.

Monitorowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie odbywało się bieżąco przy podaniu każdego cyklu terapii co pozwalało określić ilość cykli leczenia, szczegółowe badania oceniające odpowiedź na daną linię wykonywano po zakończeniu każdej linii leczenia. U chorych stosowano leczenie wspomagające w postaci podaży bisfosfonianów drogą dożylną, przetoczeń preparatów krwi, stosowania erytropoetyny, leczenia przeciwbólowego, wsparcia psychologa klinicznego.

3.2 Oceniane czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badane zależności.

3.2.1 Typ i postać szpiczaka – typ: w badanej grupie chorych uwzględniono klasę wydzielanych klonalnych immunoglobulin IgA, IgG, IgM, rodzaj łańcucha lekkiego kappa/lambda; (Tab.8) postać: odosobniona/uogólniona, wydzielająca/niewydzielająca.(Ryc.2.)

3.2.2 Stopień zaawansowania klinicznego wg kryteriów Durie Salmona. (Ryc.3)

3.2.3 Indeks prognostyczny wg ISS, R-ISS. (Ryc.4)

3.2.4 Badania cytogenetyczne wykonane z materiału uzyskanego z biopsji szpiku w chwili rozpoznania.(Tab.9)

3.2.5 Zdarzenia w badanym materiale dla celów analizy wielowariantowej (Tab.10): za „zdarzenie” przyjęto wystąpienie sytuacji klinicznej wylistowanej poniżej, która występowała u chorego w przebiegu szpiczaka plazmocytozy w trakcie obserwacji:

- a) leczenie chirurgiczne zmian kostnych
- b) radioterapia zmian nowotworowych
- c) zastosowanie autoHSCT
- d) zastosowanie tandemowej auto SCT w którejkolwiek linii leczenia
- e) wystąpienie powikłań zakrzepowych w którejkolwiek linii
- f) występowanie niewydolności nerek w chwili diagnozy
- g) konieczność leczenia nerkozastępczego dializami na dowolnym etapie choroby
- h) występowanie "drugiego" nowotworu
- i) zastosowanie bortezomibu w którejkolwiek linii leczenia
- j) zgon chorego

3.2.6 Liczba linii leczenia (Tab.17), stosowane schematy (Tab.11, 11a), wyniki leczenia (Tab.12, 12a, 14,15,16),czas obserwacji. (Tab.18)

3.2.7 Przyczyny zgonów oraz pojęcie zgonów wczesnych (w analizie przyjęto kryterium

czasowe < 6 m-cy od rozpoznania) w modelu regresji logistycznej (Ryc.5, 6, 7, 8, 9, Tab.20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

3.2.8 Niewydolność nerek w chwili diagnozy –jako kryterium występowania przyjęto zgodnie z definicją IMWG 2014 poziom kreatyniny > 177 umol/l.

3.2.8.1 Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białka całkowitego w chwili diagnozy. (Tab.27, Ryc.10)

3.2.8.2 Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białka monoklonalnego w moczu w chwili rozpoznania. (Tab.28, Ryc.11)

3.2.8.3 Wpływ występowania niewydolności nerek w chwili diagnozy na całkowite przeżycie. (Ryc.12)

3.2.9 Wpływ leczenia wysokodozowanego wspartego autoprzeszczepieniem komórek hematopoetycznych, oraz tandemowego leczenia przeszczepowego na wskaźniki OS, TTP. (Ryc.13, 14, 15, 16, Tab.29, 30)

3.2.10 Występowanie powikłań zakrzepowych definiowanych jako wystąpienie objawów klinicznych żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej potwierdzonej w ultrasonograficznym teście uciskowym (CUS) i/lub angio-TK na dowolnym etapie przebiegu szpiczaka plazmocytozy. (Ryc.17, Tab.31, 32, 33, 34, 35, 36)

3.2.11 Korelacja podwyższonego poziomu LDH w chwili rozpoznania z wybranymi parametrami: poziomy IgG, IgA, IgM, kappa, lambda, k/l, OB, Hb, WBC, PLT, Ca, białkomocz, wiek chorych, procent nacieku plazmatycznie komórkowego w szpiku. (Ryc.37, 38)

3.2.12 Czynniki wpływające na występowanie osteolitycznych zmian kostnych (≥ 1) w badanym materiale diagnozowanych przesiewowo konwencjonalnym rtg czaszki, miednicy kręgosłupa, niskodawkową tomografią całego ciała (WBLDCT – Whole Body Low Dose Computed Tomography) a w razie występowania dolegliwości ze strony układu kostnego tomografii komputerowej z użyciem kontrastu lub rezonansu magnetycznego (NMR –Nuclear Magnetic Resonance). (Ryc. 18, Tab. 39, 40, 41, 42, 43)

3.2.13 Leczenie chirurgiczne zmian kostnych w badanym materiale – w przypadkach zmian litycznych w trzonach kręgów stosowano kyfo i wertyebroplastykę, odbarczenie rdzenia kręgowego, stabilizację przy użyciu metalowego materiału. (Ryc.19, 20, 21)

3.3 Oceniane wskaźniki przeżycia.

3.3.1 Odsetek całkowitych przeżyć (OS- czas od rozpoznania do zgonu lub utraty z obserwacji) oraz czas do progresji (TTP, czas od początku pierwszej i kolejnych linii leczenia do progresji choroby). (Ryc.22)

3.3.2 Wpływ poziomu białka całkowitego (TP) (Ryc.23. Tab. 44, 44a, 44b), poziomu białka monoklonalnego w moczu (Ryc.24, Tab. 45, 45a, 45b), rodzaju białka monoklonalnego w chwili rozpoznania na wskaźniki OS i TTP. (Ryc.25,26)

3.3.3 Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) po leczeniu indukującym na wskaźniki OS i TTP (Ryc.27, Tab. 46)

3.3.4 Wpływ zaawansowania klinicznego choroby w chwili rozpoznania na wskaźniki OS i TTP.(Ryc.28, Tab.47)

3.3.5 Wpływ wskaźnika prognostycznego ISS ocenianego w chwili rozpoznania na OS i TTP.(Ryc.29, 30, Tab. 48, 49)

3.3.6 Wpływ wielkości nacieku w szpiku na OS i TTP. (Ryc.31,32, Tab.50)

3.3.7 Wpływ rodzaju leczenia indukującego na wskaźniki OS i TTP.(Ryc.33, 34, Tab.51)

3.3.8 Wpływ zastosowania wysokodozowanej chemioterapii wspartej auto-HCT na wskaźniki OS i TTP. (Tab.52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 Ryc. 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44).

3.4 Opis stosowanych metod statystycznych.

Analiza statystyczna zebranego retrospektywnie materiału obejmowała zarówno zmienne ilościowe, rangowe jak i jakościowe.

Zmienne ilościowe takie jak czas do progresji TTP oraz wyniki parametrów biochemicznych przedstawiono za pomocą następujących parametrów rozkładu: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana oraz minimum i maksimum. Do analizy tych parametrów w wybranych grupach ryzyka, zastosowanego leczenia lub wybranych parametrów klinicznych takich jak zaawansowanie kliniczne zastosowano testy nieparametryczne:

test Manna-Whitneya gdy czynnik ryzyka miał dwie kategorie.

test Wilcoxona w przypadku czynników ryzyka posiadających więcej niż dwie kategorie.

Obliczono również korelację rang pomiędzy poziomem LDH a wybranymi parametrami biochemicznymi.

Zmienne rangowe lub jakościowe przedstawiono w formie licznosci i częstości występowania. W analizie tych zmiennych stosowano test niezależności Chi2 do analizy czynników ryzyka wystąpienia zgonów wczesnych.

Test niezależności Chi2 stosowano również do analizy wyników po chemioterapii w kolejnych liniach.

Analizowano również występowanie powikłań w zależności od wybranych czynników ryzyka testem niezależności Chi2.

Metody analizy przeżycia zastosowano do porównań OS w analizowanych grupach ze względu na wybrane czynniki ryzyka, zastosowanego leczenia, wyników leczenia po każdej linii oraz wybranych parametrów klinicznych.

Ponadto z całego materiału wyłoniono grupę pacjentów z autoHSCT. W tej grupie analizowano OS w zależności od wybranych czynników, jak i wpływ wybranych czynników ryzyka na występowanie OS mniejszego lub większego od 5 lat testem niezależności Chi2. Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów słupkowych, kołowych oraz liniowych.

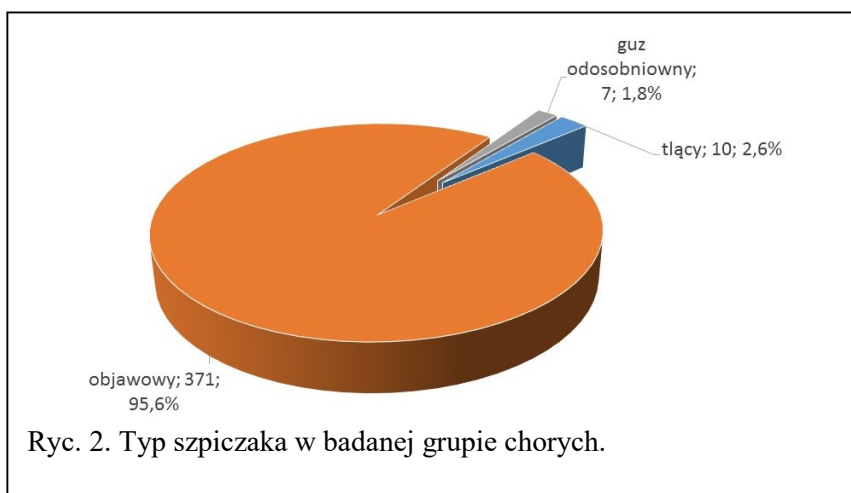
Za statystycznie znamienne przyjmowano te wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Brak istotności statystycznej oznaczano skrótem NS (Nieistotne Statystycznie).

Obliczenia statystyczne wykonano pakietem statystycznym Statistica 13 PL.

4. WYNIKI.

4.3.2. Oceniane czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badane zależności.

4.3.2.1 Typ i postać szpiczaka plazmocytoowego w badanej grupie chorych.

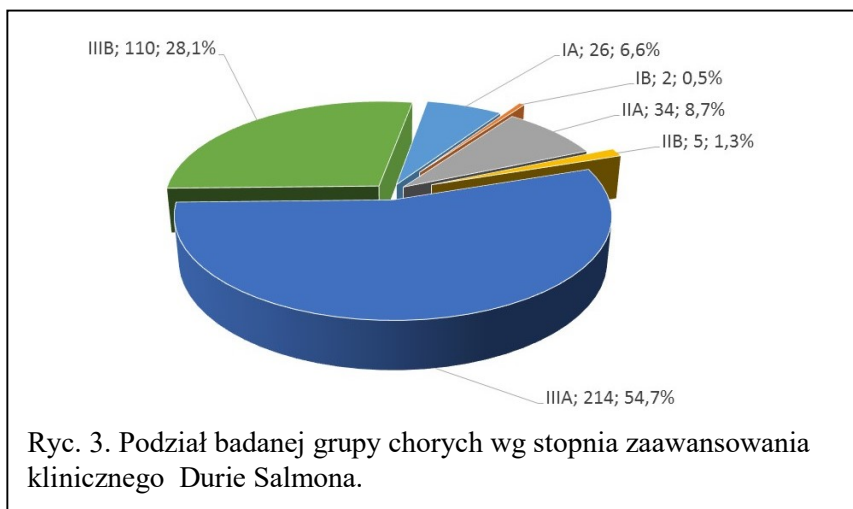


Dane dotyczące postaci szpiczaka plazmocytoowego zebrano dla N=399 /413 (96,6%) ocenianych chorych.

Tabela 8.
Podział badanej grupy chorych ze względu na postać szpiczaka plazmocytoowego.

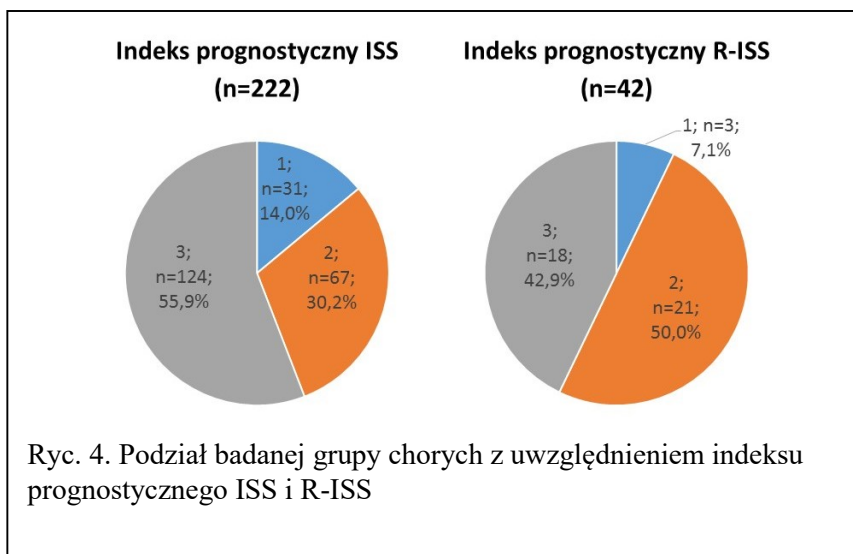
Postać MM	Liczba	Procent
IgA	12	3,0%
IgA kappa	47	11,8%
IgA lambda	25	6,3%
IgG	34	8,5%
IgG kappa	155	38,8%
IgG lambda	67	16,8%
IgM	1	0,3%
IgM lambda	3	0,8%
LC	9	2,3%
LC kappa	28	7,0%
LC lambda	12	3,0%
postać niewydzielająca	4	1,0%
guz odosobniony	2	0,5%
Razem	399	100,0%

4.3.2.2 Stopień zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytowego wg Durie Salmona w chwili rozpoznania.



Dane na temat stopnia zaawansowania zebrano dla N=391/413 (94,7%) badanych chorych

4.3.2.3 Indeks prognostyczny u chorych na szpiczaka plazmocytowego w chwili rozpoznania.



Indeks prognostyczny ISS w chwili rozpoznania określono dla N=222 chorych (53,7%)
zrewidowany indeks prognostyczny R-ISS określono dla N= 42 (10,4%) badanych
chorych

4.3.2.4 Badania cytogenetyczne.

Badanie cytogenetyczne określające kariotyp komórek szpiczaka plazmocytoowego
wykonano u N=43 (10,4%) badanych chorych.

Tabela 9.
Wyniki badania cytogenetycznego.

Wynik	Liczba	Procent
prawidłowy	22	51,1%
t (4;14)	11	25,6%
del tp53, t(4;14)	3	7,0%
del 13	1	2,3%
del tp53	3	7,0%
hiperdiploidia	1	2,3%
trisomia 17, 17p13	1	2,3%
trisomia 17, del TP 53	1	2,3%
RAZEM	43	100,0%

4.3.2.5 Zdarzenia w badanym materiale. – określone w tabeli 10.

Tabela 10.
Zdarzenia w badanym materiale.

zdarzenie	liczba	procent
leczenie chirurgiczne	50	12,1%
radioterapia	48	11,6%
auto-HCT	47	11,4%
tandemowa transplantacja	21	5,1%
powikłania zakrzepowe w którejkolwiek linii	38	9,2%
niewydolność nerek	117	28,3%
leczenie nerkozastępcze dializami	28	6,8%
"drugi" nowotwór	41	9,9%
zastosowanie bortezomibu	133	32,2%
zgon	204	49,4

4.3.2.6 Liczba linii leczenia, stosowane schematy, odpowiedź na terapię, czas obserwacji.

Tabela 11.
Leczenie 1linii (szczegółowo).

leczenie 1 linii	Liczba	procent
2 VAD + 4 CTD	1	0,3%
CD	3	0,9%
COP	2	0,6%
COP+Alkeran	1	0,3%
CP	2	0,6%
CTD	77	21,9%
MD	1	0,3%
MP	137	38,9%
MPT	37	10,5%
P	2	0,6%
PAD	1	0,3%
rtg	2	0,6%
TD	1	0,3%
VAD	28	8,0%
VCD	1	0,3%
VCP	1	0,3%
VD	2	0,6%
VMP	17	4,8%
VTD	29	8,2%
obs	7	2,0%
Razem	352	100,0%

Tabela 11a.
Leczenie 1linii (uogólnione).

leczenie 1 linii	Liczba	procent
Lek wiodący bortezomib	49	14,0
Lek wiodący talidomid	115	32,9
chemioterapia tradycyjna	177	50,6
radioterapia	2	0,6
obserwacja	7	2,0

Tabela 12.
Wynik leczenia 1 linii(szczegółowo).

wynik leczenia 1 linia	Liczba	Procent
CR	55	20,7%
sCR	5	1,9%
PR	100	37,6%
VGPR	42	15,8%
SD	36	13,6%
PD	27	10,2%
obs	1	0,4%
RAZEM	266	100,0%

Tabela 12a.
Wynik leczenia 1 linii (uogólnione).

wynik leczenia 1 linia	Liczba	Procent
CR, sCR	60	22,6
VGPR lub PR	142	53,4
SD lub PD	63	23,8

Dane dotyczące rodzaju terapii 1 liniowej uzyskano dla N=352 chorych, dane umożliwiające weryfikację odpowiedzi na leczenie 1 linii uzyskano dla N= 266/352 chorych.

Tabela 13.
Zastosowanie podtrzymywania po 1 linii.

Stosowanie podtrzymywania po 1 linii leczenia	Liczba	Procent
Nie	163	58,6%
tak	115	41,4%
RAZEM	278	100,0%

Uzyskane wyniki po chemioterapii w kolejnych liniach z uwzględnieniem rodzaju leku wiodącego.

Tabela 14.
Lek wiodący terapii 1 linii a wynik po 1 linii.

leczenie 1 linia	wynik po 1 linii			Istotność różnic
	CR (n=53)	PR lub sCR lub VGPR (n=146)	SD lub PD (n=61)	
bortezomib	17	24	6	p<0,001
	36,17%	51,06%	12,77%	
talidomid	24	55	18	
	24,74%	56,70%	18,56%	
chemioterapia standardowa	12	67	37	
	10,34%	57,76%	31,90%	

Tabela 15.
Lek wiodący terapii w 2. linii i odpowiedź na leczenie.

leczenie 2 linia	wynik po 2 linii			Istotność różnic
	CR (n=10)	PR lub sCR lub VGPR (n=37)	SD lub PD (n=38)	
bortezomib	6	16	13	p=0,064
	17,14%	45,71%	37,14%	
talidomid	4	15	10	
	13,79%	51,72%	34,48%	
lenalidomid	0	0	5	
	0,00%	0,00%	100,00%	
chemioterapia standardowa	0	6	10	
	0,00%	37,50%	62,50%	

Tabela 16.
Lek wiodący terapii w 3. linii i odpowiedź na leczenie.

leczenie 3 linia	wynik po 3 linii			Istotność różnic
	CR (n=7)	PR lub sCR lub VGPR (n=13)	SD lub PD (n=23)	
bortezomib	7	4	7	p=0,063
	38,89%	22,22%	38,89%	
talidomid	0	4	6	
	0,00%	40,00%	60,00%	
lenalidomid	0	4	7	
	0,00%	36,36%	63,64%	
chemioterapia standardowa	0	1	3	
	0,00%	25,00%	75,00%	

Tabela 17.
Liczba linii leczenia w badanej grupie.

linia leczenia	Liczba	Procent
I linia	352	85,2%
II linia	160	38,7%
III linia	75	18,2%
IV linia	40	9,7%
V linia	18	4,4%
VI linia	8	1,9%
VII linia	3	0,7%
VIII linia	3	0,7%
IX linia	2	0,5%

Tabela 18.
Czas obserwacji w badanym materiale.

obserwacje	n	czas obserwacji			
		średnia	odch.std	min	max
żyjący	209	1291 dni 43 mies.	1003 dni	5 dni	5330 dni 178 mies.
OS	204	865 dni 29 mies.	1085 dni	1 dni	8373 dni 279 mies.
Ogółem	413	1081 dni 36 mies.	1064 dni	1 dni	8373 dni 279 mies.

4.3.2.7 Przyczyny zgonów oraz pojęcie zgonów wczesnych w modelu regresji logistycznej.

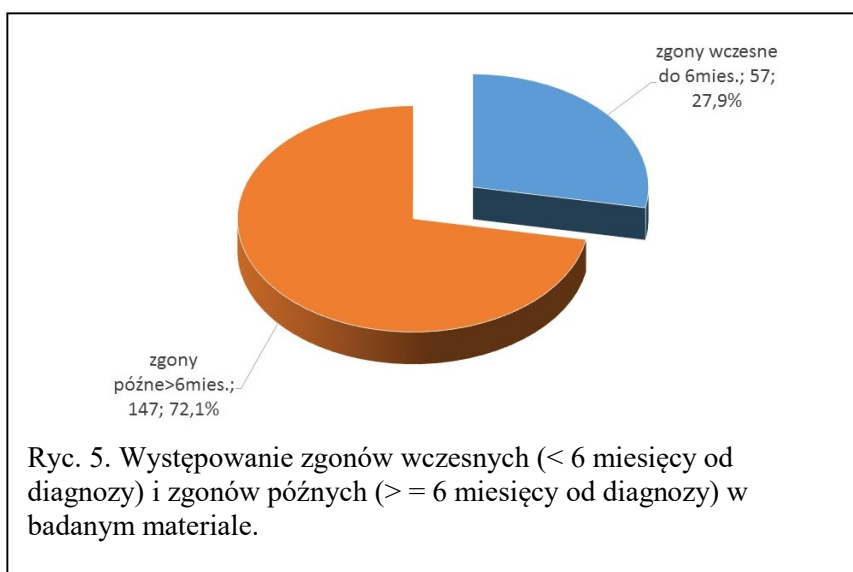
Tabela 19.
Przyczyny zgonów w badanym materiale.

przyczyny zgonów	Liczba	Procent
progresja schorzenia podstawowego	16	7,84%
zapalenie płuc	9	4,41%
NZK	1	0,49%
zatorowość płucna lub zgon w czasie dializy	2	0,98%
wstrząs septyczny	1	0,49%
niewydolność krążeniowo-oddechowa	1	0,49%
niewydolność wielonarządowa	1	0,49%
brak informacji	173	84,80%

Zgony wczesne.

Występowanie zgonów wczesnych (< 6 m-cy od rozpoznania) było istotnie statystycznie większe w grupie: mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u chorych z większym białkomoczem.

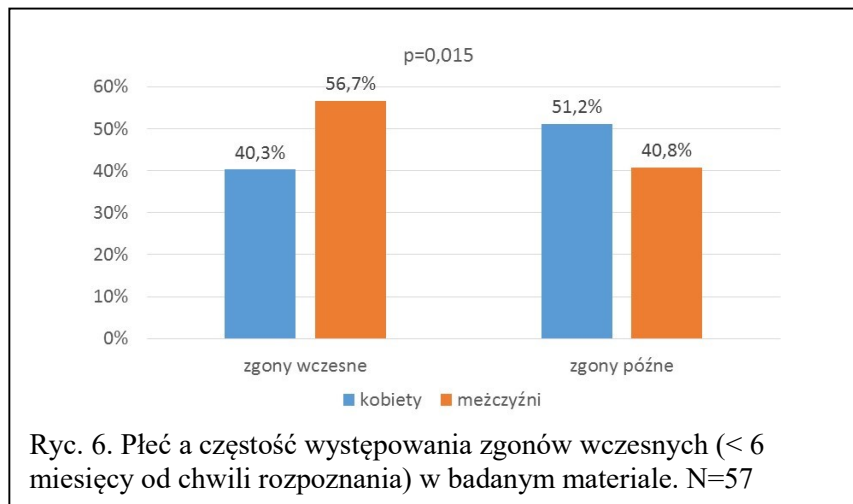
W badanym materiale stwierdzono 204 zgony, wśród nich 57/204 (27,9%) spełniało kryterium zgonu wczesnego (< 6 miesięcy od chwili rozpoznania) (Ryc. 5).



Występowanie zgonów wczesnych zależało znamienne od płci badanych chorych .W grupie zgonów wczesnych było znamienne więcej mężczyzn niż kobiet (p=0,015) (Tab.20, Ryc.6).

Tabela 20.
Zależność występowania zgonów wczesnych od płci badanych chorych.

zgony	n	Płeć		istotność
		kobiety	mężczyźni	
wczesne	57	23 40,35%	34 59,65%	p=0,015
późne	147	87 59,18%	60 40,82%	



Wiek chorych w chwili rozpoznania nie miał wpływu na występowanie zgonów wczesnych (< 6 miesięcy od chwili rozpoznania) (Tabela 21).

Tabela 21.
Wpływ wieku chorych w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych (< 6 miesięcy od chwili rozpoznania) w badanym materiale.

zgony	n	wiek			istotność
		do 60 lat	61-75lat	powyżej 75 lat	
wczesne	57	14	24	19	NS
		24,56%	42,11%	33,33%	
późne	147	35	77	35	
		23,81%	52,38%	23,81%	

Poziom LDH w surowicy w chwili rozpoznania nie korelował z występowaniem zgonów wczesnych (Tabela 22).

Tabela 22.
Wpływ poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w chwili rozpoznania a występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

zgony	n	LDH U/L		istotność
		<248	>248	
wczesne	40	30	10	NS
		75,00%	25,00%	
późne	82	68	14	
		82,93%	17,07%	

Poziom hemoglobiny (Hb) nie miał wpływu na występowanie zgonów wczesnych (Tabela 23).

