

**lek. Alina Świderska**

**WYNIKI LECZENIA CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO  
W LATACH 2002-2012  
W SZPITALU WOJEWÓDZKIM W ZIELONEJ GÓRZE**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor:  
Prof. dr hab. med.  
Mieczysław Komarnicki**



**Wydział Lekarski**

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Poznań 2020**

## SPIS TREŚCI

<b>1.</b>	<b>Wykaz stosowanych skrótów.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Wstęp.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Cele pracy.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Pacjenci i metody.....</b>	<b>17</b>
4.1.	Pacjenci.....	17
4.2.	Metody diagnostyczne.....	20
4.3.	Metody terapii.....	22
4.4.	Analiza statystyczna.....	30
<b>5.</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>31</b>
5.1.	Wprowadzanie nowych leków oraz schematów trójlekowych do terapii kolejnych linii a odsetek remisji, czas do progresji lub następnego zdarzenia oraz całkowite przeżycie .....	31
5.2.	Ocena skuteczności wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.....	35
5.3.	Analiza innych czynników wpływających na przeżycie chorych.....	37
5.4.	Porównanie przeżycia chorych w okresach historycznych.....	40
<b>6.</b>	<b>Omówienie wyników i dyskusja.....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b>Streszczenie.....</b>	<b>49</b>
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo.....</b>	<b>51</b>

## 1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>allo-SCT</b>	allogeneic stem cell transplantation (transplantacja allogenicznych komórek macierzystych)
<b>anty-CMV</b>	antibody to cytomegalovirus (przeciwciała przeciwko wirusowi cytomegalii)
<b>anty-HCV</b>	antibody to hepatitis C virus (przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C)
<b>auto-SCT</b>	autologous stem cell transplantation (transplantacja autologicznych komórek macierzystych)
<b>chns</b>	choroba niedokrwienna serca
<b>CAR-T cells</b>	chimeric antigen receptors T-cells (zmodyfikowane limfocyty T)
<b>CR</b>	complete remission (remisja całkowita)
<b>CRAB</b>	hypercalcaemia, renal failure, anaemia bone lesions (hiperkalcemia, przewlekła choroba nerek, niedokrwistość, uszkodzenie kości)
<b>BCNU</b>	bis-chloroethylnitrosourea (karmustyna)
<b>DOACs</b>	direct oral anticoagulants (bezpośrednie doustne antykoagulanty)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Europejska Agencja Leków)
<b>EMMOS</b>	Europe, Middle East and Africa Multiple Myeloma Observational Study (Badanie Obserwacyjne Szpiczaka w Europie, na Środkowym Wschodzie i w Afryce)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology (Europejskie Towarzystwo Onkologiczne)
<b>GCSF</b>	granulocyte colony stimulating factor (czynnik wzrostu kolonii granulocytów)
<b>GEP</b>	gene expression profiling (profilowanie ekspresji genów)
<b>HBsAg</b>	hepatitis B antigen (antygen wirusa zapalenia wątroby typu B)

<b>HDT</b>	high-dose therapy (terapia wysokodawkowa)
<b>HHV8</b>	human herpesvirus 8 (wirus mięsaka Kaposiego)
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus (wirus zespołu nabytego niedoboru odporności)
<b>HR</b>	hazard ratio (ryzyko względne)
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group (Międzynarodowa Szpiczakowa Grupa Robocza)
<b>ISS</b>	international staging system (międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna)
<b>MGRS</b>	monoclonal gammopathy renal significance (gammapatia monoklonalna nerkowego znaczenia)
<b>MGUS</b>	monoclonal gammopathy uncertain significance (gammapatia monoklonalna nieokreślonego znaczenia)
<b>mSMART</b>	Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (Klasyfikacja Mayo Szpiczaka i Terapii Dostosowanej do Ryzyka)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network (Narodowa Kompleksowa Sieć ds. Nowotworów)
<b>nt</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NRD</b>	Niemiecka Republika Demokratyczna
<b>OS</b>	overall survival (całkowite przeżycie)
<b>PET</b>	positron emission tomography (pozytronowa tomografia emisyjna)
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PD</b>	progressive disease (postęp choroby)
<b>PR</b>	partial remission (remisja częściowa)
<b>PFS</b>	progression free survival (czas wolny od progresji)