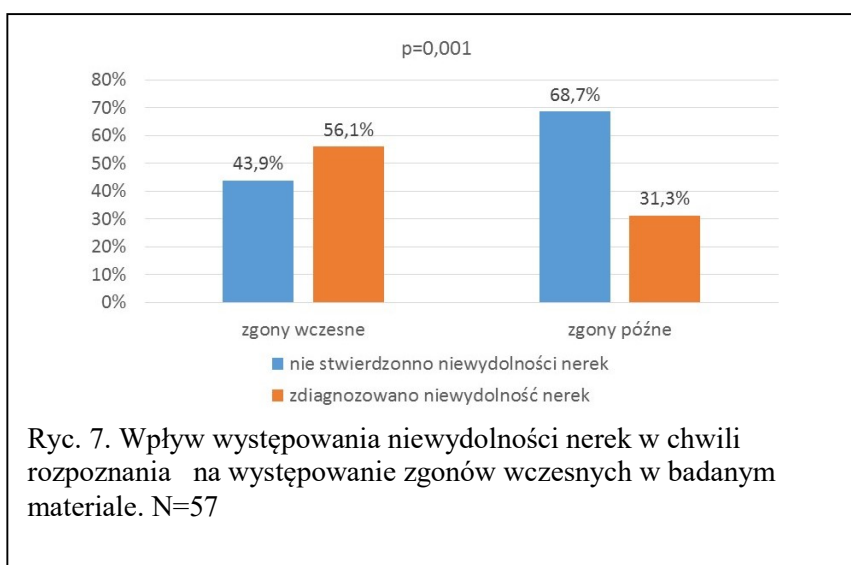
Tabela 23.
Wpływ poziomu hemoglobiny (Hb) w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

zgony	n	Hb g/%			istotność
		<8,5	8,5-10	>10	
wczesne	46	10	15	21	NS
		21,74%	32,61%	45,65%	
późne	100	12	38	50	
		12,00%	38,00%	50,00%	

Występowanie zgonów wczesnych korelowało znamienne z niewydolnością nerek stwierdzaną w chwili rozpoznania. W grupie chorych, u których wystąpił wczesny zgon niewydolność nerek odnotowano u 56,1% chorych ($p=0,001$) (Tabela 24, Ryc. 7).

Tabela 24.
Zależność występowania niewydolności nerek w chwili rozpoznania a występowaniem zgonów wczesnych w badanym materiale.

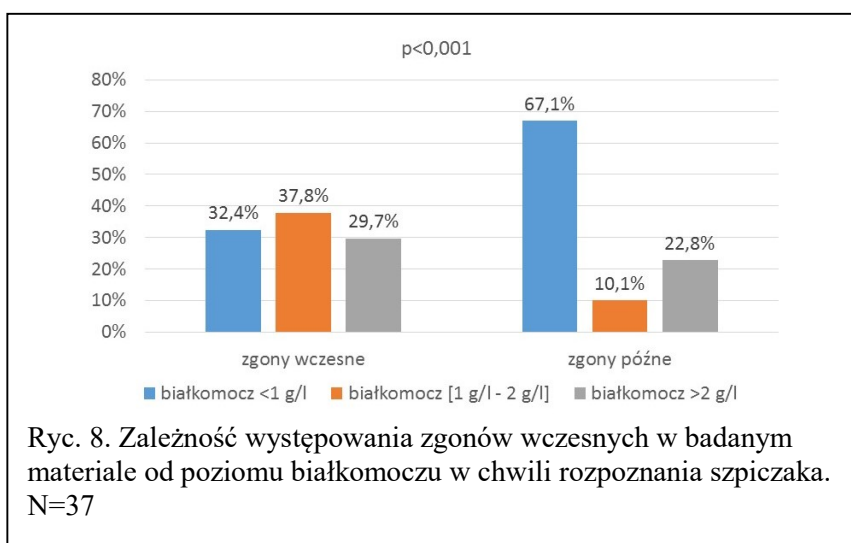
zgony	n	niewydolność nerek		istotność
		nie stwierdzono	zdiagnozowano	
wczesne	57	25	32	$p=0,001$
		43,86%	56,14%	
późne	147	101	46	
		68,71%	31,29%	



Występowanie zgonów wczesnych zależało statystycznie znamienne ($p < 0,001$) od poziomu białkomoczu. W grupie chorych u których wystąpił zgon wczesny białkomocz < 1 g/l miało 32,4% chorych podczas gdy u chorych u których wystąpił zgon późny białkomocz < 1 g/l miało aż 67,1% badanych chorych (Tab. 25, Ryc. 8).

Tabela 25.
Wpływ poziomu białkomoczu w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

zgony	n	białkomocz			istotność
		< 1	1-2	> 2	
wczesne	37	12 32,43%	14 37,84%	11 29,73%	$p < 0,001$
późne	79	53 67,09%	8 10,13%	18 22,78%	



Omówienie

Dla badanych chorych stworzono model regresji logistycznej dla występowania zgonu wczesnego w którym zmienną zależną było wystąpienie zgonu wczesnego zakodowanego jako 1 i zgonu późnego zakodowanego jako 0.

Do modelu prowadzono następujące zmienne niezależne:

Płeć, wiek, wydzielanie białka IgA, wydzielanie białka IgG, choroba łańcuchów lekkich LC, poziom LDH, Hb i białkomoczu.

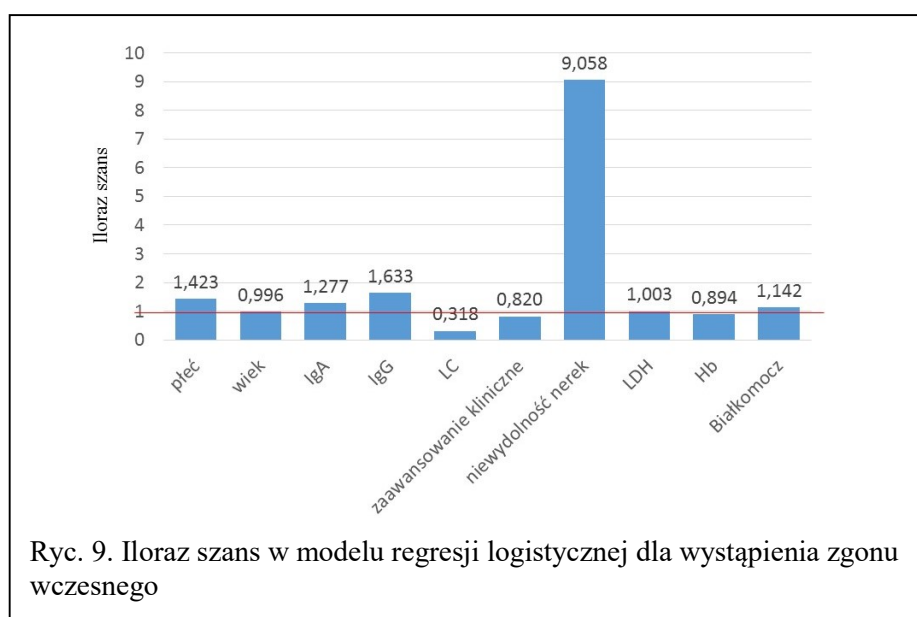
Model ten okazał się statystycznie znamieny na poziomie $p = 0,008$. Przy czym statystycznie istotny wpływ na występowanie zgonów wczesnych miało jedynie

występowanie niewydolności nerek ($p=0,004$). Niewydolność nerek ($OR=9,1$) zwiększała szanse na wystąpienie zgonu wczesnego 9-ciokrotnie (Tab. 26, Ryc.9).

Tabela 26.

Model regresji logistycznej dla wystąpienia zgonu wczesnego ($p=0,008$)					
parametr	wsp. Beta	p	iloraz szans (OR)	95% przedział ufności	
stała	-0,410	0,844			
pleć	0,353	0,538	1,423	0,462	4,379
wiek	-0,004	0,878	0,996	0,952	1,043
IgA	0,245	0,761	1,277	0,263	6,194
IgG	0,490	0,535	1,633	0,347	7,681
LC	-1,144	0,228	0,318	0,049	2,049
zaawansowanie kliniczne	-0,198	0,447	0,820	0,493	1,366
niewydolność nerek	2,204	0,004	9,058	2,026	40,49
LDH	0,003	0,309	1,003	0,997	1,008
Hb	-0,112	0,473	0,894	0,659	1,213
Białkomocz	0,133	0,168	1,142	0,945	1,38

Analiza ilorazu szans w modelu regresji logistycznej wskazuje na zwiększenie szans występowania zgonów wczesnych przy następujących zmiennych niezależnych: płeć ($OR=1,4$), IgA ($OR=1,3$), IgG ($OR=1,6$). Płeć męska zwiększała szanse wystąpienia zgonu wczesnego 1,4 krotnie, wydzielanie białka IgG 1,6 krotnie, wydzielanie białka IgA 1,3 krotnie (Tab. 26. Ryc. 9).



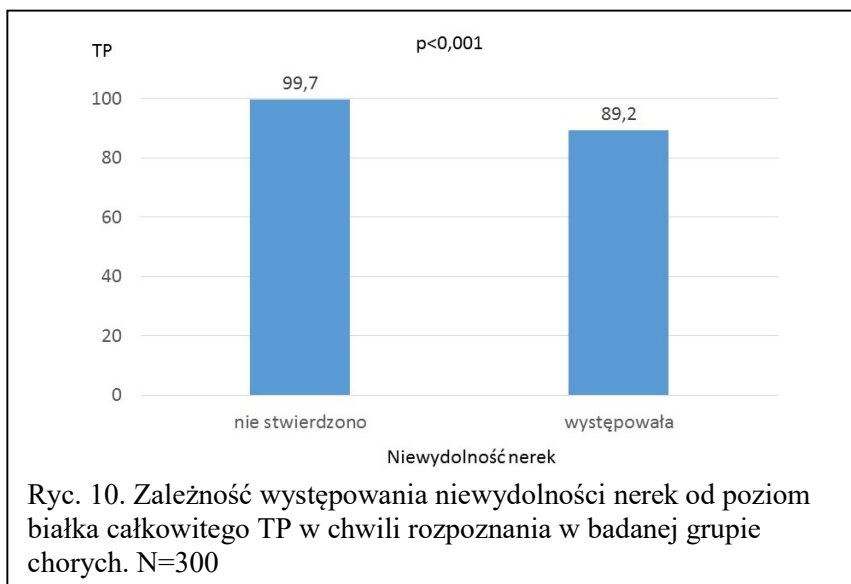
4.3.2.8 Niewydolność nerek.

4.3.2.8.1 Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białka całkowitego.

Poziom białka całkowitego u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek jest statystycznie ($p < 0,001$) niższy niż u chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek (Tabela 27, Ryc. 10).

Tabela 27.
Poziom białka całkowitego a niewydolność nerek w chwili rozpoznania w badanej grupie chorych.

niewydolność nerek	n	poziom białka całkowitego TP [g/l]					ANOVA
		średnia	odch.std	Me	min	max	
nie stwierdzono	213	99,68	23,68	96	49	177	$p < 0,001$
zdiagnozowano	87	89,24	24,92	78	49	153	



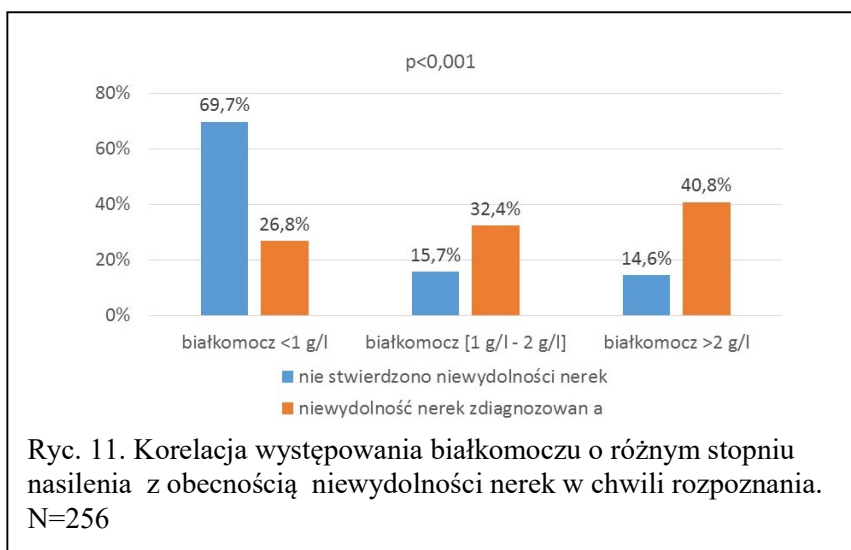
Występowanie niewydolności nerek zależało statystycznie statystycznie ($p < 0,001$) od poziomu białkomoczu (Tabela 10, Ryc. 7). W grupie chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek białkomocz < 1 g/l występował u 69,73% chorych podczas gdy u

chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek białkomocz <1 g/l miało tylko 26,76% chorych.

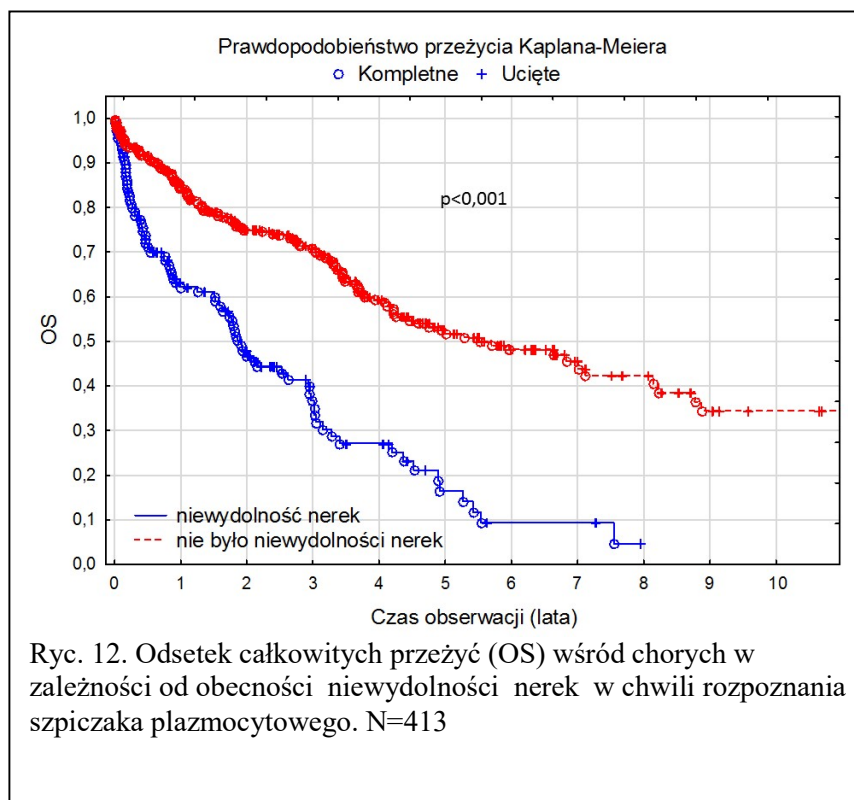
4.3.2.8.2 Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białkomoczu. (Tab.28, Ryc. 11)

Tabela 28.
Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białkomoczu w badanej grupie chorych w chwili rozpoznania.

niewydolność nerek	n	białkomocz			istotność
		<1	1-2	>2	
nie stwierdzono	185	129	29	27	$p<0,001$
		69,73%	15,68%	14,59%	
zdiagnozowana	71	19	23	29	
		26,76%	32,39%	40,85%	

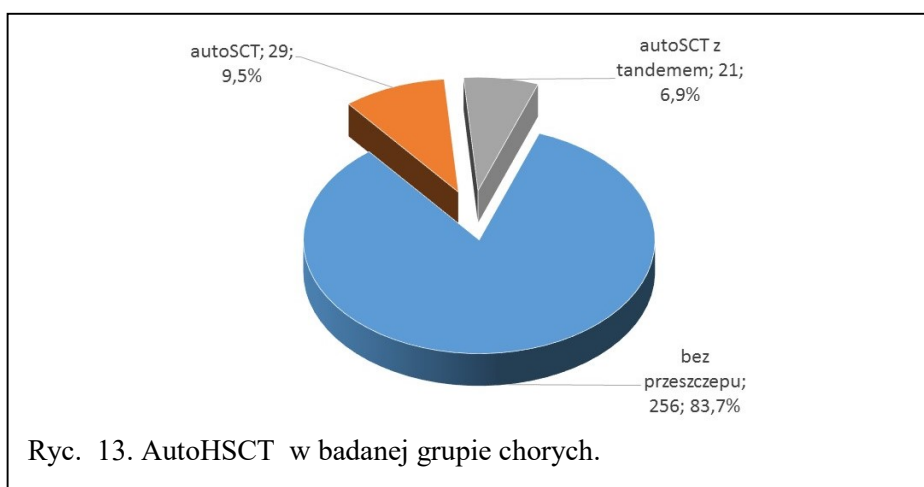


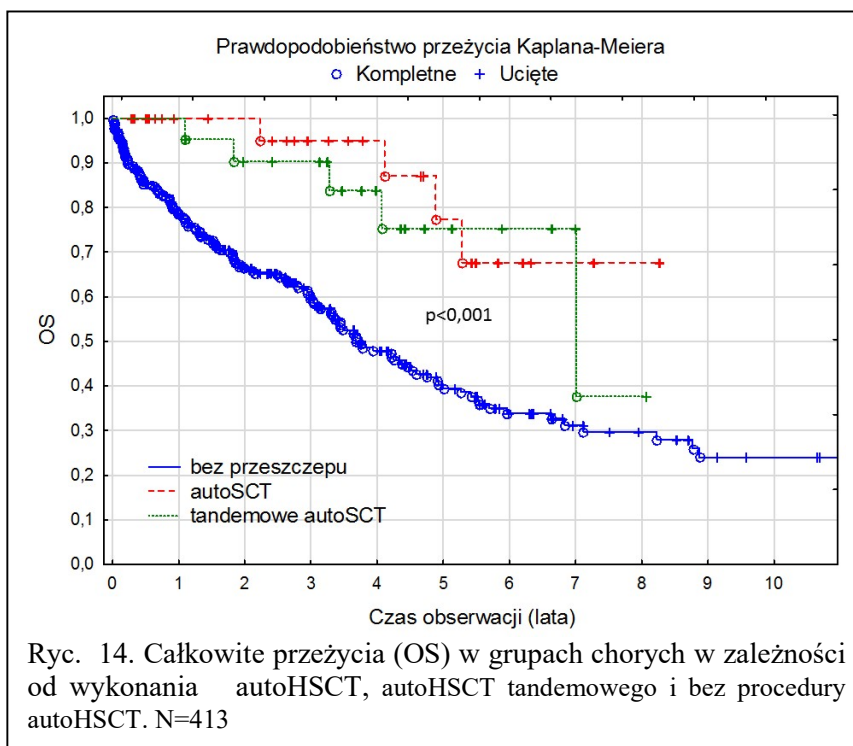
4.3.2.8.3 Wpływ występowania niewydolności nerek w chwili rozpoznania na całkowite przeżycie chorych.(Ryc.12).



4.3.2.9 Wpływ wykonania autoHSCT i tandemowego autoHSCT- na wskaźniki całkowitego przeżycia i czasu do progresji.

AutoHSCT wykonano u chorych 50/ 306 chorych.





Wskaźniki przeżycia w przypadku wykonania pojedynczego autoHSCT

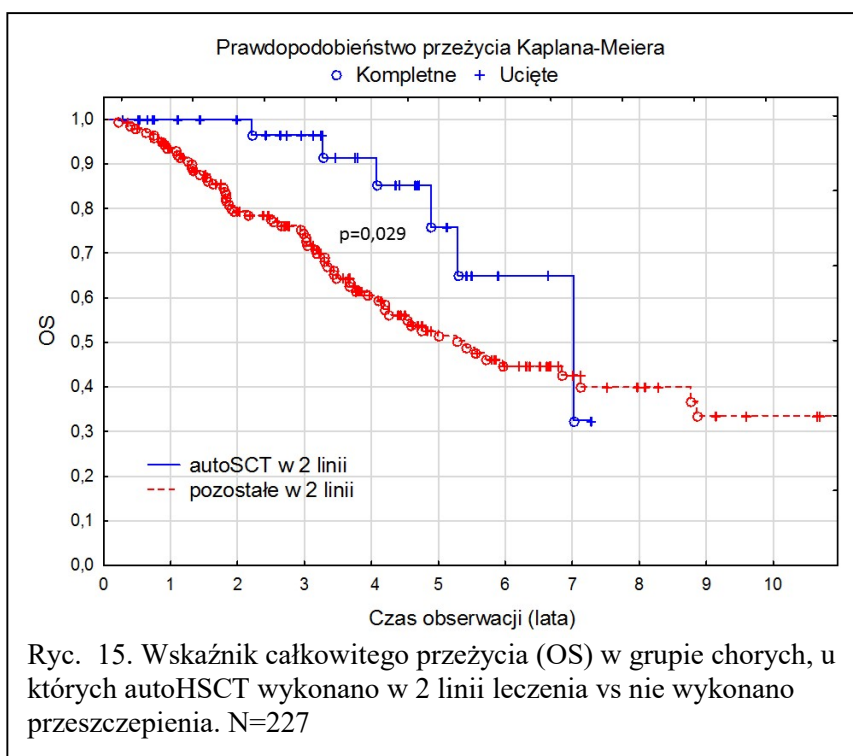


Tabela 29.
Czas do progresji (TTP) po 2. i 3. linii leczenia w zależności od przeprowadzenia autoHSCT w 2. linii.

Czas oceny TTP	leczenie	n	TTP (dni)					Istotność różnic
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 2 linii	autoHSCT w 2 linii	13	748	424	654	300	1855	NS
	inne	63	475	494	291	20	2877	
po 3 linii	autoHSCT w 2 linii	8	465	474	352	56	1555	NS
	inne	31	391	398	261	48	1508	

Wskaźniki przeżycia w przypadku tandemowego autoHSCT

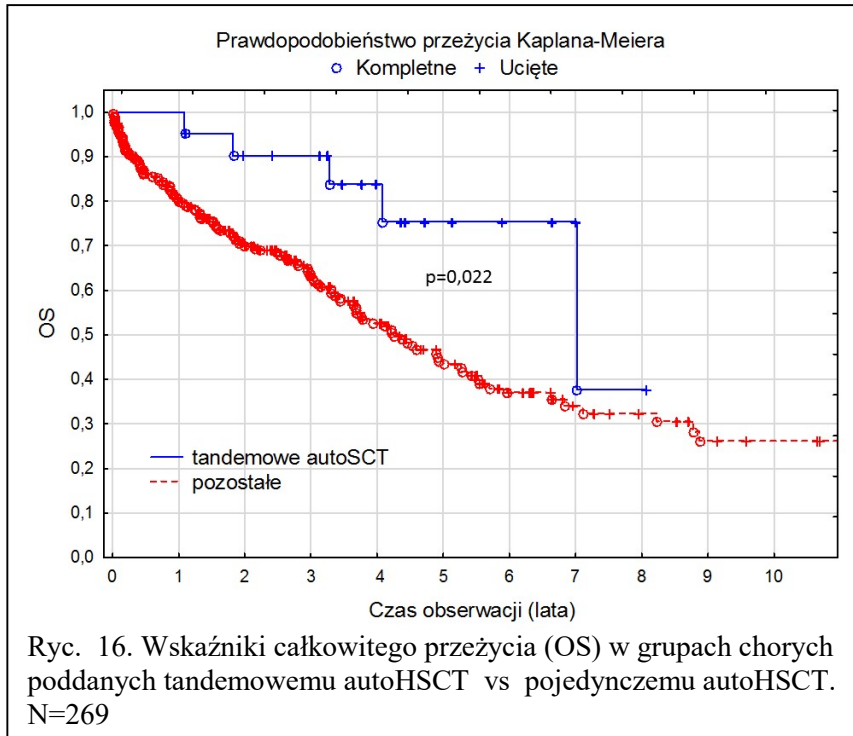


Tabela 30.
Zależność czasu do progresji (TTP) od linii leczenia w której wykonano tandemowego autoHSCT.

Czas oceny TTP	leczenie	nn	TTP (dni)					Istotność różnic
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	tandemowe autoHSCT	19	423	476	297	28	2108	NS
	Inne	113	614	642	381	29	4349	
po 2 linii	tandemowe autoHSCT	10	638	507	537	25	1855	NS
	Inne	56	520	501	351	44	2877	
po 3 linii	tandemowe autoHSCT	6	574	523	396	125	1555	NS
	inne	30	384	398	256	48	1508	

4.3.2.10 Występowanie powikłań zakrzepowych w trakcie wszystkich linii terapii w badanej grupie chorych .



Tabela 31.
Zależność występowania powikłań zakrzepowych od wieku badanych chorych w chwili rozpoznania.

powikłania zakrzepowe	n	wiek			istotność różnic
		<60 lat	60-75 lat	>75 lat	
wystąpiły	38	10	20	8	NS
		26,32%	52,63%	21,05%	
nie wystąpiły	318	73	177	68	
		22,96%	55,66%	21,38%	

Tabela 32.
Występowanie powikłań zakrzepowych w zależności od występowania niewydolności nerek w chwili rozpoznania.

powikłania zakrzepowe	n	niewydolność nerek		istotność różnic
		nie	tak	
wystąpiły	38	26 68,42%	12 31,58%	NS
nie wystąpiły	318	231 72,64%	87 27,36%	

Tabela 33.
Zależność występowania powikłań zakrzepowych od poziomu białkomoczu w chwili rozpoznania.

powikłania zakrzepowe	n	białkomocz			istotność różnic
		<1	[1-2]	>2	
wystąpiły	27	20 74,07%	4 14,81%	3 11,11%	NS
nie wystąpiły	217	123 56,68%	46 21,20%	48 22,12%	

Tabela 34.
Zależność występowania powikłań zakrzepowych od rodzaju białka monoklonalnego.

powikłania zakrzepowe	n	białko monoklonalne				istotność różnic
		IgG	LC	IgA	IgM	
wystąpiły	34	23 67,65%	2 5,88%	8 23,53%	1 2,94%	NS
nie wystąpiły	305	195 63,93%	41 13,44%	67 21,97%	2 0,66%	

Tabela 35.
Występowanie powikłań zakrzepowych a Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny ISS.

powikłania zakrzepowe	n	ISS			istotność różnic
		1	2	3	
wystąpiły	29	6 20,69%	8 27,59%	15 51,72%	NS
nie wystąpiły	188	25 13,30%	57 30,32%	106 56,38%	

Tabela 36.
Zależność występowania powikłań zakrzepowych od rodzaju stosowanego leczenia indukującego.

powikłania zakrzepowe	n	Leczenie indukcyjne			istotność różnic
		chemioterapia tradycyjna	bortezomib	talidomid	
wystąpiły	35	13 36,11%	17 47,22%	5 13,89%	NS
nie wystąpiły	286	147 50,00%	97 32,99%	42 14,29%	

4.3.2.11 Korelacja podwyższonego poziomu LDH z wybranymi parametrami.

Tabela 37.
Korelacja podwyższonego poziomu LDH z wybranymi parametrami.

	r	n	p
IgG	0,0166	N=251	NS
IgA	-0,2339	N=244	p<0,001
IgM	0,0307	N=241	NS
Kappa	0,0564	N=240	NS
lambda	-0,0375	N=239	NS
k/l	-0,0238	N=237	NS
OB	0,0263	N=257	NS
Hb	-0,0665	N=266	NS
WBC	0,1277	N=266	p=0,037
PLT	-0,1013	N=266	NS
Ca	0,0495	N=261	NS
białkomocz	-0,0217	N=226	NS
wiek	-0,0643	N=266	NS
% nacieku w szpiku	0,1669	N=242	p=0,009

Tabela 38.
Zależność między podwyższonym poziomem LDH a Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym (ISS).

LDH	n	ISS			Istotność różnic
		1	2	3	
<248	161	26	53	82	p=0,025
		16,15%	32,92%	50,93%	
>248	28	2	4	22	
		7,14%	14,29%	78,57%	

4.3.2.12 Czynniki wpływające na występowanie zmian osteolitycznych w badanej grupie w chwili rozpoznania.

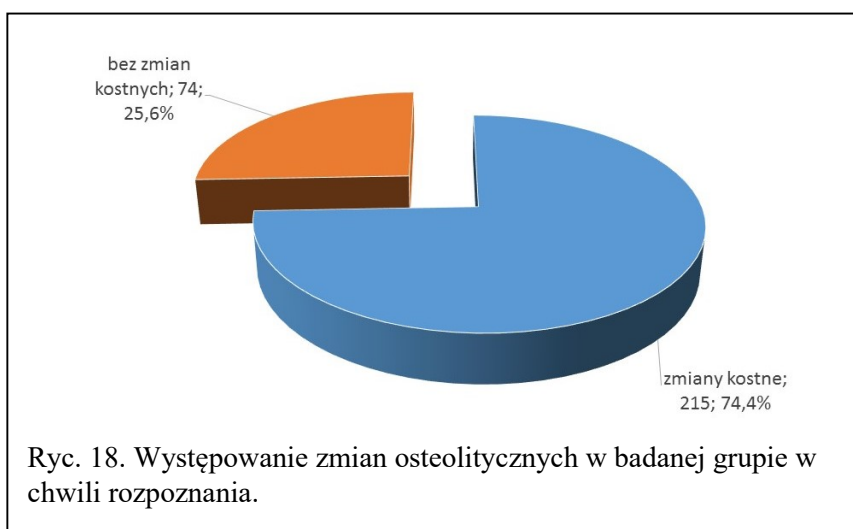


Tabela 39.
Zależność występowania zmian osteolitycznych w chwili diagnozy od płci chorych.

zmiany kostne	płeć		istotność różnic
	Kobiety n=158	Mężczyźni n=131	
występowały	106 67,09%	109 83,21%	p=0,002
nie występowały	52 32,91%	22 16,79%	

Tabela 40.
Wpływ wieku badanych chorych na występowanie zmian osteolitycznych w chwili diagnozy.

zmiany kostne	wiek			istotność różnic
	<60 lat n=75	60-75 lat n=154	>75 lat n=60	
występowały	51 68,00%	123 79,87%	41 68,33%	NS
nie występowały	24 32,00%	31 20,13	19 31,67%	

Tabela 41.
Zależność występowania zmiany osteolitycznych od stopnia nacieku plazmocytarnego w szpiku kostnym w chwili diagnozy w badanej grupie chorych.

zmiany kostne	n	naciek w szpiku			istotność różnic
		<40%	40-60%	>60%	
występowały	194	57 29,38%	31 15,98%	106 54,64%	NS
nie występowały	68	27 39,71%	12 17,65%	29 42,65%	

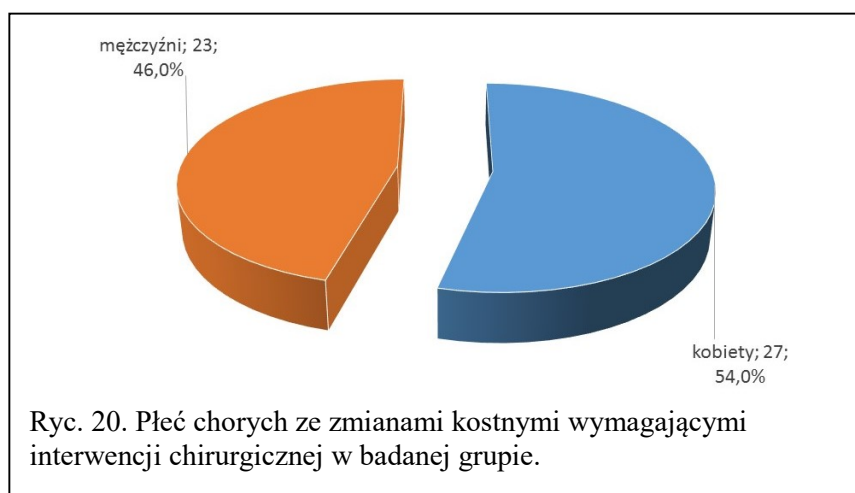
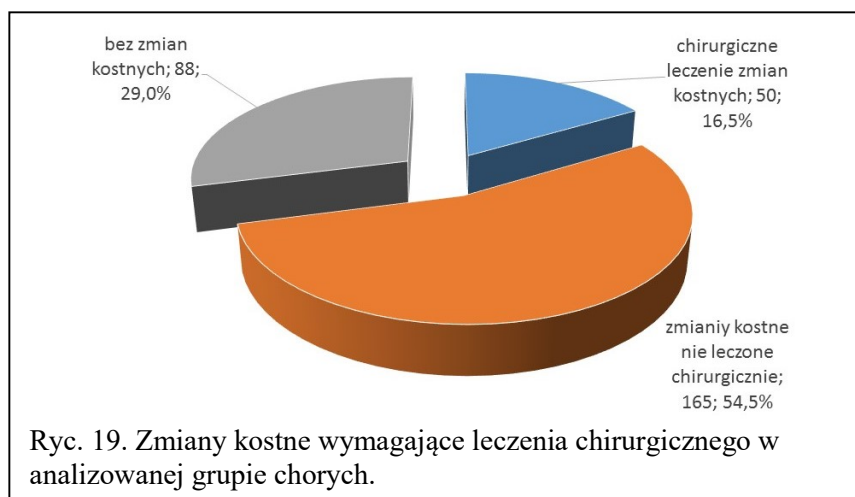
Tabela 42.
Wpływ występowania zmian osteolitycznych na rodzaj zastosowanej chemioterapii w badanej grupie chorych.

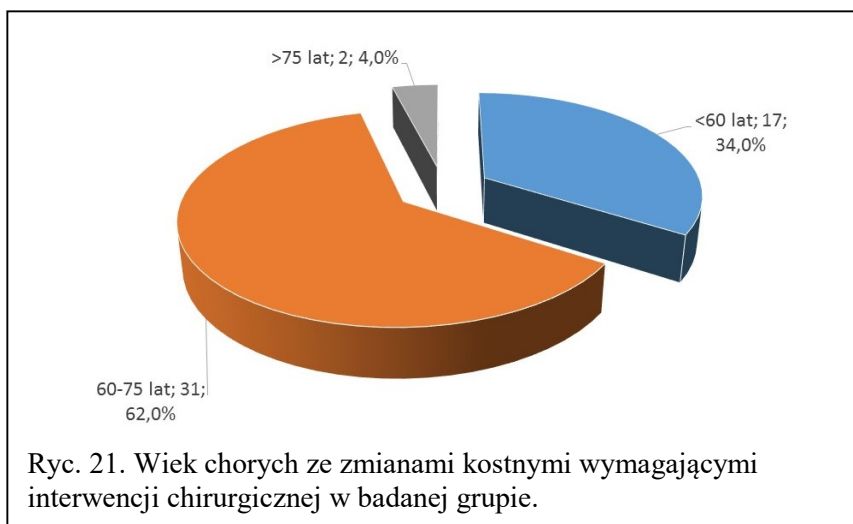
zmiany kostne	n	stosowana chemioterapia w 1 linii			istotność różnic
		chemioterapia tradycyjna	talidomid	bortezomib	
występowały	210	91 43,33%	76 36,19%	41 19,52%	p=0,068
nie występowały	68	35 51,47%	24 35,29%	5 7,35%	

Tabela 43.
Zależność występowania zmian osteolitycznych a Międzynarodowy
Wskaźnik Progностyczny ISS.

zmiany kostne	n	indeks prognostyczny ISS			istotność różnic
		1	2	3	
występowały	148	21	42	85	NS
		14,19%	28,38%	57,43%	
nie występowały	47	8	18	21	
		17,02%	38,30%	44,68%	

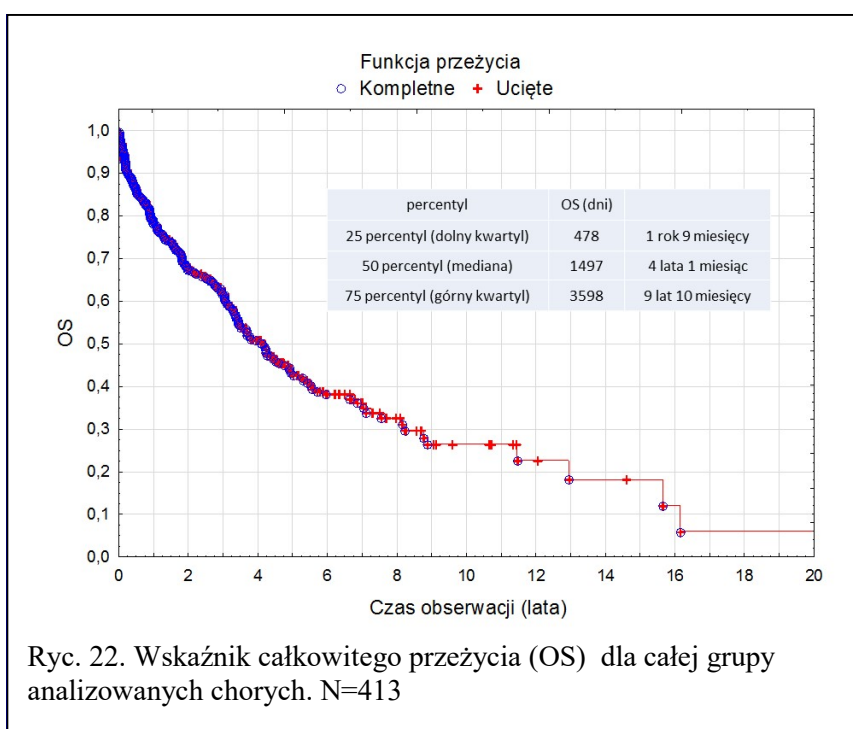
4.3.2.13 Zmiany osteolityczne wymagające leczenia chirurgicznego w analizowanej grupie chorych.





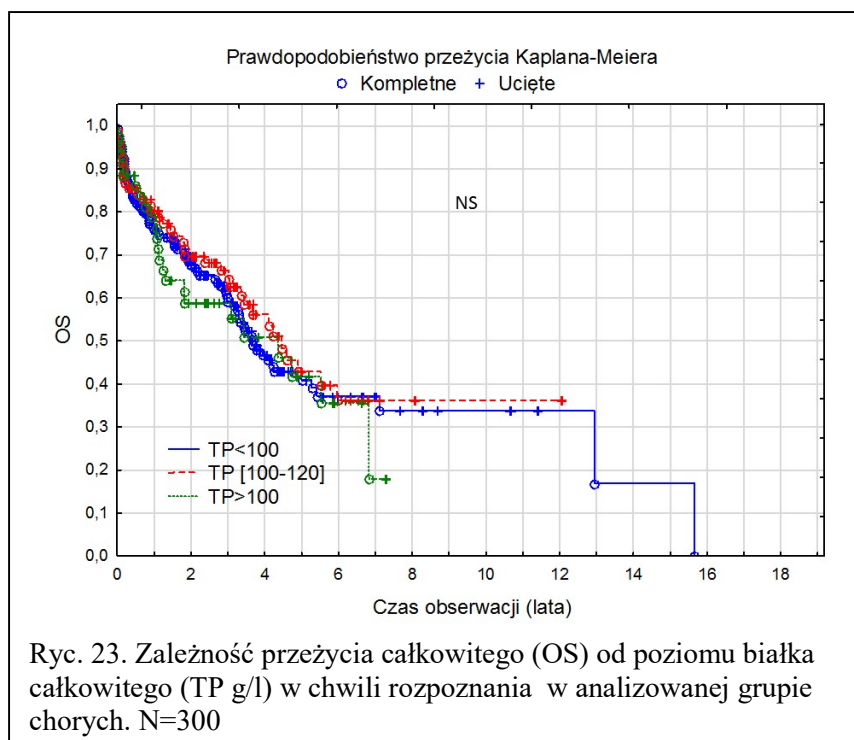
4.3.3 Oceniane wskaźniki przeżycia.

4.3.3.1 Odsetek całkowitych przeżyć (OS) oraz czas do progresji (TTP) definiowany jako czas od początku linii leczenia do progresji choroby dla całej grupy badanych chorych. Ryc.22.



4.3.3.2 Zależność OS i TTP od poziomu białka całkowitego (TP), poziomu białkomoczu i rodzaju białka monoklonalnego.

Poziom białka całkowitego w chwili rozpoznania nie miał wpływu na OS chorych w badanym materiale. (Ryc.23)



Czas do progresji TTP po kolejnych liniach leczenia nie zależał od poziomu białka całkowitego TP przed daną linią leczenia (Tab. 44, 44a, 44b).

Tabela 44.
Czas do progresji (TTP) po 1. linii leczenia a poziom białka całkowitego (TP) w chwili diagnozy.

białko TP	n	TTP po 1 linii (dni)					ANOVA
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<100	75	679	789	381	31	4349	NS
[100-120]	43	477	476	323	28	1982	
>100	20	461	413	330	93	1465	

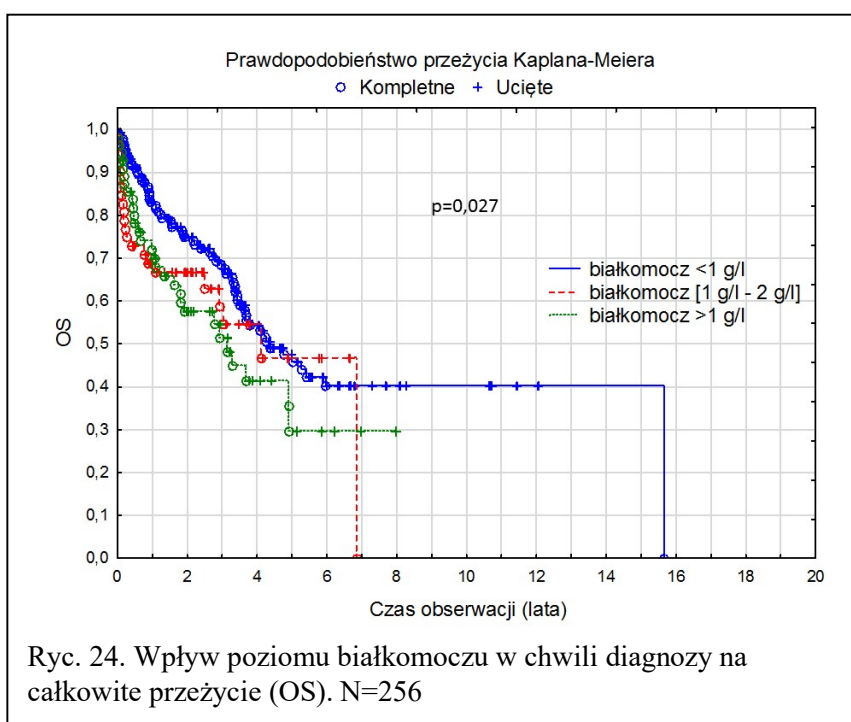
Tabela 44a.
Czas do progresji po 2. linii leczenia a poziom białka całkowitego (TP) przed 2. linią leczenia.

białko TP	n	TTP po 2 linii (dni)					Istotność TP<100 vs TP [100-120]
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<100	38	466	556	312	20	2877	NS
[100-120]	9	471	410	267	25	1308	
>120	1	275		275	275	275	

Tabela 44b.
Czas do progresji (TTP) po 3 linii leczenia a poziom białka całkowitego (TP) przed 3. linią leczenia.

białko TP	n	TTP po 3 linii (dni)					Istotność TP<100 vs TP [100-120]
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<100	25	415	388	261	48	1555	NS
[100-120]	5	370	235	338	52	663	
>120	0						

Białkomocz wpływał istotnie statystycznie ($p=0,027$) na OS chorych w badanym materiale. Najlepsze OS występowały u chorych z białkomoczem < 1 g/l (Ryc. 24).



Czas do progresji TTP po 1 linii leczenia nie zależał od poziomu białkomoczu (Tab.45).

Tabela 45.
Czas do progresji (TTP) po 1. linii leczenia a poziom białkomoczu w chwili diagnozy.

białkomocz	n	TTP po 1 linii (dni)					ANOVA
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<1 g/l	69	565	633	324	29	3629	NS
[1 g/l - 2 g/l]	24	598	534	485	45	2147	
>2 g/l	27	499	445	343	93	2125	

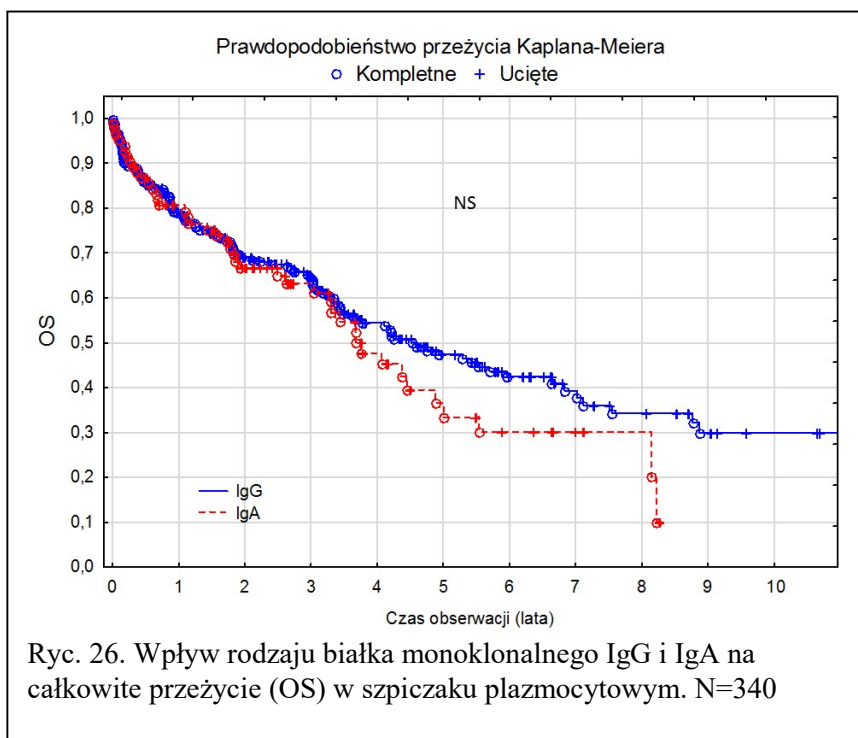
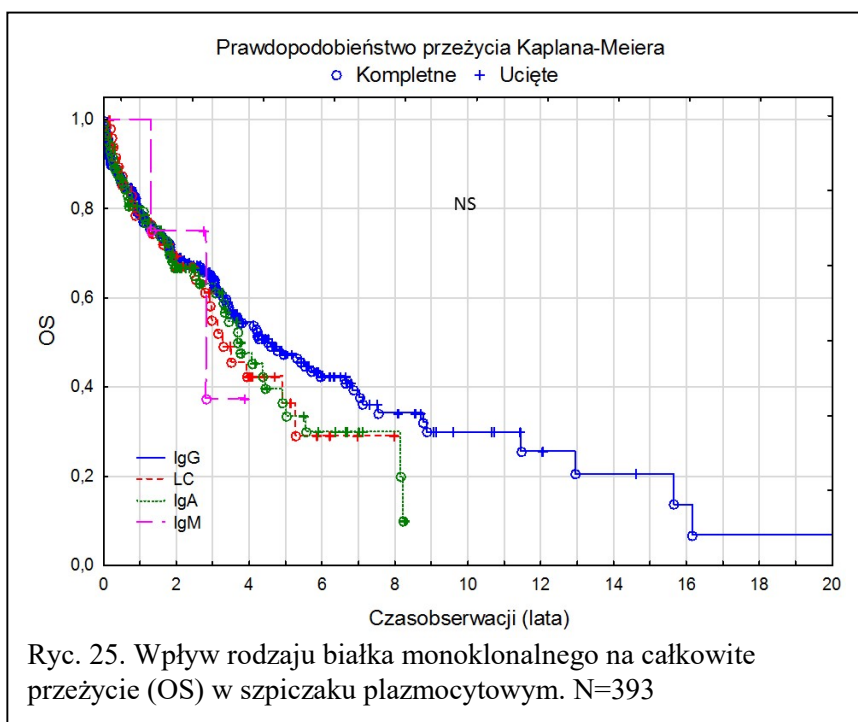
Tabela 45a.
Czas do progresji (TTP) po 2. linii leczenia a poziom białkomoczu przed 2. linią leczenia.

białkomocz	n	TTP po 1 linii (dni)					Istotność Białkomocz <1g/l vs >2g/l
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<1 g/l	26	560	639	316	44	2877	NS
[1 g/l - 2 g/l]	1	47		47	47	47	
>2 g/l	9	333	236	290	25	838	

Tabela 45b.
Czas do progresji (TTP) po 3. linii leczenia a poziom białkomoczu przed 3. linią leczenia.

białkomocz	n	TTP po 1 linii (dni)					Istotność Białkomocz <1g/l vs >2g/l
		średnia	odch.std	Me	min	max	
<1 g/l	17	494	434	320	56	1555	NS
[1 g/l - 2 g/l]	2	291	66	291	244	338	
>2 g/l	6	261	221	188	48	533	

Rodzaj białka monoklonalnego nie miał istotnego statystycznie wpływu na OS chorych w badanym materiale (Ryc. 25, 26).



4.3.3.3 Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) w pierwszej linii leczenia na OS i TTP.(Ryc. 27).

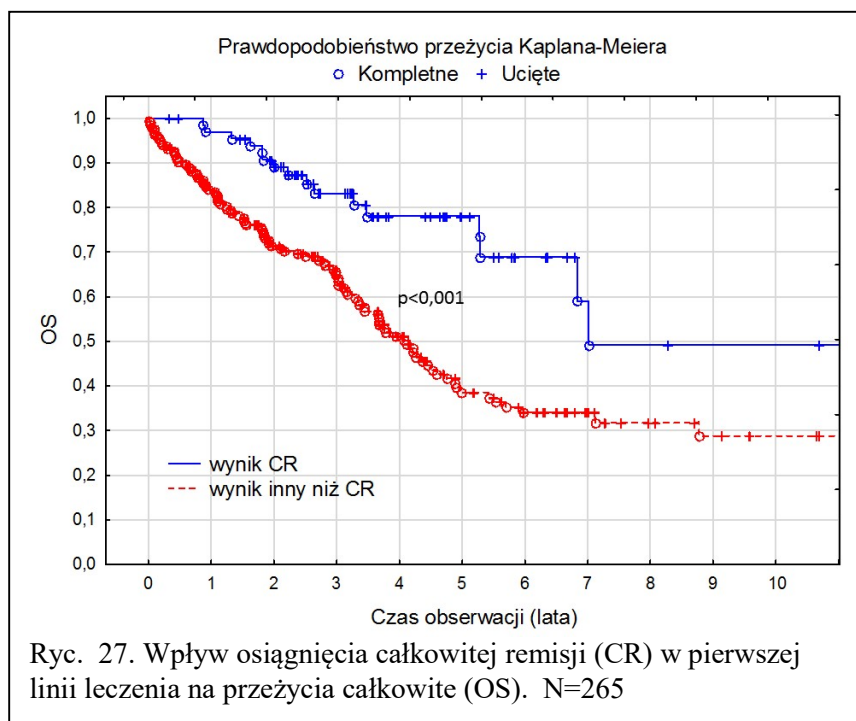


Tabela 46.

Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na czas do progresji (TTP) w danej linii leczenia.

wynik	osiągnięcie CR	TTP (dni)						Istotność różnic
		n	średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	CR	28	705	477	539	214	1804	NS
	inny niż CR	129	567	650	342	29	4349	
po 2 linii	CR	9	734	287	584	331	1271	p<0,001
	inny niż CR	47	356	248	290	20	1123	
po 3 linii	CR	6	641	489	589	188	1555	p=0,041
	inny niż CR	23	290	317	167	48	1364	

4.3.3.4 Wpływ zaawansowania klinicznego choroby wg Durie Salmona na OS i TTP. (Ryc.28, Tab. 47)

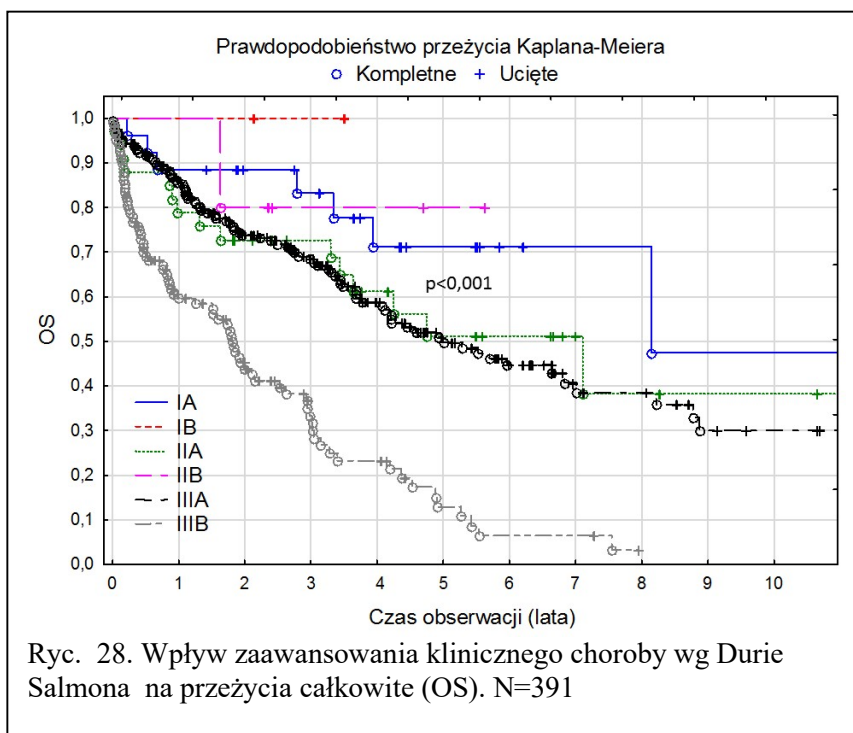


Tabela 47.

Czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia a zaawansowanie kliniczne wg klasyfikacji Durie Salmona.

	zaawansowanie kliniczne	n	TTP (dni)					ANOVA
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	1(IA)	7	667	683	408	175	2147	NS
	2 (I B)	0						
	3 (IIA)	16	897	860	608	145	2709	
	4 (II B)	3	786	741	488	241	1630	
	5 (IIIA)	104	590	660	345	29	4349	
	6 (III B)	34	497	474	342	28	2125	
po 2 linii	1(IA)	2	743	485	743	400	1086	NS
	2 (I B)	0						
	3 (IIA)	10	497	346	494	25	1158	
	4 (II B)	0						
	5 (IIIA)	50	524	556	321	20	2877	
	6 (III B)	11	392	264	361	47	939	
po 3 linii	1(IA)	1	91		91	91	91	NS
	2 (I B)	0						
	3 (IIA)	8	296	111	268	183	504	
	4 (II B)	0						
	5 (IIIA)	21	478	464	261	52	1555	
	6 (III B)	8	230	169	195	48	533	

4.3.3.5 Wpływ wskaźnika prognostycznego ISS i R-ISS na OS i TTP. (Ryc. 29, 30, Tab. 48, 49)

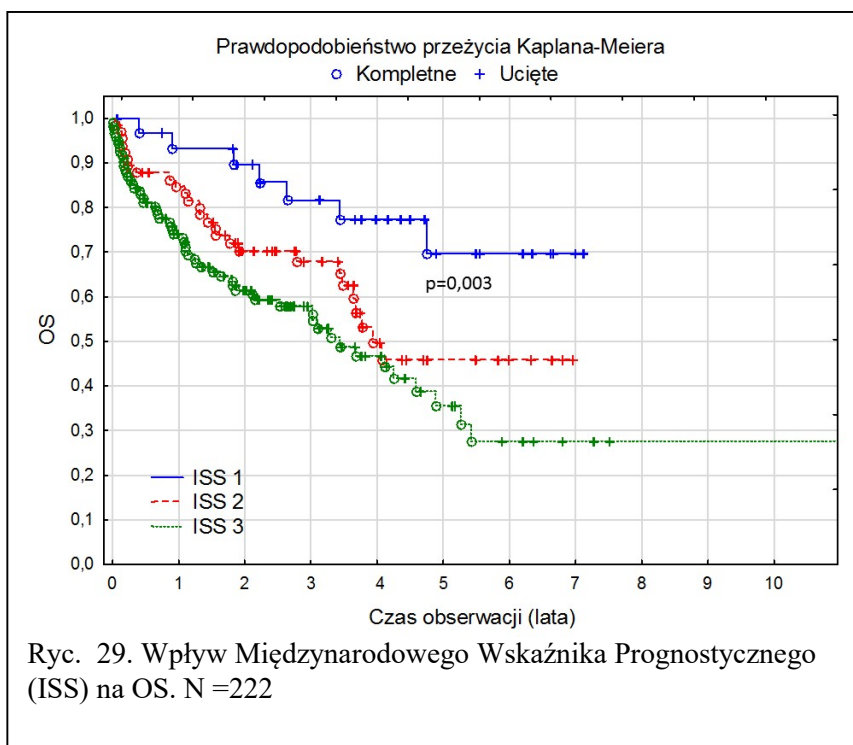


Tabela 48.
Wpływ Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego ISS na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

	ISS	n	TTP (dni)					ANOVA
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	1	21	553	534	343	55	2108	NS
	2	30	448	339	384	31	1342	
	3	65	459	391	327	29	1906	
po 2 linii	1	12	461	372	376	25	1123	NS
	2	15	522	484	338	91	1855	
	3	24	451	310	359	20	1271	
po 3 linii	1	8	261	201	243	56	647	NS
	2	8	342	286	268	91	935	
	3	10	232	208	175	48	663	

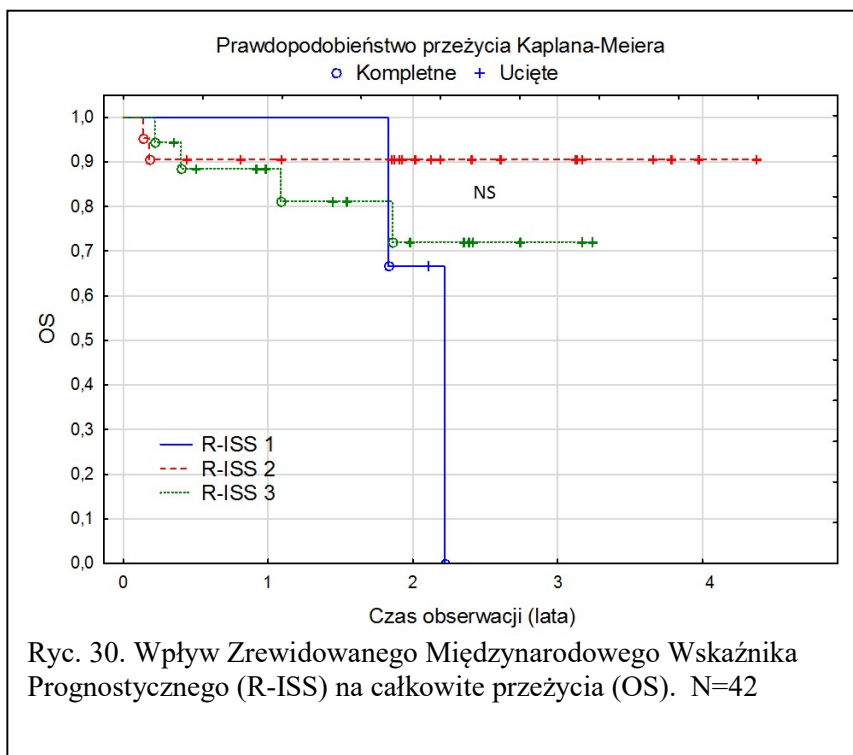


Tabela 49.
Wpływ Zrewidowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego R-ISS na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

	R-ISS	n	TTP (dni)					ANOVA
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	1	2	315	59	315	273	357	NS
	2	12	354	201	283	172	840	
	3	12	237	131	223	57	530	
po 2 linii	1	1	300		300	300	300	NS
	2	4	469	205	440	275	722	
	3	4	289	149	311	99	434	
po 3 linii	1	1	56		56	56	56	NS
	2	0						
	3	2	92	47	92	59	125	

4.3.3.6 Wpływ wielkości nacieku plazmatyczno komórkowego w szpiku na OS i TTP. (Ryc. 31, 32; Tab.50)

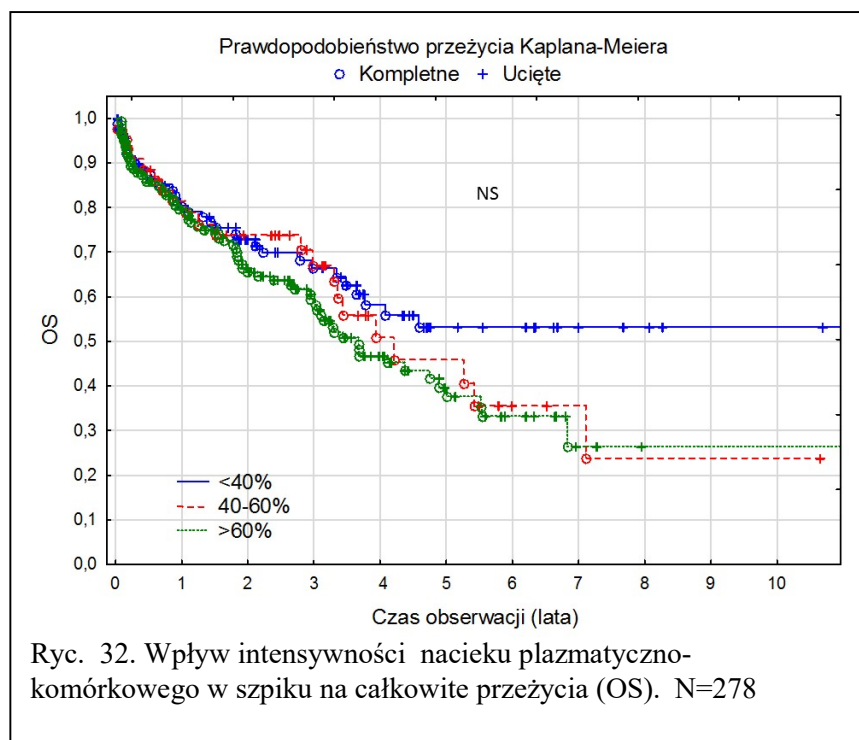
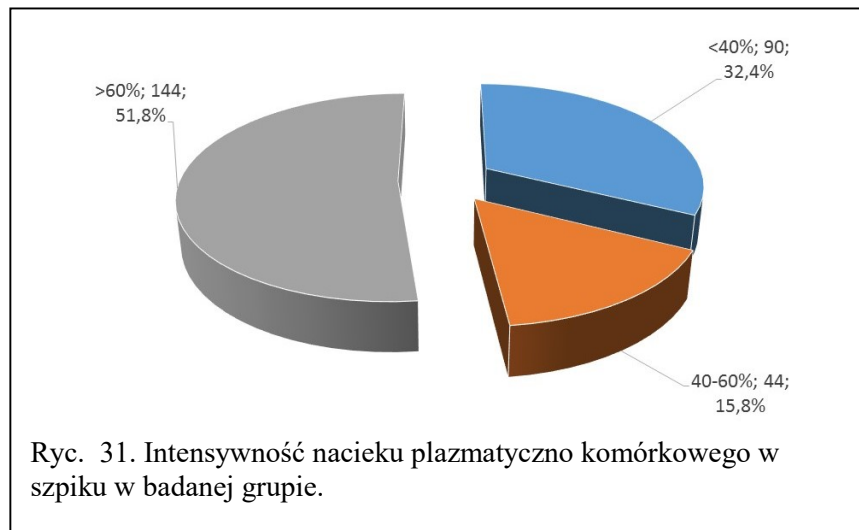
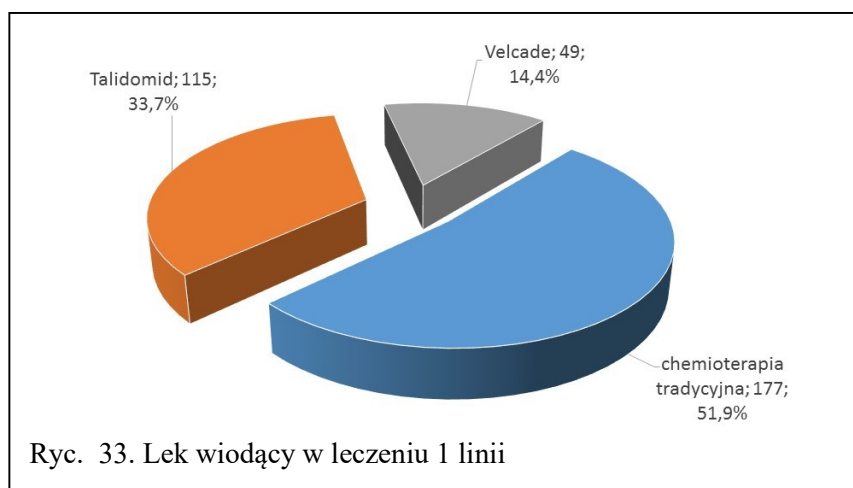


Tabela 50.
Wpływ intensywności nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku w chwili diagnozy na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

	Naciek w szpiku	n	TTP (dni)					ANOVA
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	<40%	33	545	594	333	62	2709	NS
	40-60%	20	752	635	497	92	2526	
	>60%	80	469	418	331	28	2125	
po 2 linii	<40%	13	372	334	300	25	1086	NS
	40-60%	9	651	589	400	187	1926	
	>60%	33	438	357	333	20	1855	
po 3 linii	<40%	8	290	230	263	56	729	NS
	40-60%	3	283	227	225	91	533	
	>60%	15	298	246	250	52	935	

4.3.3.7 Wpływ rodzaju leczenia indukującego na OS i TTP. (Ryc. 33, 34, Tab. 51).



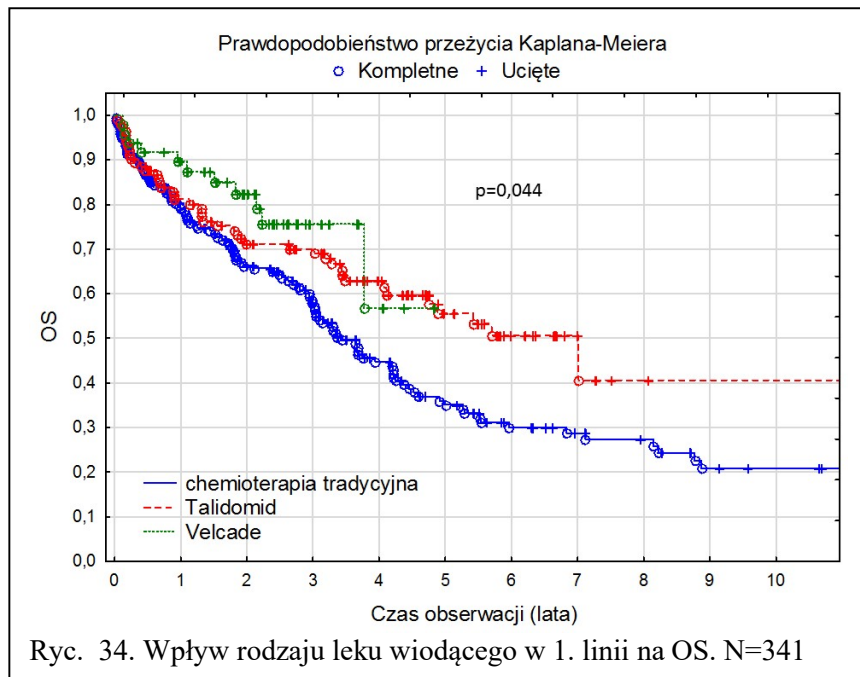


Tabela 51.

Czas do progresji (TTP) po kolejnych liniach leczenia w zależności od leku wiodącego w danej linii.

	Leczenie indukujące	n	TTP (dni)					ANOVA
			średnia	odch.std	Me	min	max	
po 1 linii	bortezomib	26	316	186	283	31	840	NS
	talidomid	77	593	484	381	45	2108	
	chemioterapia tradycyjna	65	753	863	428	28	4349	
po 2 linii	bortezomib	6	386	228	367	99	722	NS
	talidomid	38	467	404	336	20	1855	
	chemioterapia tradycyjna	31	604	613	361	54	2877	
po 3 linii	bortezomib	1	56		56	56	56	NS
	talidomid	21	331	364	244	48	1555	
	chemioterapia tradycyjna	15	480	388	365	91	1364	

4.3.3.8 Wpływ leczenia wysokodozowaną chemioterapią z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych (autoHSCT) na wskaźniki OS i TTP.

Na pytanie czy istnieje grupa chorych, która **nie** odnosi korzyści z wykonania autoHSCT (leczenie przeszczepowe nie wydłuża OS, TTP) odpowiedzią jest wniosek, że odsetek przeżyć całkowitych (OS) <5 lat jest znamienne większy w grupie chorych u których nie przeprowadzono wysokodozowanej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (autoHSCT). (Tab.52).

W zakresie pozostałych analizowanych danych nie uzyskano w badanym materiale jednoznacznych odpowiedzi z uwagi na brak istotności statystycznych. To znaczy: nie wykazano wpływu płci (Tab.55), wieku chorych (Tab. 56), występowania w chwili diagnozy podwyższonego poziomu LDH (Tab.58), niewydolności nerek (Tab.60), poziomu białkomoczu (Tab. 62), poziomu białka całkowitego (Tab. 64), wskaźnika ISS (Tab.66), stopnia nacieku plazmocytarnego (Tab.68), występowania powikłań zakrzepowych (Tab. 70), braku osiągnięcia remisji całkowitej (CR) po 1. linii leczenia (Tab.73) na zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych (OS) < 5 lat w porównaniu z odsetkiem przeżyć całkowitych (OS) > 5 lat w grupie chorych poddanych procedurze pojedynczego (N= 29) lub tandemowego (N=21) autoHSCT .

Do analizy testem niezależności χ^2 włączono grupę pacjentów u których wykonano autoHSCT lub tandemowego autoHSCT, u których obserwacje były zakończone zgonem przed upływem 5 lat i tych których obserwacje nie były zakończone zgonem i trwały powyżej 5 lat.

Analizę przeżycia wykonano w oparciu o grupę 50 pacjentów z autoHSCT.

Tabela 52.

Wpływ przeprowadzenia leczenia autoHSCT i tandemowego autoHSCT na przeżycia całkowite (OS) <5 lat.

przeszczep	n	OS<5 lat	OS>5 lat	Obserwacje ucięte <5 lat	istotność	
bez przeszczepu	256	47	124	85	p<0,001	
		18,36%	48,44%	33,20%		
autoHSCT	29	8	3	18		
		27,59%	10,34%	62,07%		
autoHSCT z tandemem	21	6	4	11		
		28,57%	19,05%	52,38%		
Grupa pacjentów ujęta w dalszej analizie testem Chi ²						
Grupa pacjentów ujęta w analizie przeżycia						

W grupie 50 pacjentów po przeszczepie autologicznych komórek hematopoetycznych (autoHSCT) było 7 (3 po autoHSCT+4 po tandemowym autoHSCT) pacjentów żyjących dłużej niż 5 lat i 29 (18 po autoHSCT+11 po tandemowym autoHSCT) pacjentów żyjących w momencie badania (obserwacje ucięte). Razem w grupie 50 pacjentów po przeszczepie dłużej niż 5 lat i możliwe, że dłużej niż 5 lat żyło w sumie 36 (72%) pacjentów.

Do analizy wpływu wybranych czynników na 5 letnie przeżycia pacjentów po autoHSCT uwzględniono pacjentów z obserwacją przekraczającą 5 lat.

Stąd wysnuto wniosek, że zmniejszenie odsetka przeżyć całkowitych (OS) <5 lat zależy znamienne od wysokodozowanej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (autoHSCT).

Tabela 53.

Czas do progresji (TTP) w zależności od czasu przeżycia poniżej i powyżej 5 lat w grupie pacjentów po autoHSCT.

	OS	n	TTP (dni)					istotność różnic
			średnia	odch.std	Me	min	max	
w 2 linii	OS<5 lat	12	801	867	314	93	2709	NS
	OS>5 lat	6	452	521	303	28	1489	
w 3linii	OS<5 lat	9	588	580	435	25	1855	NS
	OS>5 lat	4	580	267	540	300	939	

Tabela 54.

Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od płci.

OS	płeć		Istotność
	K	M	
OS<5 lat n=14	7	7	NS
	50,00%	50,00%	
OS>5 lat n=7	4	3	
	57,14%	42,86%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=29	15	14	
	51,72%	48,28%	

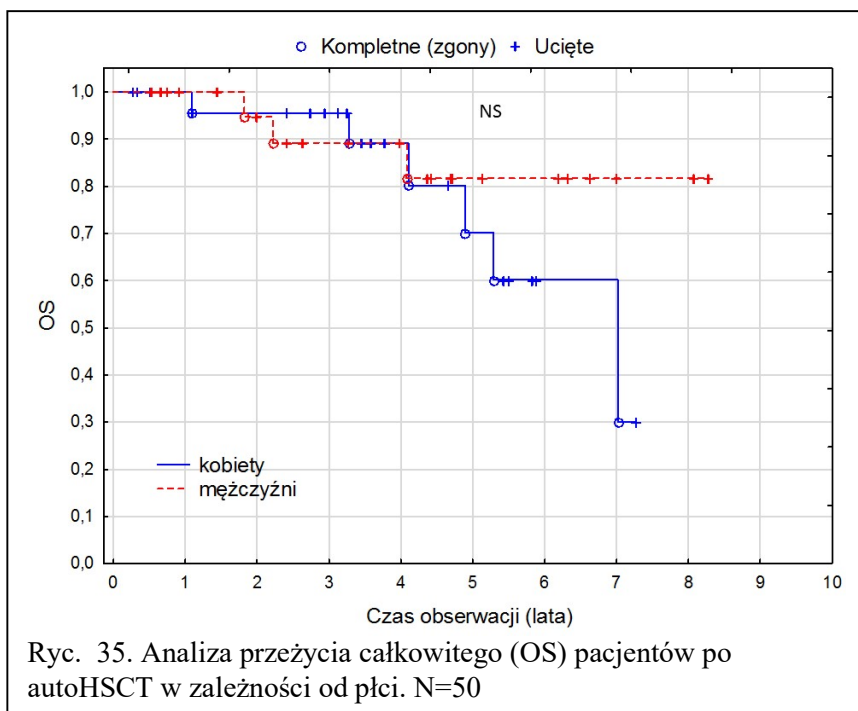


Tabela 55.
Wpływ płci na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	płeć		Istotność
	K	M	
OS<5 lat	7	7	NS
	63,64%	70,00%	
OS>5 lat	4	3	
	36,36%	30,00%	
razem N=21	11	10	

Tabela 56.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od wieku w chwili rozpoznania.

OS	wiek		Istotność
	do 60 lat	60-75 lat	
OS<5 lat n=14	12	2	NS
	85,71%	14,29%	
OS>5 lat n=7	5	2	
	71,43%	28,57%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=29	17	12	
	58,62%	41,38%	

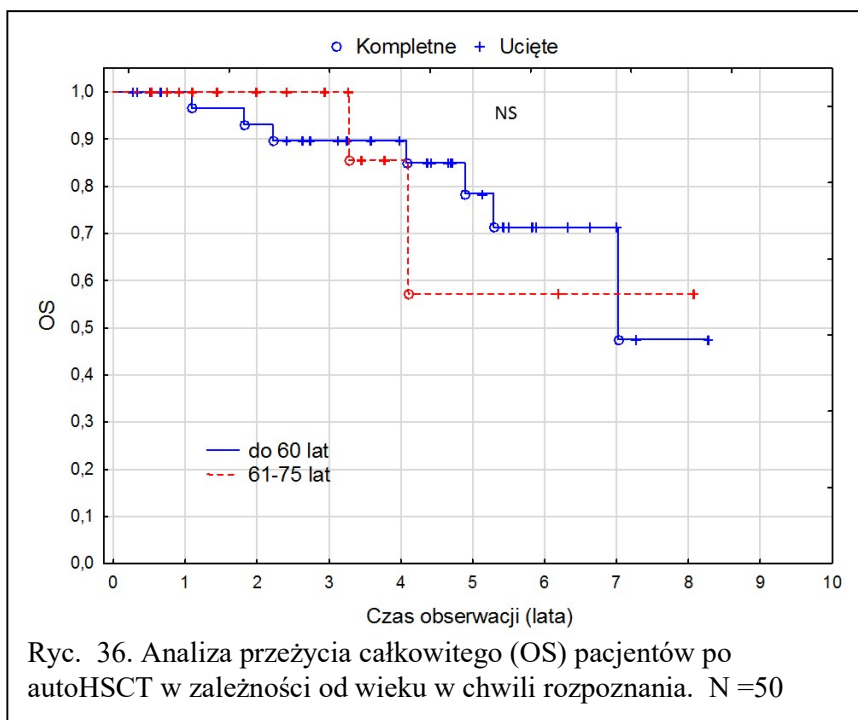
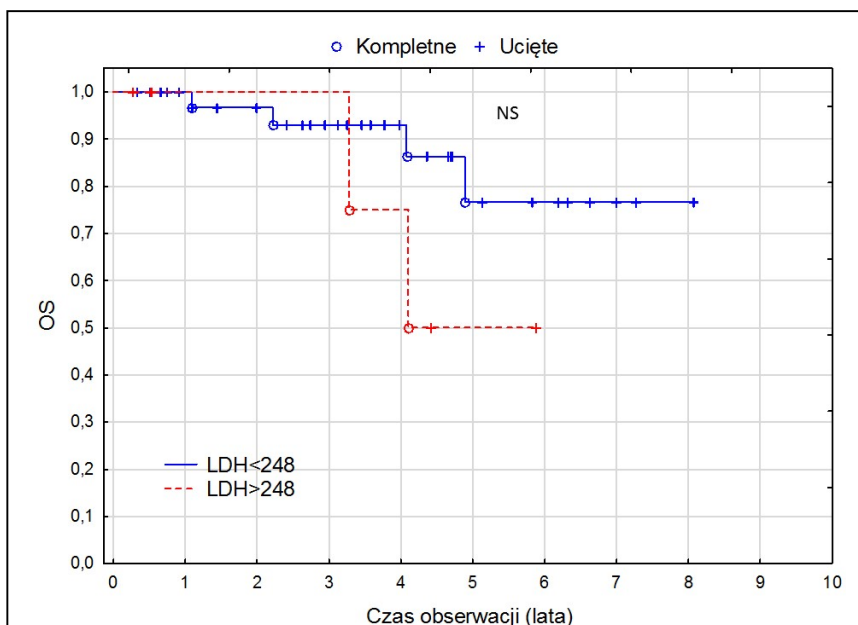


Tabela 57.
Wpływ wieku chorych w chwili diagnozy
na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat w
grupie po autoHSCT.

OS	wiek		Istotność
	do 60 lat	60-75 lat	
OS<5 lat	12	2	NS
	70,59%	50,00%	
OS>5 lat	5	2	
	29,41%	50,00%	
razem N=21	17	4	

Tabela 58.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów
po autoHSCT w zależności od poziomu
LDH w chwili diagnozy.

OS	LDH		Istotność
	<248	>248	
OS<5 lat n=9	8	1	NS
	88,89%	11,11%	
OS>5 lat n=6	4	2	
	66,67%	33,33%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=27	24	3	
	88,89%	11,11%	



Ryc. 37. Analiza całkowitego przeżycia pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu LDH w chwili diagnozy. N=42

Tabela 59.
Wpływ poziomu LDH w chwili diagnozy na całkowite przeżycie(OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	LDH		Istotność
	<248	>248	
OS<5 lat	8	1	NS
	66,67%	33,33%	
OS>5 lat	4	2	
	33,33%	66,67%	
razem N=15	12	3	

Tabela 60.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od występowania niewydolności nerek w chwili diagnozy

OS	niewydolność nerek		Istotność
	nie zdiagnozowano	zdiagnozowano	
OS<5 lat n=14	13	1	NS
	92,86%	7,14%	
OS>5 lat n=7	4	3	
	57,14%	42,86%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=29	23	6	
	79,31%	20,69%	

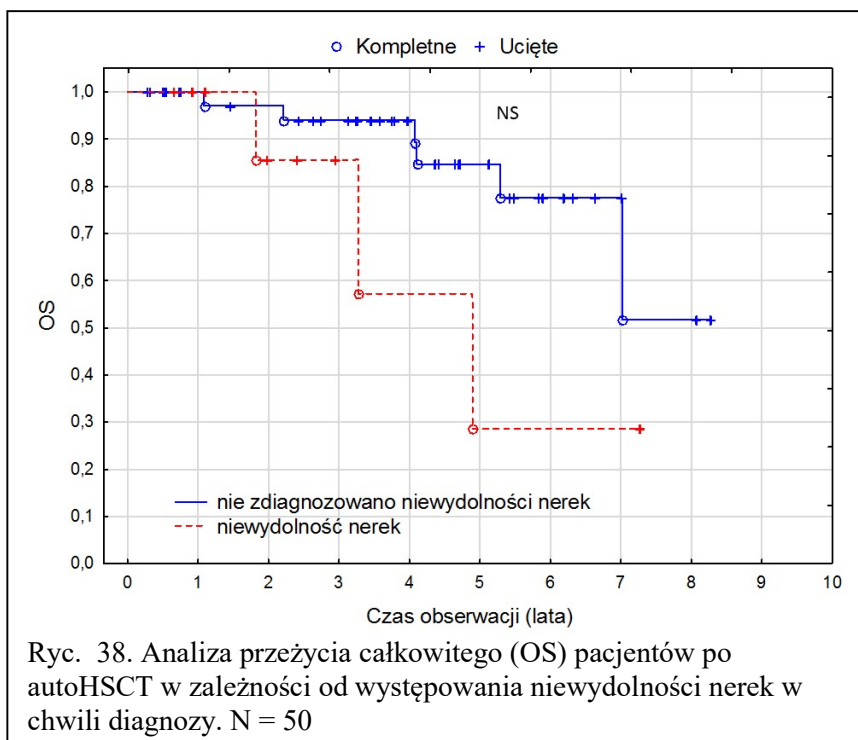


Tabela 61.
Wpływ niewydolności nerek w chwili diagnozy na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	niewydolność nerek		Istotność
	nie zdiagnozowano	zdiagnozowano	
OS<5 lat	13	1	NS
	76,47%	25,00%	
OS>5 lat	4	3	
	23,53%	75,00%	
razem N=21	17	4	

Tabela 62.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu białkomoczu w chwili diagnozy.

OS	białkomocz			Istotność
	<1	1 do 2	>2	
OS<5 lat n=8	5	0	3	NS
	62,50%	0,00%	37,50%	
OS>5 lat n=6	3	1	2	
	50,00%	16,67%	33,33%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=24	15	4	5	
	62,50%	16,67%	20,83%	

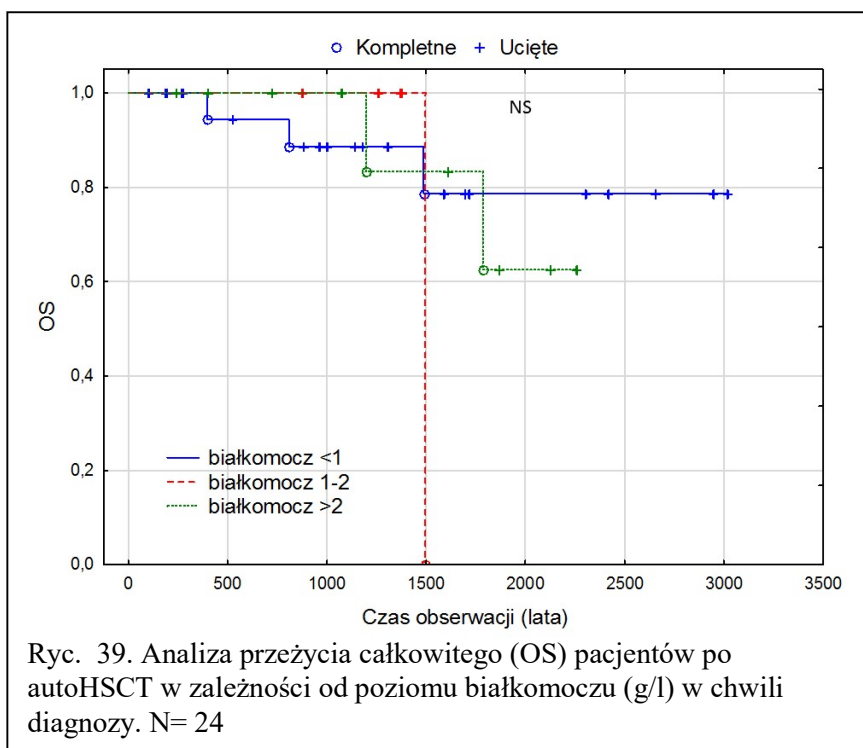


Tabela 63.

Wpływ poziomu białkomoczu w chwili diagnozy szpiczaka na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	Białkomocz g/l			Istotność
	<1	1 do 2	>2	
OS<5 lat	5	0	3	NS
	62,50%	0,00%	60,00%	
OS>5 lat	3	1	2	
	37,50%	100,00%	40,00%	
razem N=14	8	1	5	

Tabela 64.

Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu białka całkowitego (TP) w chwili diagnozy.

OS	Białko całkowite TP (g/l)			Istotność
	<100	101-120	>120	
OS<5 lat n=10	3	3	4	NS
	30,00%	30,00%	40,00%	
OS>5 lat n=7	3	3	1	
	42,86%	42,86%	14,29%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=28	14	10	4	
	50,00%	35,71%	14,29%	

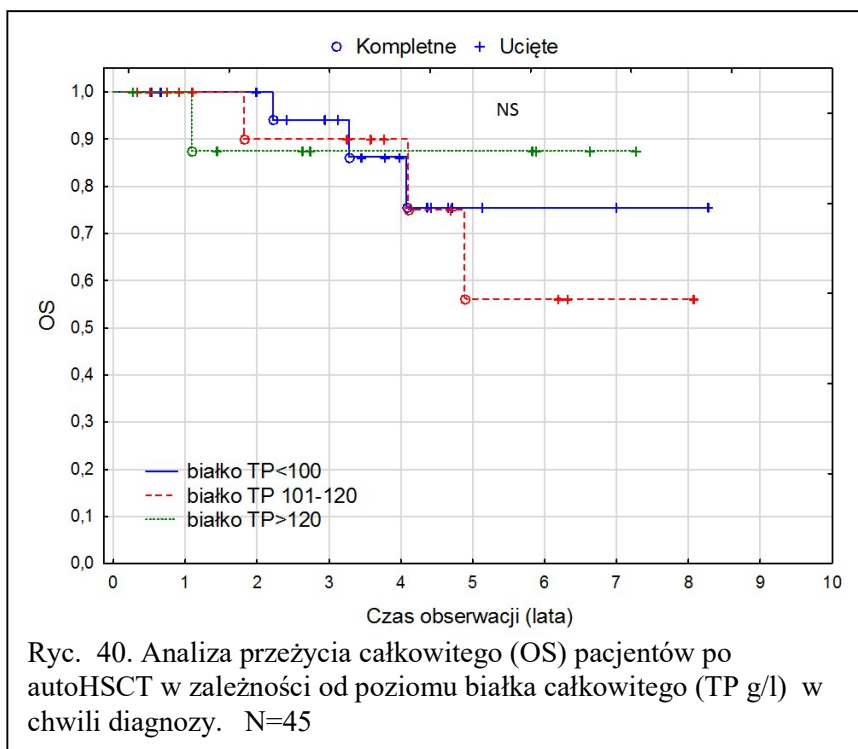
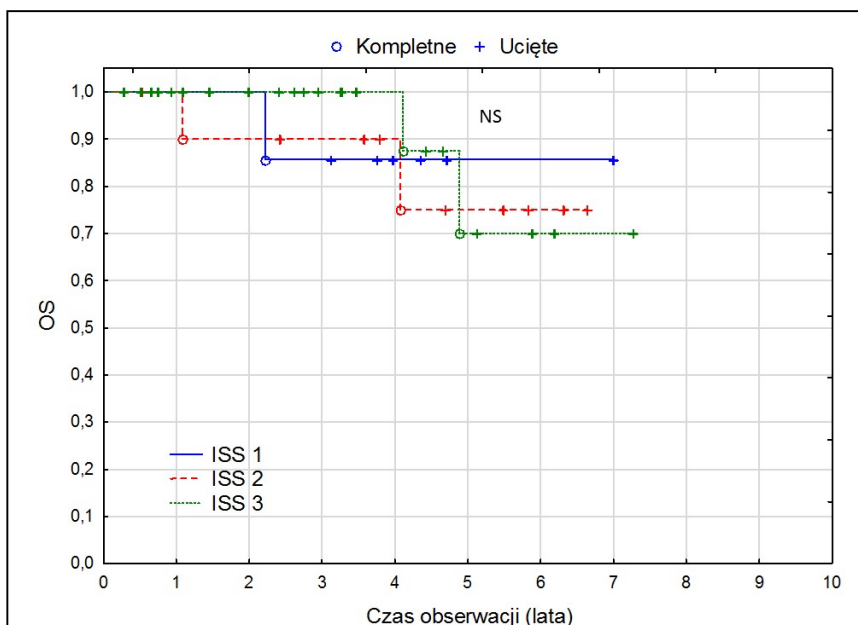


Tabela 65.
Wpływ poziomu białka całkowitego (TP) na przeżycia całkowite (OS) pacjentów < 5 lat po autoHSCT.

OS	białko TP g/l			Istotność
	<100	101-120	>120	
OS < 5 lat	3	3	4	NS
	50,00%	50,00%	80,00%	
OS > 5 lat	3	3	1	
	50,00%	50,00%	20,00%	
razem N=17	6	6	5	

Tabela 66.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (ISS).

OS	ISS			Istotność
	1	2	3	
OS < 5 lat n=9	1	4	4	NS
	11,11%	44,44%	44,44%	
OS > 5 lat n=5	1	2	2	
	20,00%	40,00%	40,00%	
Obserwacje ucięte < 5 lat n=28	6	5	17	
	21,43%	17,86%	60,71%	



Ryc. 41. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od ISS. N = 43

Tabela 67.
Wpływ ISS na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat
pacjentów po autoHSCT.

OS	ISS			Istotność
	1	2	3	
OS<5 lat	1	4	4	NS
	50,00%	66,67%	66,67%	
OS>5 lat	1	2	2	
	50,00%	33,33%	33,33%	
razem N=14	2	6	6	

Tabela 68.
Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w
zależności od nacieku plazmocytnego w szpiku kostnym w
chwili rozpoznania.

OS	naciek w szpiku			Istotność
	<40%	41-60%	>60%	
OS<5 lat n=10	4	0	6	NS
	40,00%	0,00%	60,00%	
OS>5 lat n=7	2	0	5	
	28,57%	0,00%	71,43%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=28	8	5	15	
	28,57%	17,86%	53,57%	

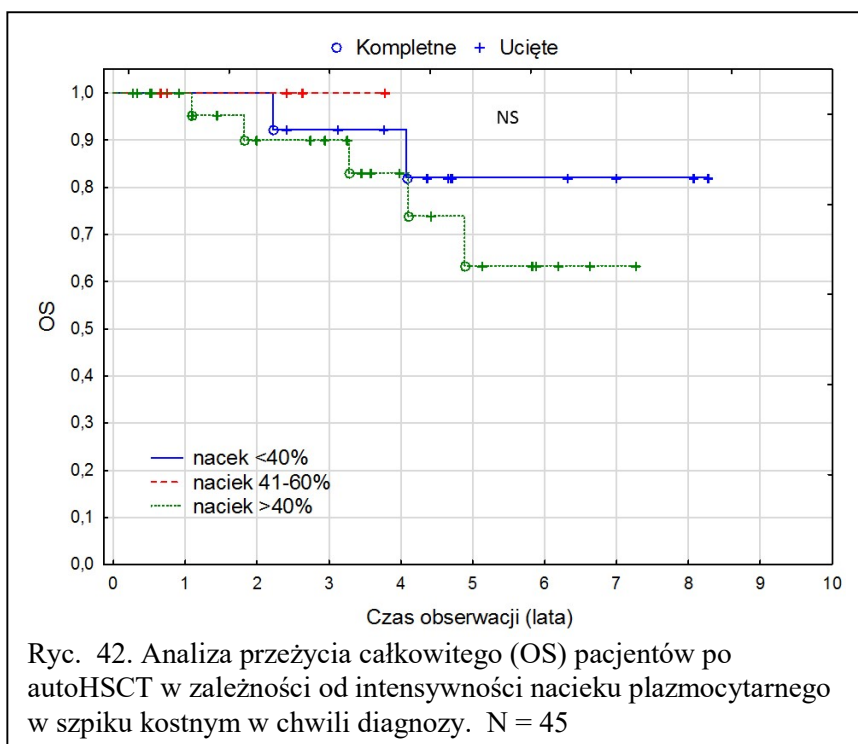


Tabela 69.

Wpływ intensywności nacieku plazmocytnego w szpiku kostnym w chwili diagnozy na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	naciek w szpiku			Istotność
	<40%	41-60%	>60%	
OS<5 lat	4	0	6	NS
	66,67%		54,55%	
OS>5 lat	2	0	5	
	33,33%		45,45%	
razem N=17	6	0	11	

Tabela 70.

Przeżycia całkowite pacjentów po autoHSCT w zależności od wystąpienia powikłań zakrzepowych na jakimkolwiek etapie leczenia.

OS	powikłania zakrzepowe		Istotność
	nie występują	wystąpiły	
OS<5 lat n=12	10	2	NS
	83,33%	16,67%	
OS>5 lat n=7	7	0	
	100,00%	0,00%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=29	25	4	
	86,21%	13,79%	

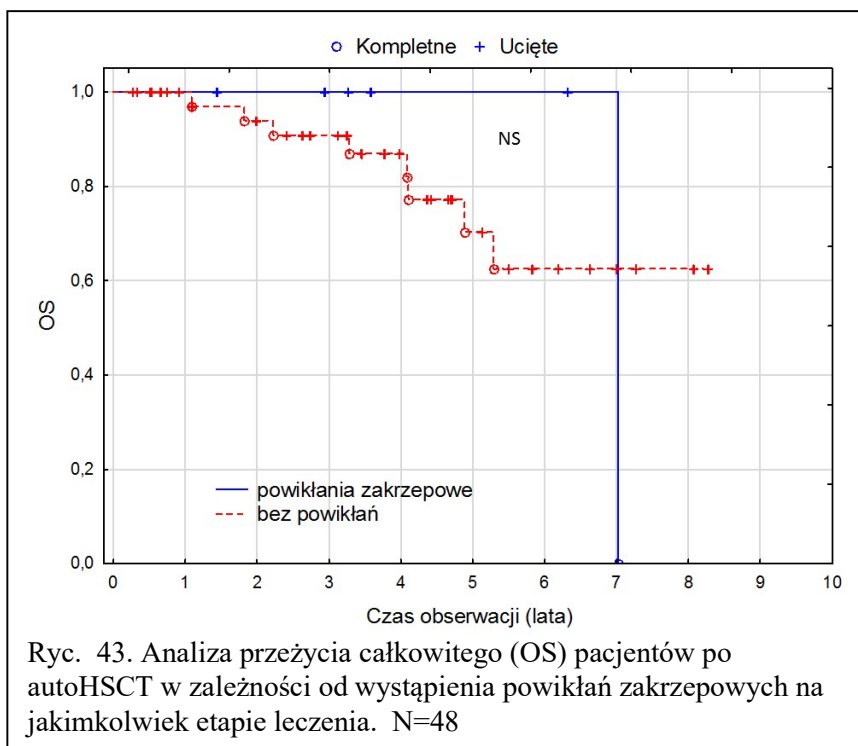


Tabela 71.

Wpływ wystąpienia powikłań zakrzepowych na jakimkolwiek etapie leczenia na przeżycia całkowite <5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	powikłania zakrzepowe		Istotność
	nie występują	wystąpiły	
OS<5 lat	10	2	NS
	58,82%	100,00%	
OS>5 lat	7	0	
	41,18%	0,00%	
razem N=19	17	2	

Tabela 72.

Przeżycia całkowite pacjentów po autoHSCT w zależności od wyniku leczenia 1. linii.

OS	wynik po 1 linii			Istotność
	CR	PR lub sCR lub VGPR	SD lub PD	
OS<5 lat n=12	1	8	1	NS
	10,00%	80,00%	10,00%	
OS>5 lat n=7	1	5	0	
	16,67%	83,33%	0,00%	
Obserwacje ucięte <5 lat n=29	7	19	3	
	24,14%	65,52%	10,34%	

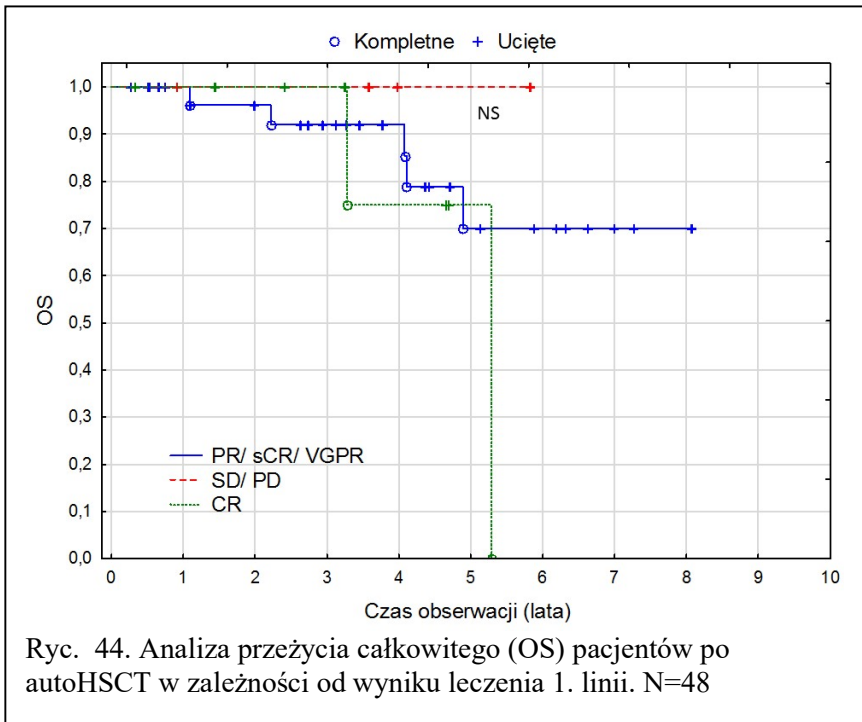


Tabela 73.
Wpływ wyniku leczenia 1. linii na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

OS	wynik po 1 linii			Istotność
	CR	PR lub sCR lub VGPR	SD lub PD	
OS<5 lat	1	8	1	NS
	50,00%	61,54%	100,00%	
OS>5 lat	1	5	0	
	50,00%	38,46%	0,00%	
razem N=16	2	13	1	

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW.

Kompletność danych w zależności od analizowanego parametru lub zależności wahała się od 96,6% (399/413) ocenianych chorych dla analizy postaci klinicznej szpiczaka plazmocytoowego, do 15,2 % przypadków dotyczących przyczyn zgonów.

W chwili rozpoznania 95,6% pacjentów miało fazę objawową szpiczaka plazmatycznego. Ryc.2.

Postać IgG kappa stanowiła 38,8% (n=155) chorych i była postacią najczęstszą. Tab.8.

Stopień zaawansowania klinicznego wg Durie Salmona w chwili ustalenia rozpoznania wynosił III A aż u 54,7 % (n=214) chorych. Ryc.3.

Indeks prognostyczny ISS i indeks prognostyczny R-ISS wynosił odpowiednio 3 dla 55,9% (n=124) chorych i 2 dla 50% (n=21) chorych. Ryc.4.

Aberracją cytogenetyczną stwierdzaną najczęściej była t(4;14) i stanowiła 25,6% ocenianych pacjentów (n=11), natomiast najczęstszy wynik badania cytogenetycznego to kariotyp prawidłowy stwierdzony u 51,1% (n=22) pacjentów. Tab.9.

Zastosowane schematy chemioterapii pozwoliły uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) na poziomie 76% dla n=202, w tym CR/sCR na poziomie 22,6% dla n= 60. Tab.12a.

Odsetek całkowitych remisji (CR) był statystycznie odpowiednio znamienne większy ($p<0.001$) w grupie leczonych bortezomib, talidomid, chemioterapia tradycyjna. Tab.14.

Chorzy leczeni byli maksymalnie do IX linii leczenia a ich czas obserwacji i całkowite przeżycie (OS) sięgały w badanym materiale 23 lat !Tab.17,18.

Informacje na temat przyczyn zgonów były skąpe i dostępne jedynie dla 15,2% przypadków, określane najczęściej jako progresja schorzenia podstawowego (7,84%) i jako powikłania infekcyjne w postaci zapalenia płuc (4,41%). Brak informacji o przyczynie zgonu dotyczył aż 84,8% (n=170) przypadków i wynikał często z faktu, iż powikłania prowadzące do zgonu miały miejsce poza ośrodkiem prowadzącym . Przyczyny zgonów w ośrodku prowadzącym miały jednak pewną powtarzającą się sekwencję wynikającego z siebie ciągu zdarzeń: progresja szpiczaka, powikłanie z tym związane (złamanie, unieruchomienie, niewydolność nerek, dializoterapia), powikłanie infekcyjne (zapalenie płuc, posocznica, niewydolność wielonarządowa) prowadzące do zgonu. Tab.19.

Występowanie zgonów wczesnych (< 6 m-cy od rozpoznania) było istotnie statystycznie większe w grupie: mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u chorych z większym białkomoczem, przy czym statystycznie istotny wpływ na występowanie zgonów wczesnych miało jedynie występowanie niewydolności nerek ($p=0,004$). Niewydolność nerek ($OR=9,1$) zwiększała szanse na wystąpienie zgonu wczesnego 9-ciokrotnie. Płeć męska zwiększała szanse wystąpienia zgonu wczesnego 1,4 krotnie, wydzielanie białka IgA 1,3 krotnie Tab. 25, Ryc. 9. Uzyskane wyniki korespondują z doniesieniami literaturowymi w tym zakresie [29].

W analizowanym materiale wykazano korzystny wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji TTP co potwierdza istniejące doniesienia, że głębokość osiągniętych odpowiedzi na leczenie wpływa na wydłużenie OS i TTP (Ryc.27) [7].

Poziom białka całkowitego u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek jest znamienne niższy niż u chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek ($p<0,001$) (Tab. 27, Ryc. 10). Występowanie niewydolności nerek zależało statystycznie znamienne od poziomu białkomoczu (Tab. 28, Ryc.11)($p<0,001$). W grupie chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek białkomocz <1 g/l występował u 69,73% chorych a białkomocz > 2 d/l odnotowano tylko u 14,5% pacjentów podczas gdy u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek białkomocz <1 g/l występował tylko 26,76% chorych a białkomocz w stężeniu >2 g/l występował aż u 40,85% pacjentów.

Stężenie białka w moczu wpływało istotnie statystycznie na wskaźnik OS chorych w badanym materiale - najkorzystniejszy wskaźnik OS występował u chorych z białkomoczem < 1 g/l ($p=0,027$) (Ryc.24).

Rodzaj białka monoklonalnego nie miał istotnego statystycznie wpływu na OS chorych w badanym materiale (Ryc. 25, 26) na poziomie istotności statystycznej, niemniej jednak w przebiegu analizowanych krzywych można dopatrzeć się zależności, iż występowanie łańcuchów lekkich w moczu pogarsza rokowanie, co może wynikać ze zjawiska łatwiejszej filtracji LC w kłębuszkach nerkowych w porównaniu do kompletnych cząsteczek immunoglobulin. Nefrotoksyczność wywołana przez LC dotyczy każdej części nefronu, wykazano, że łańcuchy lekkie immunoglobulin mogą wiązać się z receptorami mezangialnymi. Ich odkładanie się w komórkach nabłonka części wstępującej pętli Henlego może prowadzić do martwicy cewek nerkowych i niewydolności nerek, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. [29].

Powikłania zakrzepowe stwierdzono w 10,7% (n=38) przypadków. Ryc.17. W badanym materiale nie stwierdzono na poziomie istotności statystycznej związku występowania powikłań zakrzepowych z wiekiem badanych chorych, występowaniem niewydolności nerek, poziomem białkomoczu, rodzajem białka monoklonalnego, indeksem prognostycznym (ISS) ani rodzajem stosowanego leczenia indukcyjnego (chemioterapia tradycyjna, bortezomib, talidomid). Wyrównanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych starszych, mniej mobilnych, z wyższym stopniem zaawansowania schorzenia, leczonych talidomidem w porównaniu do pozostałej grupy chorych wynika najpewniej z powszechnego stosowania leków przeciwkrwotocznych (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) czy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – New Oral Antycoagulant), a w szczególności edoxaban i rivaroxaban które mają już uznaną skuteczność w leczeniu i profilaktyce powikłań zakrzepowych w badaniach klinicznych w chorobach nowotworowych.[30]

Wykazano dodatnią korelację podwyższonego poziomu LDH (> 248 U/l) w surowicy krwi z: poziomem leukocytów ($p=0,037$), procentem nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku kostnym ($p=0,009$), indeksem prognostycznym ISS ($p=0,025$) oraz ujemną korelację z poziomem IgA ($p<0,001$) w surowicy krwi. Tab.37,38. W badanej grupie nie dokonano bezpośredniej analizy wpływu podwyższonego LDH na całkowite przeżycie OS ale stwierdzając korelację podwyższonego LDH z wyższym stopniem Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (ISS) pośrednio potwierdzono wpływ podwyższonego LDH na krótsze przeżycia. [1].

Występowanie zmian kostnych charakterystycznych dla szpiczaka plazmatycznego w chwili rozpoznania stwierdzono w 74,4% przypadków (n=215) Ryc.18. ,istotnie częściej występowały one u mężczyzn ($p=0,002$) Tab.39. Natomiast wiek chorych, odsetek plazmocytów w szpiku kostnym w chwili rozpoznania, indeks prognostyczny (ISS) nie miały wpływu na występowanie zmian kostnych.

Spośród 303 przypadków chorych , u których wystąpiły zmiany kostne, leczenia chirurgicznego wymagało 16,5% (n=50) (Ryc.19).

Mediana całkowitego przeżycia (OS) w badanej grupie wynosiła 4,08 lat. (Ryc.22). Wykazano niekorzystny wpływ występowania niewydolności nerek oraz poziomu białkomoczu na OS, odpowiednio $p<0,001$ (Ryc.12) oraz $p= 0,027$ (Ryc.24). Nie wykazano istotnego wpływu poziomu białka całkowitego, rodzaju białka

monoklonalnego na wskaźnik OS, ale przebieg analizowanych krzywych sugeruje gorsze rokowanie w przypadku występowania białka typu IgA (Ryc. 23, 25, 26).

Wykazano istotny wpływ zaawansowania klinicznego schorzenia wg Durie Salmona w chwili diagnozy oraz indeksu prognostycznego ISS na wskaźnik OS ($p=0,003$)(Ryc. 28, 29). Nie potwierdzono wpływu indeksu prognostycznego R-ISS na wskaźnik OS najpewniej z powodu małej liczebności grupy - badanie cytogenetyczne wykonano bowiem jedynie u 43 (10,4%) badanych chorych. (Ryc.30).

Nie wykazano wpływu stopnia nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku na OS na poziomie istotności statystycznej (Ryc.32) ale przebieg analizowanych krzywych może sugerować taki związek.

Wykazano korzystny wpływ leczenia indukującego w oparciu o bortezomib na OS na poziomie $p = 0,044$ (Ryc. 34).

Odrębną analizę przeprowadzono dla leczenia wysokodawkowanego z użyciem HCT, w kontekście wyodrębnienia grupy chorych, którzy nie odnieśli korzyści z zastosowania tej metody leczenia.

Wykazano znamiennej wpływ stosowanego leczenia wysoko dawkowanego wspartego autoHSCT, zarówno w układzie pojedynczym jak i tandemowym na poprawę całkowitego przeżycia pacjentów $p<0,001$, Ryc.14.

W grupie chorych poddanych autoHSCT nie stwierdzono zależności przeżycia całkowitego od płci (Ryc.35).

Nie stwierdzono wpływu wieku chorych poddanych autoHSCT na wskaźnik OS. (Ryc. 36). Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między podwyższonym poziomem LDH a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT. (Ryc.37)

Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między występowaniem niewydolności nerek a czasem całkowitego przeżycia OS pacjentów poddanych autoHSCT (Ryc.38).

Nie stwierdzono korelacji między poziomami białkomoczu w przedziałach < 1 ; $(1-2)$; >2 g/l; a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT. (Ryc.39)

Wskaźnik przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT nie był istotnie zależny od poziomu białka całkowitego w chwili rozpoznania oraz indeksu

ISS (Ryc. 40, 41). Może to sugerować wyrównywanie szans na osiągnięcie podobnego całkowitego przeżycia w grupie poddanej autoHSCT pomimo różnych indeksów prognostycznych ocenionych w chwili rozpoznania.

Analiza przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT w zależności od odsetka nacieku plazmocytów w szpiku kostnym w przedziałach < 40; (41-59); > 60% nie wykazała istotnych korelacji (Ryc.42).

Nie stwierdzono korelacji między wystąpieniem powikłań zakrzepowych a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT. (Ryc.43).

Wskaźnik OS pacjentów poddanych autoHSCT nie korelował znamienne z uzyskaniem CR po leczeniu pierwszej linii(Ryc.44).

6. DYSKUSJA.

W ostatnich latach dokonuje się istotny postęp w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego dzięki wprowadzeniu „nowych leków”: w tym leków immunomodulujących (IMiDs), inhibitorów proteasomów [4][7][9][14][15][16] a także przeciwciał monoklonalnych i blokerów szlaków sygnałowych oraz leczenia CAR T-cell, które jest immunoterapią genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T [18]. Poprawa wyników leczenia stała się możliwa między innymi dzięki wprowadzeniu do terapii leków immunomodulujących nowej generacji (lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu nowej generacji (carfilzomib, ixazomib) [9][14][19][20], przeciwciał monoklonalnych anty CD38 (daratumumab, isatuximab) [31], inhibitora eksportu jądrowego (selinexor) [31], doustnego inhibitora Bcl2 (venetoclax) [31], inhibitora antySLAMF7 (elotuzumab) [31], blokerów szlaków sygnałowych: (panobinostat) [2], doustnego inhibitora deacylazyhistonowej - HDAC6 (ricolinostat) [31], CAR-T cells (o swoistości anty BCMA, bispecyficznych CAR-T cell) [31]. Wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu jest przełomem w leczeniu chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym. Zastosowanie daratumumabu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem pozwala na osiągnięcie odpowiedzi całkowitych na poziomie >90% [2],[38]. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, mediany czasu wolnego do progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) wynoszą odpowiednio 5 i 9 miesięcy [2][6].

Uzyskane w analizie własnej wyniki potwierdzają korzystny wpływ stosowania schematów opartych o inhibitory proteasomu - bortezomib na wyniki leczenia indukującego, jakkolwiek istotny wpływ na rokowanie ma również stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Durie Salmona oraz indeks prognostyczny ISS. Wykazano również niekorzystny wpływ występowania niewydolności nerek oraz obecności zespołu nerczycowego z białkomoczem na wskaźnik OS. Analiza zgonów wczesnych definiowanych jako występujące < 6 m-cy od rozpoznania, wykazała, że znamienne częściej występują one w grupie mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek oraz znaminnym białkomoczem, przy czym niewydolność nerek zwiększała szanse na wystąpienie zgonu wczesnego 9-ciokrotnie. Uzyskane wyniki korespondują z doniesieniami literaturowymi w tym zakresie.

Dane literaturowe z opisów badań klinicznych i badań rejestracyjnych nowych leków stosowanych u chorych na szpiczaka z wysokim ryzykiem, również cytogenetycznym znoszą to ryzyko częściowo w kontekście skrócenia TTP i OS w porównaniu z grupą chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego [7][21], pokazują to badania rejestracyjne FDA i EMA na podstawie wyników 3 fazy: Karfilzomibu w 2015 na podstawie badań 3 fazy ASPIRE [19] i ENDEAVOR [20], Iksazomibu w 2016 roku na podstawie wyników badania TOURMALINE-MM1, Daratumumabu (anty – CD38) w 2016 roku na podstawie badań CASTOR i POLLUX, Elotuzumabu (anty SLAMF7) w 2016 roku na podstawie badania ELOQUENT-2, w 2015 roku w leczeniu epigenetycznym rejestracja Panobinostatu (inhibitora deacetylazyhistonowej) na podstawie badania PANORAMA-1 [21], leczenie CAR T-cell gdzie trwają badania kliniczne CRB-401, LEGEND-2, EVOLVE, CARAMBA (model myszy, limfocyty o swoistości anty SLAMF7), EURECART.

Historyczna decyzja została podjęta w sierpniu 2017 roku, kiedy to Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała terapię CAR T-cells (limfocytami T cytotoksycznymi z wbudowanym chimerycznym receptorem antygenowym swoistym wobec antygeny nowotworowego) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). W 2019 roku ta metoda leczenia znalazła się w zaleceniach NCCN 1.2019 w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka DLBCL, trwają badania nad zastosowaniem mieszaniny limfocytów CAR T o różnej swoistości antygenowej (pan CAR T –cells) a także o bispecyficznej swoistości działania jednej populacji CAR T-cells. [31].

Użycie leków o alternatywnym mechanizmie działania w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego poprawiło wskaźniki przeżycia chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w ciągu ostatnich 20 lat wynosi obecnie 6-10 lat vs 3-4 lat.[31] Szacuje się, że nadal 25% chorych przeżywa od chwili diagnozy krócej niż 2 lata. U 50%–70% czas przeżycia wynosi 5 lat lub dłużej, w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, stosowania leków immunomodulujących oraz możliwości zastosowania leczenia wysokodawkowanego z autotransplantacją komórek hematopoetycznych [9].

Obecnie uważa się, że odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe jest perspektywnym czynnikiem prognostycznym wpływającym na całkowity czas przeżycia chorych i czas wolny od progresji [7][22]. Jednak odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Użycie leków o alternatywnym mechanizmie działania w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego poprawiło wskaźniki przeżycia chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w ciągu ostatnich 20 lat wynosi obecnie 5-7 lat vs 3-4 lat. Szacuje się, że nadal 25% chorych przeżywa od chwili diagnozy krócej niż 2 lata. U 50%–70% czas przeżycia wynosi 5 lat lub dłużej, w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, stosowania leków immunomodulujących oraz możliwości zastosowania leczenia wysokodawkowanego z autotransplantacją komórek hematopoetycznych [9].

Zastosowane schematy chemioterapii w pozwoliły na uzyskanie zbliżonych wyników leczenia w analizowanej grupie chorych, odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) wyniósł 76%, w tym CR/sCR 22,6%. Potwierdzono istotny wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) po leczeniu indukującym na poprawę wskaźników całkowitego przeżycia i wydłużenia czasu do progresji, co odpowiada danym z piśmiennictwa. Mediana całkowitego przeżycia (OS) w badanej grupie wynosiła 4,08 lat.

Możliwość wykonania autoHSCT u chorych na szpiczaka plazmocytoowego ma szczególne znaczenie w kontekście danych demograficzno-epidemiologicznych, mediana wieku chorych w chwili rozpoznania MM wynosi 70 lat, a 43% chorych znajduje się w przedziale powyżej 75 roku życia. W tej grupie chorych zazwyczaj wiek biologiczny oraz schorzenia współistniejące ograniczają możliwość zastosowania HDT-autoHSCT. Indywidualizowana decyzja o postępowaniu terapeutycznym zależy od danych klinicznych i laboratoryjnych i opiera się na trzech kategoriach czynników: zależnych od chorego, zależnych od wyjściowej masy guza i jego profilu cytogenetyczno-molekularnego [4][6][7][8][16].

Z uwagi na bardzo dobre odsetki głębokich odpowiedzi przy zastosowaniu skojarzeń „nowych leków” uprawnione wydaje się wprowadzenie pojęcia minimalnej choroby resztkowej (MRD – minima residua disease) - wymaga to jednak jeszcze walidacji metod dla określania MRD, obecnie metodą najczęściej stosowaną w Europie jest ośmiokolorowa cytometria przepływowa.

Żyłna choroba zakrzepowo zatorowa (ŻChZZ) pod postacią zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej jest częstym powikłaniem chorób nowotworowych i jest związana ze wzrostem śmiertelności. Czynniki związane z nowotworem takie jak rodzaj nowotworu, stosowanie chemioterapii, leczenie operacyjne, obecność centralnych cewników naczyniowych, starszy wiek czy unieruchomienie wpływają na rozwój ŻChZZ. Pacjenci z chorobą nowotworową często poddawani są obrazowym badaniom diagnostycznym oceniającym zaawansowanie nowotworu i odpowiedź na leczenie co zwiększa ryzyko ŻChZZ. Podejście terapeutyczne do leczenia ŻChZZ zmienia się w ostatnich latach, wyniki randomizowanych badań klinicznych pomagają klinicyście podejmować właściwe decyzje w tej grupie chorych. [30]. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ jest 4-7 krotnie większe u pacjentów z chorobą nowotworową w stosunku do populacji bez rozpoznanej choroby nowotworowej z zapadalnością sięgającą 15% na rok. [32][33].

W analizowanej grupie chorych powikłania zakrzepowo-zatorowe stwierdzono w 10,7% przypadków. Obserwowano wyrównanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych starszych, obciążonych schorzeniami dodatkowymi, z wyższym stopniem zaawansowania schorzenia, leczonych talidomidem w porównaniu do pozostałej grupy chorych. Autor wiąże to z powszechnym i konsekwentnym stosowaniem leków przeciwplatekcyjnych (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) czy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – New Oral Anticoagulant), a w szczególności edoxabanu i rivaroxabanu w leczeniu i profilaktyce powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych [30].

W chwili rozpoznania ŻChZZ wskazania do leczenia przeciwwzakrzepowego istnieją u prawie wszystkich chorych. Ryzyko wystąpienia nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jak i powikłań krwotocznych jest większe w grupie chorych nowotworowych w stosunku do grupy pacjentów nienowotworowych [34]. Przez wiele lat heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) była lekiem pierwszego wyboru u nowotworowych chorych z ŻChZZ, z niskim ryzykiem nawrotu (RR 0,6), bez zwiększonego ryzyka powikłań dużymi krwawieniami (RR 1,07) w porównaniu do

antagonistów witaminy K. Początkowo nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC – New Oral Antycoagulant) miały zastosowanie u chorych nienowotworowych ale ostatnio przeprowadzone dwa randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność NOAC z HDCz w leczeniu ŻChZZ związanej z nowotworem. Hokusai zrandomizował grupę 1050 pacjentów nowotworowych do leczenia przez okres 6-12 m-cy edoxabanem – doustnym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa lub podskórną dalteparyną. Edoxaban okazał się być lekiem „nie gorszym” od dalteparyny z ryzykiem nawrotu ŻChZZ (HR, 0.71) niższym o 3.4% i nieznacznie większym o 2.9 % ryzykiem większych krwawień (HR, 1.77) [35].

W badaniu SELECT-D w grupie 406 chorych nowotworowych porównano zastosowanie przez okres 6 miesięcy w leczeniu ŻChZZ rivaroxabanu – doustnego inhibitora czynnika Xa z dalteparyną. Skumulowane ryzyko wystąpienia nawrotowej ŻChZZ wyniosło 4% w grupie leczonej rivaroxabanem i 11% w grupie leczonej dalteparyną a ryzyko wystąpienia większych krwawień w grupie leczonej rivaroxabanem wynosiło 6% podczas gdy w grupie chorych leczonych dalteparyną wynosiło 4%.

Zastosowanie NOAC wydaje się być akceptowalną alternatywą dla HDCz ze względu na skuteczność, profil bezpieczeństwa i wygodną drogę podania. Należy uwzględnić jednak oprócz preferencji pacjenta potencjalne interakcje między lekami przeciwnowotworowymi a NOAC. Inhibitory i aktywatory glikoproteiny-P oraz cytochromu p450 CYP3A4 wpływają na metabolizm NOAC i mogą zaburzać ich skuteczność i bezpieczeństwo. Ostatnie wytyczne Komitetu Naukowego i Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy rekomendują stosowanie NOAC u pacjentów nowotworowych ze świeżo rozpoznaną ŻChZZ z niskim ryzykiem krwawień, bez możliwych interakcji lekowych, HDCz sugerowane są w przypadkach wysokiego ryzyka krwawień, szczególnie w przypadku małopłytkowości. [36][37].

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC – New Oral Antycoagulant) mają już uznaną skuteczność w profilaktyce powikłań zakrzepowych w badaniach klinicznych w chorobach nowotworowych [30], wydaje się, że istnieją przesłanki aby stanowiły alternatywną metodę profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego u chorych nowotworowych, w tym cierpiących na szpiczaka plazmocytozy.

Leczenie indukujące z przeszczepem autologicznym komórek hematopoetycznych poprzedzonym wysokodozowaną chemioterapią HDT-autoSCT jest standardem postępowania u pacjentów w dobrym stanie biologicznym < 70 rż z

uwagi na największe wydłużenie przeżycia (OS) w stosunku do innych schematów leczenia, lub do leczenia mniej toksycznego najchętniej przy braku przeciwwskazań z zastosowaniem tzw. „nowych leków”. [6][11][12]. Ostatnio dwa badania kliniczne III fazy porównujące zastosowanie autoSCT w pierwszej linii leczenia z autoSCT wykonanym po nawrocie schorzenia pokazały poprawę PFS przy zastosowaniu autoHSCT w pierwszej linii w kontekście leczenia indukującego opartego na schematach trójkowych z użyciem „nowych leków”[39][40]. Odsetek bardzo dobrych remisji częściowych (VGPR) z 15% uzyskiwanych w latach 90-tych przy zastosowaniu schematu VAD obecnie może sięgać 70% przy zastosowaniu leczenia indukującego trójkowego opartego na bortezomibie z deksametazonem (VD) z dodaniem trzeciego leku (np. talidomidu - VTD, doksorubicyny – PAD, lenalidomidu – RVD).

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi, kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) jako leczenie mieloablacyjne i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na 4 do 6 cykli leczenia indukującego przed kolekcjonowaniem komórek do przeszczepu. W warunkach polskich w leczeniu indukującym stosowane są protokoły VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD.

Podobnie w u chorych pierwotnie opornych podstawą decyzji terapeutycznych u tych chorych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej (HDT) wspomaganej autoHSCT ponieważ częstość odpowiedzi w tej grupie chorych jest szacowana na 70%. W przypadku pierwotnej oporności jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, o ile pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD, DT-PACE lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (> 2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysoko dozowanej chemioterapii. [11].

Zastosowanie kombinacji schematów indukujących opartych na „nowych lekach” z autoHSCT pozwala osiągać 5 letnie OS i PFS odpowiednio w 73% i 62%. Biorąc pod uwagę dobre wyniki przy zastosowaniu „nowych leków” obecnie rozważa się odraczanie leczenia HDT-autoHSCT do nawrotu lub progresji schorzenia ale w dotychczasowych wynikach badań klinicznych nie uzyskano przekonujących danych o możliwości odstąpienia od tej metody leczenia. [45].

Przeszczep tandemowy wykonuje się na ogół około 3-4 miesiące od pierwszego autoHSCT lub później, w razie danych dla progresji schorzenia. Szansę całkowitego wyleczenia chorego daje jedynie przeszczep allogeniczny co wynika z braku zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami szpiczaka oraz wywołania reakcji: przeszczep przeciw szpiczakowi, metoda ta obarczona jest jednak wysoką śmiertelnością sięgającą 30%.[2]. Zmniejszenie intensywności przygotowania (RIC – reduced intensive conditioning) daje lepszą tolerancję leczenia ale zwiększa ryzyko nawrotu dlatego stosowane są próby przeszczepienia tandemowego auto/RIC alloHSCT.

W badanym materiale wykazano znamieny wpływ stosowanego leczenia wysoko dawkowanego wspartego autoHSCT, zarówno w układzie pojedynczym jak i tandemowym na poprawę całkowitego przeżycia pacjentów $p < 0,001$.

7. WNIOSKI.

1. W chwili rozpoznania 95,6% pacjentów cierpiało na fazę objawową szpiczaka plazmocytozy. Stopień zaawansowania klinicznego wg Durie Salmona III A stwierdzono u 54,7 % (n=214) chorych, indeks prognostyczny ISS wynosił 3 dla 55,9% (n=124) chorych, R-ISS był równy 2 dla 50% (n=201) chorych. Postać IgG kappa stanowiła 38,8% (n=155) i była postacią najczęstszą. Aberracją cytogenetyczną stwierdzaną najczęściej była t(4;14) i stanowiła 25,6% ocenianych pacjentów (n=11).

Informacje na temat przyczyn zgonów były dostępne jedynie dla 15,2% przypadków określane jako powikłania infekcyjne w przebiegu progresji schorzenia podstawowego.

Występowanie zgonów wczesnych (< 6 m-cy od rozpoznania) było istotnie statystycznie większe w grupie: mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u chorych z większym białkomoczem. Odpowiednio $p = 0,015$; $p = 0,001$;

$p < 0,001$. Niewydolność nerek zwiększała szanse na wystąpienie zgonu wczesnego 9-cioкратно (OR=9,1) ($p=0,004$) co stanowi niezależny czynnik rokowniczy. Analiza ilorazu szans w modelu regresji logistycznej wskazuje na zwiększenie szans występowania zgonów wczesnych przy następujących zmiennych niezależnych: płeć męska (OR=1,4), IgA (OR=1,3), IgG (OR=1,6). Płeć męska zwiększała szanse wystąpienia zgonu wczesnego 1,4 krotnie, wydzielanie białka monoklonalnego klasy IgG 1,6 krotnie, IgA 1,3 krotnie.

Niewydolność nerek w badanej grupie stanowi nie tylko niezależny czynnik ryzyka zgonu wczesnego (< 6 m-cy od chwili rozpoznania MM) ale wpływa znamienne statystycznie ($p<0,001$) na obniżenie wskaźnika całkowitego przeżycia (OS). Przeżycie całkowite 5 letnie w grupie ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek w chwili rozpoznania vs bez niewydolności nerek wynosiło odpowiednio 20% vs 50%.

Poziom białka całkowitego u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek w chwili rozpoznania był znamienne niższy niż u chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek ($p<0,001$) a nasilenie białkomoczu znamienne większe w grupie ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek vs bez stwierdzonej niewydolności nerek ($p<0,001$).

Wykazano dodatnią korelację podwyższonego poziomu LDH (> 248 U/l) w surowicy krwi z: poziomem leukocytów ($p=0,037$), procentem nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku kostnym ($p=0,009$), indeksem prognostycznym ISS ($p=0,025$). W badanej grupie nie dokonano bezpośredniej analizy wpływu podwyższonego LDH na całkowite przeżycie OS ale stwierdzając korelację podwyższonego LDH z wyższym stopniem Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (ISS) pośrednio potwierdzono wpływ podwyższonego LDH na krótsze przeżycia.

Występowanie osteolitycznych zmian kostnych charakterystycznych dla szpiczaka plazmocytozy w chwili rozpoznania stwierdzono w 74,4% przypadków ($n=215$), statystycznie częściej występowały u mężczyzn ($p=0,002$) a wiek chorych, odsetek nacieku plazmocytozy w szpiku kostnym, indeks prognostyczny (ISS) nie miały w badanym materiale wpływu na ich występowanie. Spośród przypadków u których występowały zmiany kostne 16,5% ($n=50$) wymagało leczenia chirurgicznego w przebiegu MM. Spośród przypadków leczonych chirurgicznie 54% stanowiły kobiety a 62% ($n=31$) stanowili pacjenci w wieku 60-75 lat.

2. Wpływ odpowiedzi na leczenie indukujące na wskaźniki przeżycia: OS oraz TTP w grupie chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

W badanej grupie wykazano znamienne wyższe wskaźniki całkowitego przeżycia (OS) oraz czasu do progresji (TTP) u chorych którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie indukujące na poziomie CR ($p < 0,001$ dla obu wskaźników).

Mediana wskaźnika OS w badanej grupie wynosiła 4,08 lat. Analiza wykazała wpływ zaawansowania klinicznego schorzenia wg Durie Salmona w chwili diagnozy ($p < 0,001$) i indeksu prognostycznego ISS ($p = 0,003$) na OS. Zastosowane schematy chemioterapii pozwoliły uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) na poziomie 76% dla $n = 202$, w tym CR/sCR na poziomie 22,6% dla $n = 60$ a odsetek całkowitych remisji (CR) był znamienne większy ($p < 0,001$) w grupie leczonych schematami w oparciu o bortezomib niż talidomid czy chemioterapię tradycyjną.

3. Określenie częstości występowania powikłań zakrzepowych oraz ich zależności od wybranych czynników.

Powikłania zakrzepowe wystąpiły w 10,7% ($n = 38$) przypadków. W badanym materiale nie stwierdzono istotnego statystycznie związku powikłań zakrzepowych z wiekiem chorych, występowaniem niewydolności nerek, poziomem białkomoczu, klasą białka monoklonalnego, indeksem prognostycznym (ISS) ani rodzajem stosowanego leczenia indukcyjnego (chemioterapia VAD vs bortezomib vs talidomid). Wyrównanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych starszych, z wyższym stopniem zaawansowania schorzenia, leczonych talidomidem w porównaniu do pozostałej grupy chorych wiąże się z restrykcyjnym stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej z użyciem ASA, HDCz, NOAC: edoxaban i rivaroxaban. Wydaje się, że istnieją przesłanki aby nowe doustne leki przeciwzakrzepowe stanowiły alternatywną metodę profilaktyki u chorych ze schorzeniami nowotworowymi, w tym cierpiących na szpiczaka plazmocytoowego.

4. W analizowanej grupie chorych potwierdzono, że zastosowanie leczenia konsolidującego z użyciem wysokodawkowanej chemioterapii, zarówno w układzie pojedynczego jak i tandemowego autoHSCT wpływa znamienne na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego ($p < 0,0001$).

Wskaźnik przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT po 1 linii leczenia w analizie wielowariantowej nie był znamienne zależny od wskaźnika ISS,

płci, wieku, poziomu LDH, niewydolności nerek, poziomu białka całkowitego w surowicy, stopnia białkomoczu, stopnia zajęcia szpiku przez nacieki plazmocytów oraz powikłań zakrzepowych, oraz uzyskania CR po leczeniu indukującym. Taki wynik może sugerować wyrównywanie szans całkowitego przeżycia w grupie poddanej autoHSCT pomimo wyjściowo różnych wskaźników prognostycznych. Wyniki tej analizy wymagają potwierdzenia w większej grupie chorych.

Uzyskane wyniki leczenia i wskaźniki przeżycia biorąc pod uwagę dekadę lat 2007-2017 i ograniczony dostęp do leków nowej generacji wydaje się być dobrym wynikiem w porównaniu do doniesień literaturowych.

8. STRESZCZENIE.

8.1 Wprowadzenie

Praca jest samodzielną analizą wielowariantową parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz uzyskanych wskaźników odpowiedzi na leczenie, uwzględnionych we własnej bazie danych stworzonej dla celów niniejszej analizy i interpretacji wyników. Przeprowadzone badania miały charakter retrospektywny.

8.2 Cele pracy

8.2.1. Ocena parametrów klinicznych i laboratoryjnych oraz rodzaju leczenia indukującego jako czynników wpływających na wskaźniki przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz czas do progresji (TTP) w badanej grupie chorych na szpiczaka plazmocytowego.

8.2.2. Wpływ odpowiedzi na leczenie indukujące na wskaźniki przeżycia: OS, PFS oraz TTP u chorych na szpiczaka plazmocytowego.

8.2.3. Określenie częstości występowania powikłań zakrzepowych oraz ich zależności od wybranych czynników: wieku chorego, stopnia zaawansowania schorzenia ocenionego wg kryteriów International Staging System (ISS), klasy białka monoklonalnego oraz rodzaju stosowanej terapii w ocenianej grupie chorych. Wyniki przeprowadzonej na materiale własnym analizy pozwolą na optymalizację profilaktyki

przeciwwzakrzepowej oraz monitorowania chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których występują zidentyfikowane czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych.

8.2.4. Rola wysokodawkowanej chemioterapii wspartej przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (HDT-autoHSCT) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego: próba charakterystyki grup chorych którzy pomimo zastosowania HDT-autoHSCT mają niekorzystny wskaźnik całkowitego przeżycia oraz chorych nie poddanych leczeniu HDT- autoHSCT, którzy osiągnęli wysoki wskaźnik przeżycia całkowitego.

8.3 Materiał i metodyka

Do retrospektywnej analizy włączono 413 chorych leczonych na szpiczaka plazmocytoowego hospitalizowanych w Oddziale Hematologii S.S. im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 2006-2017. W badanym materiale było 234 (56,7%) kobiet i 179 (43,3%) mężczyzn. Wiek badanych zawierał się w przedziale od 27 lat do 89 lat i wynosił średnio 66,9 lat.

W badanym materiale oceniano:

8.3.1 czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badano zależności:

- typ i postać szpiczaka
- stopień zaawansowania klinicznego
- indeks prognostyczny
- badania cytogenetyczne
- zdarzenia w badanym materiale
- ilość linii leczenia, stosowane schematy, wyniki leczenia, czas obserwacji
- przyczyny zgonów oraz pojęcie zgonów wczesnych w modelu regresji logistycznej
- niewydolność nerek i zależność jej występowania od poziomu białka całkowitego i poziomu białkomoczu
- wpływ niewydolności nerek na całkowite przeżycie
- wpływ leczenia przeszczepowego, tandemowe leczenie przeszczepowe, wpływ na OS, TTP
- występowanie powikłań zakrzepowych
- korelacja podwyższonego poziomu LDH z wybranymi parametrami

- czynniki wpływające na występowanie zmian kostnych w badanym materiale i leczenie chirurgiczne zmian kostnych

8.3.2 wskaźniki przeżycia:

- odsetek całkowitych przeżyć (OS) oraz czas do progresji (TTP)
- zależność OS i TTP od poziomu białka całkowitego (TP),, białkomoczu, rodzaj białka monoklonalnego
- wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na OS i TTP
- zaawansowanie kliniczne choroby a OS i TTP
- wskaźnik prognostyczny a OS i TTP
- wpływ wielkości nacieku w szpiku na OS i TTP
- wpływ rodzaju leczenia indukującego na OS i TTP
- leczenie przeszczepowe i jego wpływ na OS i TTP
- czy istnieje grupa chorych, która nie odnosi korzyści z wysoko dozowanej chemioterapii (HDT) i wykonania autoHSCT ?

8.4. Wyniki

- 8.4.1 Kompletność danych w zależności od analizowanego parametru lub zależności wahała się od 96,6% (399/413) ocenianych chorych dla analizy postaci klinicznej szpiczaka plazmocytozowego, do 15,2 % (31/204) przypadków dotyczących przyczyn zgonów.
- 8.4.2 W chwili rozpoznania 95,6% pacjentów miało fazę objawową szpiczaka plazmatycznego.
- 8.4.3 Postać IgG kappa stanowiła 38,8% (n=155) chorych i była postacią najczęstszą
- 8.4.4 Stopień zaawansowania klinicznego wg Durie Salmona w chwili ustalenia rozpoznania wynosił III A aż u 54,7 % (n=214) chorych.
- 8.4.5 Indeks prognostyczny ISS i indeks prognostyczny R-ISS wynosił odpowiednio 3 dla 55,9% (n=124) chorych i 2 dla 50% (n=21) chorych.
- 8.4.6 Aberracją cytogenetyczną stwierdzaną najczęściej była t(4;14) i stanowiła 25,6% ocenianych pacjentów (n=11), natomiast najczęstszy wynik badania cytogenetycznego to kariotyp prawidłowy stwierdzony u 51,1% (n=22) pacjentów.

- 8.4.7 Zastosowane schematy chemioterapii pozwoliły uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) na poziomie 76% dla n=202, w tym CR/sCR na poziomie 22,6% dla n= 60.
- 8.4.8 Odsetek całkowitych remisji (CR) był statystycznie odpowiednio znamienne większy ($p<0.001$) w grupie leczonych bortezomib, talidomid, chemioterapia tradycyjna.
- 8.4.9 Chorzy leczeni byli maksymalnie do IX linii leczenia a ich czas obserwacji i całkowite przeżycie (OS) sięgały w badanym materiale 23 lat !
- 8.4.10 Informacje na temat przyczyn zgonów były skąpe i dostępne jedynie dla 15,2% przypadków, określane najczęściej jako progresja schorzenia podstawowego (7,84%) i jako powikłania infekcyjne w postaci zapalenia płuc (4,41%). Brak informacji o przyczynie zgonu dotyczył aż 84,8% (n=170) przypadków i wynikał często z faktu iż powikłania prowadzące do zgonu miały miejsce poza ośrodkiem prowadzącym i nie było informacji zwrotnej o ich przyczynie. Przyczyny zgonów w ośrodku prowadzącym miały jednak pewną powtarzającą się sekwencję wynikającego z siebie ciągu zdarzeń: progresja szpiczaka, powikłanie z tym związane (złamanie kości, unieruchomienie, niewydolność nerek, dializoterapia), powikłanie infekcyjne (zapalenie płuc, posocznica, niewydolność wielonarządowa) prowadzące do zgonu.
- 8.4.11 Występowanie zgonów wczesnych (< 6 m-cy od rozpoznania) było istotnie statystycznie większe w grupie: mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u chorych z większym białkomoczem, przy czym statystycznie istotny wpływ na występowanie zgonów wczesnych miało jedynie występowanie niewydolności nerek ($p=0,004$). Niewydolność nerek ($OR=9,1$) zwiększała szanse na wystąpienie zgonu wczesnego 9-ciokrotnie. Płeć męska zwiększała szanse wystąpienia zgonu wczesnego 1,4 krotnie, wydzielanie białka IgA 1,3 krotnie.
- 8.4.12 W analizowanym materiale wykazano korzystny wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji TTP
- 8.4.13 Wykazano wpływ zastosowanego leczenia przeszczepowego, zarówno autoHSCT jak i przeszczepu tandemowego (auto-auto) na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów na poziomie istotności statystycznej $p<0,0001$.
- 8.4.14 Poziom białka całkowitego u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek jest znamienne ($p<0,001$) niższy niż u chorych u których nie stwierdzono

niewydolności nerek (Tab. 9, ryc. 6). Występowanie niewydolności nerek zależało statystycznie znamienne ($p < 0,001$) od poziomu białkomoczu (Tab.10, ryc.7). W grupie chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek białkomocz < 1 g/l występował u 69,73% chorych a białkomocz > 2 g/l odnotowano tylko u 14,5% pacjentów podczas gdy u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek białkomocz < 1 g/l miało tylko 26,76% chorych a białkomocz w stężeniu > 2 g/l występował aż u 40,85% pacjentów.

- 8.4.15 Białkomocz wpływał istotnie statystycznie ($p = 0,027$) na OS chorych w badanym materiale - najlepsze OS występowały u chorych z białkomoczem < 1 g/l. Rodzaj białka monoklonalnego nie miał istotnego statystycznie wpływu na OS chorych w badanym materiale na poziomie istotności statystycznej.
- 8.4.16 Powikłania zakrzepowe stwierdzono w 10,7% ($n = 38$) przypadków. W badanym materiale nie stwierdzono na poziomie istotności statystycznej związku występowania powikłań zakrzepowych z wiekiem badanych chorych, występowaniem niewydolności nerek, poziomem białkomoczu, rodzajem białka monoklonalnego, indeksem prognostycznym (ISS) ani rodzajem stosowanego leczenia indukcyjnego (chemioterapia tradycyjna, bortezomib, talidomid). Wyrównanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych starszych, mniej mobilnych, z wyższym stopniem zaawansowania schorzenia, leczonych talidomidem w porównaniu pozostałej grupy chorych wynika najpewniej z powszechnego stosowania leków przeciwplatek (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) czy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – New Oral Anticoagulant), które mają już uznaną skuteczność w leczeniu i profilaktyce powikłań zakrzepowych w badaniach klinicznych w chorobach nowotworowych.
- 8.4.17 Wykazano dodatnią korelację podwyższonego poziomu LDH (> 248 U/l) w surowicy krwi z poziomem leukocytów ($p = 0,037$), procentem nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku kostnym ($p = 0,009$), indeksem prognostycznym ISS ($p = 0,025$) oraz ujemną korelację z poziomem IgA ($p < 0,001$) w surowicy krwi.
- 8.4.18 Występowanie zmian kostnych charakterystycznych dla szpiczaka plazmatycznego w chwili rozpoznania stwierdzono w 74,4% przypadków ($n = 215$), statystycznie częściej występowały u mężczyzn ($p = 0,002$), wiek chorych, odsetek nacieku plazmocytarne w szpiku kostnym, indeks

prognostyczny (ISS) nie miały wpływu na ich występowanie na poziomie istotności statystycznej.

- 8.4.19 Spośród 303 przypadków analizowanych w aspekcie występowania i leczenia zmian kostnych 16,5% (n=50) z nich wymagało leczenia chirurgicznego. Spośród przypadków leczonych chirurgicznie 54% (n=27) stanowiły kobiety a 62% (n=31) stanowili pacjenci w wieku 60-75 lat.
- 8.4.20 W ocenianych wskaźnikach przeżycia najistotniejszy to odsetek przeżyć całkowitych OS, którego mediana w badanej grupie wynosiła 4,08 lat. Wykazano niekorzystny wpływ występowania niewydolności nerek oraz wysokiego poziomu białkomoczu na OS z poziomami istotności statystycznej odpowiednio $p < 0,001$ oraz $p = 0,027$. Nie wykazano wpływu poziomu białka całkowitego TP na OS ani rodzaju białka monoklonalnego na OS ale przebieg analizowanych krzywych przeżycia sugeruje gorsze rokowanie co do OS w przypadku występowania białka typu IgA.
- 8.4.21 Wykazano dodatnią korelację pomiędzy osiągnięciem CR a wydłużeniem OS.
- 8.4.22 Wykazano wpływ zaawansowania klinicznego schorzenia w chwili diagnozy na OS. Wykazano wpływ indeksu prognostycznego ISS na OS ($p = 0,003$). Nie uzyskano zależności statystycznej OS od indeksu prognostycznego R-ISS najpewniej z powodu małej liczebności grupy - badanie cytogenetyczne wykonano u 43 (10,4%) badanych chorych.
- 8.4.23 Nie wykazano wpływu stopnia nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku na OS na poziomie istotności statystycznej ale przebieg analizowanych krzywych przeżycia może sugerować taki związek.
- 8.4.24 Wykazano korzystny wpływ leczenia indukującego w oparciu o inhibitor proteasomu - Bortezomib na OS na poziomie $p = 0,044$.

Odrębną analizę przeprowadzono dla leczenia przeszczepowego pod kątem wyodrębnienia grupy chorych, którzy nie odnoszą korzyści z leczenia wysokodozowaną chemioterapią z przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (autoHSCT).

- 8.4.25 W grupie 50 pacjentów po przeszczepie było 7 (3+4) pacjentów żyjących dłużej niż 5 lat i 29 (18+11) pacjentów żyjących w momencie badania (obserwacje

ucięte). Razem w grupie 50 chorych po przeszczepie dłużej niż 5 lat i możliwe, że dłużej niż 5 lat żyło w sumie 36 (72%) pacjentów.

- 8.4.26 Nie stwierdzono zależności przeżycia całkowitego OS grupy pacjentów po autoHSCT od płci.
- 8.4.27 Nie stwierdzono wpływu wieku chorych poniżej 60 rż w porównaniu do grupy wiekowej 61-75 lat poddanych autoHSCT na OS.
- 8.4.28 Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między podwyższonym powyżej normy poziomem LDH a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT.
- 8.4.29 Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między występowaniem niewydolności nerek a czasem całkowitego przeżycia OS pacjentów poddanych autoHSCT chociaż przebieg analizowanych krzywych może sugerować taką zależność.
- 8.4.30 Nie stwierdzono korelacji między poziomami białkomoczu w przedziałach < 1 ; (1-2); > 2 g/l; a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT. (Ryc.39)
- 8.4.31 Analiza przeżycia całkowitego OS pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomów TP < 100 ; (101-120); > 120 g/l nie nosiła znamion istotności statystycznej.
- 8.4.32 Analiza przeżycia całkowitego pacjentów po autoHSCT w zależności od ISS nie wykazała korelacji. Taki wynik może sugerować wyrównywanie szans całkowitego przeżycia w grupie poddanej autoHSCT pomimo wyjściowo różnych indeksów prognostycznych, warto jednak podkreślić niewielką ($n=14$) grupę poddanej tej analizie.
- 8.4.33 Analiza przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT w zależności od odsetka nacieku plazmocytów w szpiku kostnym w przedziałach < 40 ; (41-59); $> 60\%$ nie wykazała istotnych korelacji.
- 8.4.34 Nie stwierdzono korelacji między wystąpieniem powikłań zakrzepowych a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT.
- 8.4.35 Analiza przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT w zależności uzyskania CR po leczeniu I linii nie wykazała istotnych korelacji.

8.5. Wnioski

Diagnoza szpiczaka plazmatyczno komórkowego wciąż stawiana jest zbyt późno, kiedy masa nowotworu i zaawansowanie choroby jest duże i występują już trudno odwracalne powikłania.

W badanym materiale wykazano wpływ zaawansowania klinicznego schorzenia wg Durie Salmona w chwili diagnozy i indeksu prognostycznego ISS na OS.

W ocenianych wskaźnikach przeżycia najistotniejszy to odsetek przeżyć całkowitych OS, którego mediana w badanej grupie wynosiła 4,08 lat.

Zastosowane schematy chemioterapii pozwoliły uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) na poziomie 76% dla $n=202$, w tym CR/sCR na poziomie 22,6%. Odsetek całkowitych remisji (CR) był znamienne większy w grupie leczonych chemioterapią opartą na inhibitor proteasomu – Bortezomib w porównaniu do leczenia opartego o Talidomid, chemioterapię tradycyjną.

W analizowanym materiale wykazano korzystny wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji TTP.

Niewydolność nerek zwiększała ryzyko wystąpienia zgonu wczesnego 9-cioкратно co stanowi niezależny czynnik rokowniczy.

W analizie badanego materiału potwierdzono wpływ zastosowanego leczenia przeszczepowego, zarówno autoHSCT jak i przeszczepu tandemowego (auto-auto) na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów na poziomie istotności statystycznej $p<0,0001$.

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC – New Oral Antycoagulant) mają już uznaną skuteczność w profilaktyce powikłań zakrzepowych w badaniach klinicznych w chorobach nowotworowych, wydaje się, że istnieją przesłanki aby stanowiły alternatywną metodę profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego u chorych nowotworowych, w tym cierpiących na szpiczaka plazmocytoowego.

Uzyskane wyniki leczenia i wskaźniki przeżycia biorąc pod uwagę dekadę 2006-2017 i warunki polskie wydaje się być wynikiem dość dobrym w porównaniu do innych ośrodków krajowych i zagranicznych.

W ostatnich latach dokonuje się istotny postęp w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego dzięki wprowadzeniu „nowych leków” i ich kolejnych generacji, w tym leków immunomodulujących (IMiDs: talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomów (bortezomib, carfilzomib, ixasomib) a także przeciwciał monoklonalnych anty CD38 (daratumumab), antySLAMF7 (elotuzumab), i blokerów

szlaków sygnałowych (panobinostat) oraz leczenie CAR T-cell (o swoistości anty BCMA), które jest immunoterapią genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T.

Historyczna decyzja została podjęta w sierpniu 2017 roku, kiedy to Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała terapię CAR T-cells (limfocytami T cytotoksycznymi z wbudowanych chimerycznym receptorem antygenowym swoistym wobec antygenu nowotworowego) leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). W 2019 roku ta metoda leczenia znalazła się w zaleceniach NCCN 1.2019 w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka DLBCL, trwają badania nad zastosowaniem mieszaniny limfocytów CAR T o bispecyficznej swoistości działania jednej populacji CAR T-cells.

Użycie leków o alternatywnym mechanizmie działania w leczeniu szpiczaka plazmocytowego poprawiło wskaźniki przeżycia chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w ciągu ostatnich 20 lat wynosi obecnie 5-7 lat vs 3-4 lat. Szacuje się, że nadal 25% chorych przeżywa od chwili diagnozy krócej niż 2 lata. U 50%–70% czas przeżycia wynosi 5 lat lub dłużej, w zależności od odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, stosowania leków immunomodulujących oraz możliwości zastosowania leczenia wysokodawkowanego z autotransplantacją komórek hematopoetycznych.

Chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać w warunkach polskich leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD.

9. ABSTRACT.

9.1. Introduction

The thesis is based on an independent multivariate analysis of clinical and laboratory parameters as well as indicators of response to treatment, included in a database developed for the purpose of this analysis. This was a retrospective study.

9.2. Objectives

9.2.1. To assess the effect of clinical and laboratory parameters as well as the type of induction therapy on the overall survival (OS), progression-free survival (PFS), as well as time to progression (TTP) in patients with multiple myeloma.

9.2.2. To assess the effect of the response to induction therapy on survival indicators: OS, PFS, and TTP in patients with multiple myeloma.

9.2.3. To assess the incidence of thrombotic complications and their association with the following parameters: patient age, severity of multiple myeloma according to the International Staging System (ISS) and Revised International Staging System (R-ISS), monoclonal antibody class, and the type of treatment in the study group. The results of the analysis will help optimize the prevention of thrombotic disorders as well as the monitoring of patients with multiple myeloma and thrombotic risk factors.

9.2.4. To assess the role of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplant (AH SCT) in the treatment of patients with multiple myeloma and to identify patients with short OS despite the use of AH SCT and patients with long OS who did not receive AH SCT.

9.3. Material and methods

This retrospective study included 413 patients with multiple myeloma treated at the Department of Hematology at Rydygier Hospital in Kraków, Poland, in the years from 2006 to 2017. The study group included 234 women (56.7%) and 179 men (43.3%). The mean age of patients was 66.9 years (range, 27–89 years).

The analysis included:

9.3.1. assessment of clinical and laboratory parameters as well as correlations:

- type and form of multiple myeloma
- clinical stage of multiple myeloma
- prognostic factors: ISS and R-ISS
- cytogenetic studies
- events in the study group (eg, renal failure, second cancer diagnosis, use of radiotherapy, bortezomib, or AH SCT)
- number of treatment lines, regimens, outcomes, follow-up duration

- causes of death and early death (<6 months since diagnosis) in a logistic regression analysis
- association between the presence of renal failure and total protein and urinary protein levels
- effect of renal failure on OS
- effect of single and tandem transplant on OS and TTP
- incidence of thrombotic complications
- correlation of elevated lactate dehydrogenase (LDH) levels with selected parameters
- risk factors for bone lesions and surgical treatment of bone lesions.

9.3.2. assessment of survival indicators:

- OS rates and TTP
- correlation of OS and TTP with total protein levels, urinary protein levels, and monoclonal antibody class
- effect of complete remission (CR) on OS and TTP
- correlation of disease severity with OS and TTP
- correlation of ISS and R-ISS stages with OS and TTP
- correlation of the extent of bone marrow infiltration with OS and TTP
- effect of induction therapy type on OS and TTP
- effect of transplant treatment on OS and TTP
- effect of AH SCT on survival: are there patients who do not benefit from treatment?

9.4. Results

9.4.1. Depending on the analyzed parameter, data completeness ranged from 96.6% (399 of 413 patients) for the analysis of the type of multiple myeloma to 15.2% (31 of 204 patients) for the analysis of the causes of death.

9.4.2. At diagnosis, 95.6% of patients had symptomatic multiple myeloma.

9.4.3. IgG-kappa multiple myeloma was the most common type, observed in 38.8% of patients (n = 155).

9.4.4. At diagnosis, 54.7% of patients (n = 214) had stage IIIA multiple myeloma according to the Durie–Salmon classification.

9.4.5. Using the ISS and the R-ISS, multiple myeloma was classified as stage III in 55.9% of patients (n = 124) and as stage II in 50% of patients (n = 21).

9.4.6. The most common cytogenetic abnormality was t(4;14), observed in 25.6% of patients (n = 11), while the majority of the study group had normal karyotype (51.1%; n = 22).

9.4.7. Chemotherapy regimens used in the study allowed to achieve the overall response rate (ORR) of 76% in 202 patients, including CR and stringent CR rates of 22.6% in 60 patients.

9.4.8. The CR rate was higher ($p < 0.001$) in patients treated with Bortezomib, thalidomide, and standard chemotherapy.

9.4.9. Patients received a maximum of 9 lines of treatment, and the follow-up duration as well as OS reached 23 years.

9.4.10. Data on the causes of death were scarce and available only for 15.2% of cases. The most common reported causes were progression of primary disease (7.84%) and infectious complications such as pneumonia (4.41%). Data on the cause of death were lacking in 84.8% of patients (n = 170), which was often due to the fact that complications leading to death occurred outside the study center. However, the causes of death observed in our center showed a certain sequential pattern: myeloma progression leading to complications (such as bone fracture, immobility, renal failure, or dialysis) and then to infectious complications resulting in death (pneumonia, sepsis, multiorgan failure).

9.4.11. The incidence of early deaths (< 6 months since diagnosis) was significantly higher in men, patients with renal failure, and in patients with higher urinary protein levels. However, only renal failure was significantly correlated with early death ($p = 0.004$). The risk of early death was 9-fold higher in patients with renal failure (odds ratio, 9.1), 1.4-fold higher in men, and 1.3-fold higher in patients with IgA multiple myeloma (fig. 15).

9.4.12. The study revealed a positive effect of achieving CR on OS and TTP.

9.4.13. The study showed a positive effect of transplant treatment (both AHST and tandem transplant) on a longer OS ($p < 0.0001$).

9.4.14. Total protein levels were lower in patients with renal failure than in those without ($p < 0.001$; Tab. 9, fig. 6). The presence of renal failure was significantly correlated with urinary protein levels ($p < 0.001$; Tab. 10, fig. 7). In the group without renal failure, urinary protein levels of less than 1 g/l were observed in 69.73% of patients, and urinary protein levels exceeding 2 g/l, in 14.5%. In contrast, among

patients with renal failure, only 26.76% had urinary protein levels of less than 1 g/l and 40.85% had the levels above 2 g/l.

9.4.15. Urinary protein levels were significantly correlated with OS ($p = 0.027$), with the longest OS observed in patients with the levels of less than 1 g/l (fig. 9). Monoclonal antibody class was not significantly correlated with OS (fig. 11).

9.4.16. Thrombotic complications were observed in 10.7% of patients ($n = 38$). The presence of complications was not correlated with the patient age, renal failure, urinary protein levels, monoclonal antibody class, ISS stage, or the type of induction therapy (standard chemotherapy, bortezomib, thalidomide). Older, less active patients with higher disease stage and receiving thalidomide treatment had a similar risk of thrombotic complications as the remaining patients. This is probably due to the use of antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid), low-molecular-weight heparins, and non-vitamin K oral antagonists (NOACs), which have been shown to be effective in the treatment and prevention of thrombotic complications in clinical trials with cancer patients.

9.4.17. Elevated serum LDH levels (>248 U/l) correlated positively with the leukocyte count ($p = 0.037$), percentage of bone marrow plasma cell infiltration ($p = 0.009$), and ISS stage ($p = 0.025$), and negatively with serum IgA levels ($p < 0.001$).

9.4.18. Bone lesions associated with multiple myeloma were observed in 74.4% of patients ($n = 215$) at diagnosis. They were more common in men ($p = 0.002$). The patient age, percentage of bone marrow plasma cell infiltration, and ISS stage were not significantly correlated with the presence of bone lesions.

9.4.19. Of the 303 patients assessed for the presence and treatment of bone lesions, 16.5% ($n = 50$) required surgical treatment. Among surgical patients, women constituted 54% of cases ($n = 27$) and patients aged 60 to 75 years constituted 62% of cases ($n = 31$).

9.4.20. The OS is the most significant survival indicator. The median OS in this study was 4.08 years (fig. 5). The presence of renal failure and elevated urinary protein levels had an adverse effect on OS ($p < 0.001$ [fig. 8] and $p = 0.027$ [fig. 10], respectively). No effect of total protein levels or monoclonal antibody class on OS was shown (fig. 11). However, the survival curves revealed a possible worse OS in patients with monoclonal IgA protein (fig. 12).

9.4.21. There was a positive correlation between the achievement of CR and longer OS (fig. 18).

9.4.22. The severity of multiple myeloma at diagnosis was associated with OS (fig. 24). There was a significant correlation between the ISS stage and OS ($p = 0.003$; fig. 25). However, no significant correlation was shown between the R-ISS stage and OS, probably because of a small study size – the cytogenetic study was performed only in 43 patients (10.4%).

9.4.23. The percentage of bone marrow plasma cell infiltration did not correlate significantly with OS (fig. 32), although the survival curves may imply a potential relationship.

9.4.24. Induction therapy with the proteasome inhibitor bortezomib had a positive effect on OS ($p = 0.044$; fig. 34).

A separate analysis was conducted to identify patients who do not benefit from transplant treatment.

9.4.25. In a group of 50 transplant recipients, there were 7 patients (3 after AHSCT; 4 after tandem AHSCT) with a survival longer than 5 years, and 29 patients (18 after AHSCT; 11 after tandem AHSCT) who were alive at the time of the study (censored observations). The total number of patients with a survival longer than 5 years in this group was 36 (72%) (Tab. 44).

9.4.26. In patients after AHSCT, there was no correlation between OS and sex (fig. 35).

9.4.27. In patients after AHSCT, no difference in OS was observed between patients younger than 60 years and those aged 61 to 75 years (fig. 36).

9.4.28. In patients after AHSCT, there was no significant correlation between elevated LDH levels and OS (fig. 37).

9.4.29. In patients after AHSCT, there was no significant correlation between the presence of renal failure and OS, although the survival curves may imply such a correlation (fig. 38).

9.4.30. In patients after AHSCT, OS did not correlate with different urinary protein levels (<1 g/l, $1-2$ g/l, and >2 g/l) (fig. 39).

9.4.31. In patients after AHSCT, OS did not correlate with different total protein levels (<100 g/l, $101-120$ g/l, and >120 g/l) (fig. 40).

9.4.32. In patients after AHSCT, OS was not significantly correlated with the ISS stage (fig. 41). This may suggest that these patients have a similar OS despite differences in

prognostic factors (ISS, R-ISS) at baseline. However, the study group was too small to draw firm conclusions ($n = 14$) (fig. 41).

9.4.33. In patients after AHSCT, OS was not significantly correlated with the percentage of bone marrow plasma cell infiltration ($<40\%$, $41\%–59\%$, or $>60\%$) (fig. 42).

9.4.34. In patients after AHSCT, there was no correlation between thrombotic complications and OS (fig. 43).

9.4.35. In patients after AHSCT, there was no correlation between OS and achievement of CR after the first-line treatment (fig. 44).

9.5. Conclusions

Multiple myeloma is still diagnosed too late, when the tumor mass is large, the disease stage is advanced, and there are almost irreversible complications.

The study showed that Durie–Salmon and ISS stages at diagnosis influence OS. Among the analyzed survival indicators, OS is the most important. The median OS in the study group was 4.08.

Chemotherapy regimens allowed to achieve the ORR of 76% in 202 patients, including the CR/stringent CR rate of 22.6%. The CR rate was significantly higher in patients receiving chemotherapy with the proteasome inhibitor bortezomib in comparison with chemotherapy with thalidomide and standard chemotherapy.

The study revealed a positive effect of achieving CR on OS and TTP.

Renal failure was associated with a 9-fold higher risk of early death; therefore, it may be considered an independent prognostic factor.

The study confirmed a positive effect of AHSCT, both single and tandem transplant, on longer OS ($p < 0.0001$).

The efficacy of NOACs in the prevention of thrombotic complications has been confirmed in clinical trials with cancer patients [30]. Therefore, it seems that these drugs may be used as an alternative option for prevention of thrombotic disorders and anticoagulant treatment in patients with cancer, including multiple myeloma.

Considering the study period (2006–2017) and the Polish setting, the treatment outcomes and survival in the study group seem to be relatively good in comparison with other national and international centers.

In recent years, there has been a considerable progress in the treatment of multiple myeloma due to the introduction of novel drugs and their subsequent generations, including immunomodulatory drugs (IMiDs; thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) [4][9][14][15][16], anti-

CD38 monoclonal antibodies (daratumumab), anti-SLAMF7 antibody (elotuzumab), signaling pathway inhibitors (panobinostat) [2], and immunotherapy with chimeric antigen receptor (CAR) T cells, namely, genetically engineered autologous T cells (anti-BCMA CAR T cells) [18]. In 2017, there was a major breakthrough in the treatment of acute lymphoblastic lymphoma, when the U.S. Food and Drug Administration approved the CAR T-cell therapy with tumor antigen-specific cytotoxic CAR T cells. In 2019, the therapy was recommended in the NCCN 1.2019 guidelines for the treatment of recurring diffuse large B-cell lymphoma. Research is ongoing on the use of bispecific CAR T cells.

The use of drugs with an alternative mechanism of action in the treatment of multiple myeloma has improved survival of these patients, with an increase in the median OS from 3 to 4 years to 5 to 7 years in the last 20 years. It is estimated that survival since diagnosis is still less than 2 years in 25% of patients. In 50% to 70% of patients, the survival is 5 years or longer, depending on the response to therapy, treatment tolerance, use of IMiDs, and eligibility for AHST [9].

In the Polish setting, patients eligible for AHST should receive induction therapy based on the following regimens: VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone), VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone), PAD (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone), or, in exceptional cases, CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone).

10. WYKAZ TABEL.

Tabela 1. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytowym wg
Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM) i Mayo Clinic (mSMART)

str.8

Tabela 2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu
(MGUS) i szpiczaka bezobjawowego.

str.9

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze
szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB).

str.10

Tabela4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocyтового wg
Durie i Salmona.

str.11

Tabela 5. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyтового
(ISS).

str.12

Tabela 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka
plazmocyтового (R-ISS).

str.12

Tabela 7. Leczenie bólu neuropatycznego.

str.22

Tabela 8. Podział badanej grupy chorych ze względu na postać szpiczaka
plazmocyтового.

str.31

Tabela 9. Wyniki badania cytogenetycznego.

str.33

Tabela 10. Zdarzenia w badanym materiale.

str.33

Tabela 11. Leczenie 1 linii– szczegółowo.

str.34

Tabela 11a. Leczenie 1 linii - uogólnione.

str.34

Tabela 12. Wynik leczenia 1 linia – szczegółowo.

str.35

Tabela 12a. Wynik leczenia 1 linia- uogólnione.

str.35

Tabela 13. Zastosowanie podtrzymywania po 1 linii.

str.35

Tabela 14. Lek wiodący terapii 1 linii a odpowiedź na leczenie po 1 linii.

str.36

Tabela 15. Lek wiodący terapii 2 linii a odpowiedź na leczenie po 2 linii.

str.36

Tabela 16. Lek wiodący terapii 3 linii a odpowiedź na leczenie po 3 linii.

str.36

Tabela 17. Liczba linii leczenia w badanym materiale.

str.37

Tabela 18. Czas obserwacji w badanym materiale.

str.37

Tabela 19. Przyczyny zgonów w badanym materiale.

str.37

Tabela 20. Zależność występowania zgonów wczesnych od płci badanych chorych.

str.38

Tabela 21. Wpływ wieku chorych w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych (< 6 miesięcy od chwili rozpoznania) w badanym materiale.

str.39

Tabela 22. Wpływ poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w chwili rozpoznania a występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

str.39

Tabela 23. Wpływ poziomu hemoglobiny (Hb) w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

str.40

Tabela 24. Zależność występowania niewydolność nerek w chwili rozpoznania a występowaniem zgonów wczesnych w badanym materiale.

str.40

Tabela 25. Wpływ poziomu białkomoczu w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

str.41

Tabela 26. Model regresji logistycznej dla wystąpienia zgonu wczesnego.

str.42

Tabela 27. Poziom białka całkowitego a niewydolność nerek w chwili rozpoznania w badanej grupie chorych.

str.43

Tabela 28. Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białkomoczu w badanej grupie chorych w chwili rozpoznania.

str.44

Tabela 29. Czas do progresji (TTP) po 2. i 3. linii leczenia w zależności od przeprowadzenia autoHSCT w 2. linii.

str.47

Tabela 30. Zależność czasu do progresji (TTP) od linii leczenia w której wykonano tandemowe autoHSCT.

str.48

Tabela 31. Zależność występowania powikłań zakrzepowych od wieku badanych chorych w chwili rozpoznania.

str.48

Tabela 32. Występowanie powikłań zakrzepowych w zależności od występowanie niewydolności nerek w chwili rozpoznania.

str.49

Tabela 33. Zależność występowania powikłań zakrzepowych od poziomu białkomoczu w chwili rozpoznania.

str.49

Tabela 34. Zależność występowania powikłań zakrzepowych od rodzaju produkowanego białka monoklonalnego.

str.49

Tabela 35. Występowanie powikłań zakrzepowych a Międzynarodowy Wskaźnik
Prognostyczny ISS.

str.49

Tabela 36. Zależność występowania powikłań zakrzepowych od rodzaju stosowanego
leczenia indukującego.

str.50

Tabela 37. Korelacja podwyższonego LDH z wybranymi parametrami.

str.50

Tabela 38. Zależność między podwyższonym poziomem LDH a Międzynarodowym
Wskaźnikiem Prognostycznym (ISS).

str.51

Tabela 39. Zależność występowania zmian osteolitycznych w chwili diagnozy od płci
chorych.

str.51

Tabela 40. Wpływ wieku badanych chorych na występowanie zmian osteolitycznych w
chwili diagnozy.

str.52

Tabela 41. Zależność występowania zmiany osteolitycznych od stopnia nacieku
plazmocytarne w szpiku kostnym w chwili diagnozy w badanej grupie
chorych.

str.52

Tabela 42. Wpływ występowania zmian osteolitycznych na rodzaj zastosowanej
chemioterapii w badanej grupie chorych.

str.52

Tabela 43. Zależność między występowaniem zmian osteolitycznych a
Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym ISS

str.53

Tabela 44. Czas do progresji (TTP) po 1. linii leczenia a poziom białka całkowitego
(TP) w chwili diagnozy.

str.55

Tabela 44a. Czas do progresji po 2. linii leczenia a poziom białka całkowitego (TP)
przed 2. linią leczenia.

str.56

Tabela 44b. Czas do progresji (TTP) po 3 linii leczenia a poziom białka całkowitego
(TP) przed 3. linią leczenia .

str.56

Tabela 45. Czas do progresji (TTP) po 1. linii leczenie a poziom białkomoczu w chwili
diagnozy.

str.57

Tabela 45a. Czas do progresji (TTP) po 2. linii leczenia a poziom białkomoczu przed 2.
linią leczenia.

str.57

Tabela 45b. Czas do progresji (TTP) po 3. linii leczenia a poziom białkomoczu przed 3.
linią leczenia.

str.57

Tabela 46. Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na czas do progresji (TTP) w
danej linii leczenia.

str.59

Tabela 47. Czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia a zaawansowanie kliniczne wg klasyfikacji DurieSalmona.

str.60

Tabela 48. Wpływ Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego ISS na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

str.61

Tabela 49. Wpływ Zrewidowanego Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego R-ISS na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

str.62

Tabela 50. Wpływ intensywności nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku w chwili diagnozy na czas do progresji (TTP) w kolejnych liniach leczenia.

str.64

Tabela 51. Czas do progresji (TTP) po kolejnych liniach leczenia w zależności od leku wiodącego w danej linii.

str.65

Tabela 52. Wpływ przeprowadzenia leczenia autoHSCT i tandemowego autoHSCT na przeżycia całkowite (OS) <5 lat.

str.66

Tabela 53. Czas do progresji (TTP) w zależności od czasu przeżycia poniżej i powyżej 5 lat w grupie pacjentów po autoHSCT.

str.67

Tabela 54. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od płci.

str.67

Tabela 55. Wpływ płci na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.68

Tabela 56. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od wieku w chwili rozpoznania.

str.68

Tabela 57. Wpływ wieku chorych w chwili diagnozy na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat w grupie po autoHSCT.

str.69

Tabela 58. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu LDH w chwili diagnozy.

str.69

Tabela 59. Wpływ poziomu LDH w chwili diagnozy na całkowite przeżycie (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.70

Tabela 60. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od występowania niewydolności nerek w chwili diagnozy.

str.70

Tabela 61. Wpływ niewydolności nerek w chwili diagnozy na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.71

Tabela 62. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu białkomoczu w chwili diagnozy.

str.71

Tabela 63. Wpływ poziomu białkomoczu w chwili diagnozy szpiczaka na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.72

Tabela 64. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu białka całkowitego (TP) w chwili diagnozy.

str.72

Tabela 65. Wpływ poziomu białka całkowitego (TP) na przeżycia całkowite (OS) pacjentów < 5 lat po autoHSCT.

str.73

Tabela 66. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (ISS).

str.73

Tabela 67. Wpływ ISS na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.74

Tabela 68. Przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT w zależności od nacieku plazmocytnego w szpiku kostnym w chwili rozpoznania.

str.74

Tabela 69. Wpływ intensywności nacieku plazmocytnego w szpiku kostnym w chwili diagnozy na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.75

Tabela 70. Przeżycia całkowite pacjentów po autoHSCT w zależności od wystąpienia powikłań zakrzepowych na jakimkolwiek etapie leczenia.

str.75

Tabela 71. Wpływ wystąpienia powikłań zakrzepowych na jakimkolwiek etapie leczenia na przeżycia całkowite < 5 lat pacjentów po autoHSCT.

str.76

Tabela 72. Przeżycia całkowite pacjentów po autoHSCT w zależności od wyniku leczenia 1. Linii.

str.76

Tabela 73. Wpływ wyniku leczenia 1. linii na przeżycia całkowite (OS) < 5 lat
pacjentów po autoHSCT.

str.77

11. SPIS RYCIN.

Rycina 1. Wiek badanych chorych.

str.26

Rycina 2. Typ szpiczaka w grupie chorych.

str.31

Rycina 3. Podział badanej grupy chorych wg stopnia zaawansowania klinicznego Durie Salmona.

str.32

Rycina 4. Podział badanej grupy chorych z uwzględnieniem indeksu prognostycznego ISS i R-ISS.

str.32

Rycina 5. Występowanie zgonów wczesnych (< 6 miesięcy od diagnozy) i zgonów późnych (> = 6 miesięcy od diagnozy) w badanym materiale.

str.38

Rycina 6. Płeć a częstość występowania zgonów wczesnych (< 6 miesięcy od chwili rozpoznania) w badanym materiale.

str.39

Rycina 7. Wpływ występowania niewydolności nerek w chwili rozpoznania na występowanie zgonów wczesnych w badanym materiale.

str.40

Rycina 8. Zależność występowania zgonów wczesnych w badanym materiale od poziomu białkomoczu w chwili rozpoznania szpiczaka.

str.41

Rycina 9. Iloraz szans w modelu regresji logistycznej dla wystąpienia zgonu wczesnego.

str.42

Rycina 10. Zależność występowania niewydolności nerek od poziomu białka całkowitego TP w chwili rozpoznania w badanej grupie chorych.

str.43

Rycina 11. Korelacja występowania białkomoczu o różnym stopniu nasilenia z obecnością niewydolności nerek w chwili rozpoznania.

str.44

Rycina 12. Odsetek całkowitych przeżyć (OS) wśród chorych w zależności od obecności niewydolności nerek w chwili rozpoznania szpiczaka plazmocytowego.

str.45

Rycina 13. AutoHSCT w badanej grupie chorych.

str.45

Rycina 14. Całkowite przeżycia (OS) w grupach chorych w zależności od wykonania autoHSCT, autoHSCT tandemowego i bez przeprowadzonego autoHSCT.

str.46

Rycina 15. Wskaźnik całkowitego przeżycia (OS) w grupie chorych, u których autoHCT wykonano w 2 linii leczenia vs nie wykonano przeszczepienia.

str.46

Rycina 16. Wskaźniki całkowitego przeżycia (OS) w grupach chorych poddanych tandemowemu autoHSCT vs pojedynczemu autoHSCT.

str.47

Rycina 17. Częstość występowania powikłań zakrzepowych w badanej grupie chorych.

str.48

Rycina 18. Występowanie zmian osteolitycznych w badanej grupie w chwili rozpoznania.

str.51

Rycina 19. Zmiany kostne wymagające leczenia chirurgicznego w analizowanej grupie chorych.

str.53

Rycina 20. Płeć chorych ze zmianami kostnymi wymagającymi interwencji chirurgicznej w badanej grupie.

str.53

Rycina 21. Wiek chorych ze zmianami kostnymi wymagającymi interwencji chirurgicznej w badanej grupie.

str.54

Rycina 22. Wskaźnik całkowitego przeżycia (OS) dla całej grupy analizowanych chorych.

str.54

Rycina 23. Zależność przeżycia całkowitego (OS) od poziomu białka całkowitego w chwili rozpoznania w analizowanej grupie chorych.

str.55

Rycina 24. Wpływ poziomu białkomoczu w chwili diagnozy na całkowite przeżycie (OS).

str.56

Rycina 25. Wpływ rodzaju białka monoklonalnego na całkowite przeżycie (OS) w szpiczaku plazmocytowym.

str.58

Rycina 26. Wpływ rodzaju białka monoklonalnego IgG i IgA na całkowite przeżycie (OS) w szpiczaku plazmocytowym.

str.58

Rycina 27. Wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) w pierwszej linii leczenia na przeżycia całkowite (OS).

str.59

Rycina 28. Wpływ zaawansowania klinicznego choroby wg Durie Salmona na przeżycia całkowite.

str.60

Rycina 29. Wpływ Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (ISS) na OS.

str.61

Rycina 30. Wpływ Zrewidowanego Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (R-ISS) na całkowite przeżycia (OS).

str.62

Rycina 31. Intensywność nacieku plazmatyczno komórkowego w szpiku w badanej grupie.

str.63

Rycina 32. Wpływ intensywności nacieku plazmatyczno-komórkowego w szpiku na całkowite przeżycia.

str.63

Rycina 33. Lek wiodący w leczeniu 1 linii.

str.64

Rycina 34. Wpływ rodzaju leku wiodącego w 1. linii na OS.

str.65

Rycina 35. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHCT w zależności od płci.

str.68

Rycina 36. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHCT w zależności od wieku w chwili rozpoznania.

str.69

Rycina 37. Analiza całkowitego przeżycia pacjentów po autoHCT w zależności od poziomu LDH w chwili diagnozy.

str.70

Rycina 38. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od występowania niewydolności nerek w chwili diagnozy.

str.71

Rycina 39. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomu białkomoczu (g/l) w chwili diagnozy.

str.72

Rycina 40. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHCT w zależności od poziomu białka całkowitego (TP g/l) w chwili diagnozy.

str.73

Rycina 41. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od ISS.

str.74

Rycina 42. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od intensywności nacieku plazmocytarnego w szpiku kostnym w chwili diagnozy.

str.75

Rycina 43. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHSCT w zależności od wystąpienia powikłań zakrzepowych na jakimkolwiek etapie leczenia.

str.76

Rycina 44. Analiza przeżycia całkowitego (OS) pacjentów po autoHCT w zależności od wyniku leczenia 1. linii.

str.77

12. PIŚMIENNICTWO.

1. 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: 2863–2869.
2. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B. i wsp.
Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2016.
Acta Haematologica Polonica 2016; 47, 2: 39-85
3. Hellmann A.
Choroby układu krwiotwórczego.
Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna 2018; 1842-1843
4. Sawyer J.R.
The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma.
Cancer Genet. 2011; 204: 3–12
5. Greipp PR., San Miguel J, Durie BG. et al.
International staging system for multiple myeloma.
J. ClinOncol 2005; 23: 3412-3420
6. Bergsagel P.L., Chesi M.V.
Molecular classification and risk stratification of myeloma.
Hematol. Oncol. 2013; 31: 38–41
7. ChngW.J., Dispenzieri A., Chim C.S. et al.
IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma.
Leukemia. 2014; 28: 269–277

8. Serghetanis T.N., Kastritis E., Terpos E. et al.
Cytogenetics and survival of multiple myeloma: Isolated and combined effects.
Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16: 335–340
9. Vincent Rajkumar S.
Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management.
Am. J. Hematol. 2014; 89: 999–1009
10. Kumar S.K., Mikhael J., Dingli D. et al.
Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines 2013.
Mayo Clin. Proc. 2013; 88: 360–376
11. Durie BG, Salmon SE.
A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.
Cancer 1975; 36: 842-854
12. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al.
Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Ann Oncol 2017; 28 (suppl 4): 52–61.
13. Palumbo A., Rajkumar S., San Miguel J. et al.
International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.
J Clin Oncol. 2014; 32 (6) 587-600
14. Wildes T.M., Rosko A., Tuchman S.A.
Multiple myeloma in the older adult: Better prospects, more challenges.
J. Clin. Oncol. 2014; 32: 2531–2540.

15. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A. et al.
Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study.
Lancet Oncol. 2016; Jan; 17(1):27-38
16. Dimopoulos M.A., Terpos E., Niesvizky R. Palumbo A.
Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma.
Cancer Treat. Rev. 2015; 41: 827–835
17. Nathwani N., Larsen J.T., Kapoor P.
Consolidation and maintenance therapies for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents.
Curr. Hematol. Malig. Rep. 2016; 11: 127–136.
18. Dancy E., Garfall A., Cohen A., Fraietta J. et al.
Clinical Predictors of T Cell Fitness for CAR T Cell Manufacturing and Efficacy in Multiple Myeloma.
Blood 2018; 132: 1886
19. Stewart A., Rajkumar V., Meletios A. et al. ASPIRE Investigators
Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma
N Engl J Med 2015; 373: 142-152
20. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A. et al. ENDEAVOR Investigators
Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study.
Lancet Oncol 2016; 17: 27-38
21. Grzeško N., Jamroziak K., Dmoszyńska A.
Nowe terapie w leczeniu szpiczaka z wysokim ryzykiem cytogenetycznym.
Acta Haematologica Polonica 2018; 49; 3; 102-111

22. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.B. et al.
Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma.
J. Clin. Oncol. 2011; 29:1627–1633
23. Vij R., Kumar S., Zhang M. et al.
Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma
Biol Blood Marrow Transplant, 2015; 335-341
24. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. et al.
Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group
Leukemia. 2016; 30(5):1005-17.
25. Mill W., Graffith R.
The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors
Cancer, 1980; 45(4): 647-652
26. Dimopoulos M., Roussou M., Gkotsamanidou M. et al.
The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma
Leukemia, 2013; (27): 423-429
27. Jongen J., Huijsman M., Jessurun J. et al.
The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects
J Pain Symptom Manage, 2013; 46: 581-590
28. Zangari M., Fink L., Zhan F. et al.
Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens
Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011; 11: 228-236

29. Heher E., H., Laubach J., Richardson P.
Kidney Disease and Multiple Myeloma
Clin J Am Soc Nephrol. 2013; Nov 7; 8(11): 2007–2017.
30. Kraaijpoel N., MarcCarrier M.
How I treat cancer-associated venous thromboembolism
Blood 2019; 133:291-298;
31. Moreau P.
How I treat myeloma with new agents.
Blood. 2017;130(13):1507-1513
32. Timp J., Braekkan S., Versteeg H. et al.
Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis.
Blood. 2013;122(10):1712-1723
33. Cohen A., Katholing A., Rietbrock S. et al.
Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study.
ThrombHaemost. 2017;117(1):57-65
34. Prandoni P., Lensing A., Piccioli A. et al.
Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis.
Blood. 2002; 100(10):3484-3488.
35. Kraaijpoel N., Di Nisio M., Mulder F. et al.
Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE Cancer Study.
ThrombHaemost. 2018; 118(8):1439-1449.

36. Khorana A., Noble S., Lee A. et al.
Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH.
J ThrombHaemost. 2018;16(9):1891-1894.
37. Samuelson Bannow B., Lee A., Khorana A. et al.
Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH.
J ThrombHaemost. 2018;16(6):1246-1249
38. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al.
Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma.
N Engl J Med 2016; 375: 754–766.
39. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al.
Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial)
Blood 2015; 126: abstr. 391.
40. Cavo M., Palumbo A., Zweegman S. et al.
Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial)
J Clin Oncol 2016; 34 (Suppl): abstr.8000.
41. Kumar S., Paiva B., Anderson K. et al.
International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.
Lancet Oncol 2016; 17:e328–e346.

42. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al.
Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.
Lancet Oncol 2013; 14: 1055–1066
43. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al.
Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma
N Engl J Med. 2016; 374: 1621–1634.
44. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al.
Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma.
N Engl J Med 2015; 373: 621 – 631
45. Moreau P., Attal M., Facon T.
Frontline therapy of multiple myeloma
Blood 2015; 125: 3076-3084