<b>R-ISS</b>	revised international staging system (zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna)
<b>SWOG</b>	Southwest Oncology Group (Południowo-zachodnia Grupa Onkologiczna)
<b>SLiM CRAB</b>	S= $\geq$ Sixty-percent ( $\geq 60\%$ ) clonal BM plasma cells; Li=serum free Light chain ratio involved:uninvolved $\geq 100$ ; M= $>1$ focal lesion ( $\geq 5$ mm each) detected by MRI studies (odsetek klonalnych plazmocyto $\acute{w}$ w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%, stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuch $\acute{o}w$ lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy wynosi co najmniej 100 mg/l, obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieko $\acute{w}$ w badaniu rezonansu kości $\acute{c}$ a o wymiarze co najmniej 5 mm ka $\acute{z}$ dy)
<b>TTP/NT</b>	time to progression or next treatment (czas do progresji lub do następnego leczenia)
<b>UM</b>	Uniwersytet Medyczny
<b>UMP</b>	Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
<b>VBHC</b>	value based healthcare (opieka medyczna oparta na wartościach)
<b>VGPR</b>	very good partial response (bardzo dobra remisja częściowa)
<b>WHO</b>	World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)
<b>wzw C</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu C

Skr $\acute{o}$ ty odnoszące się do schemat $\acute{o}w$  lekowych umieszczono w rozdziale 4.3. Metody terapii.

## 2. WSTĘP

Bogaty obraz kliniczny i zindywidualizowany przebieg szpiczaka plazmocytozy są polem działania wielu specjalności medycznych. W ciągu minionych dekad możliwości diagnostyki i terapii, a co za tym idzie filozofia leczenia szpiczaka i jego skuteczność uległy istotnym zmianom, czego dowodzą opracowania wykazujące wydłużenie całkowitego przeżycia chorych. Wprowadzenie nowych leków i biologicznych metod leczenia nie jest jedynym istotnym czynnikiem, który pozwolił to osiągnąć - zmianie uległy także stratyfikacja chorych, oparta na nowych metodach diagnostycznych, leczenie wspomagające oraz stan zdrowia ogólnej populacji.

Szpiczak sporadycznie występuje u zwierząt – opisywano pojedyncze przypadki u koni, psów i kotów (1). Człowiekowi towarzyszy od zarania dziejów: kostne znamiona szpiczaka noszą już mumie egipskie. Pierwszy kliniczny opis schorzenia pochodzi z lat 50. dziewiętnastego wieku (2).

Szpiczak jest obecnie trzecią pod względem zachorowalności chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B. Obserwacje wieloletnie w polskiej populacji wykazują powolny wzrost zachorowań (3-5). W populacji europejskiej w 2012 zapadalność określono na 38,9 tysięcy, a umieralność z tego powodu na 24,3 tysiące; w populacji polskiej zapadalność u kobiet wynosiła 8100, u mężczyzn 6100, śmiertelność u kobiet 7400, u mężczyzn 8300 (6).

Szpiczak został sklasyfikowany jako jedna z dyskrazji plazmocytozy. Wspólną cechą chorób z tej grupy jest wytwarzanie przez nowotworowy klon plazmocytów homogennego białka (7). Patologiczne immunoglobuliny odkładane są w tkankach (8).

Etiologia schorzenia pozostaje nieznana. Czynnikiem usposabiającym są współistniejąca choroba układowa tkanki łącznej, otyłość, dyslipidemia oraz ekspozycja na środki ochrony roślin, dioksyny, farby do włosów i na promieniowanie jonizujące; częściej niż ogólna populacja na szpiczaka chorują osoby zakażone HIV oraz prawdopodobnie HHV8. Opisywane jest także jego rodzinne występowanie. Wpływ na wyższe ryzyko zachorowania mają niektóre odmiany genetyczne cząsteczek regulujących procesy zapalne, wpływających na stres oksydacyjny oraz na układ renina-angiotensyna podścieliska szpiku. (2, 9-13)

Podłożem nowotworzenia jest populacja patologicznych plazmocytów. Ich pochodzenia nie ustalono jednoznacznie. Koncepcja szpiczakowej komórki pnia lub komórki inicjującej zakłada jej zdolność do samoodnawiania i oporność na terapię (14). Konsekwencją tych cech jest przebieg choroby, co prawda zmienny co do indywidualnych klinicznych objawów u poszczególnych chorych, jednak o przewidywalnym profilu kolejno następujących remisji i wznów, prowadzący ostatecznie do rozwinięcia się klonu nowotworowego opornego na aktualnie dostępne metody leczenia.

Pochodzenie z komórek zróżnicowanych determinuje zazwyczaj powolny przebieg i stopniowe pojawianie się kolejnych objawów choroby. Odzwierciedla to tradycyjna klasyfikacja, wyróżniająca etapy gammapatii monoklonalnej nieokreślonego znaczenia (MGUS), szpiczaka bezobjawowego z płynnie przechodzącymi fazami szpiczaka tłącego i indolentnego, a następnie objawowego (3, 15-21). Spośród chorych z gammapatią monoklonalną wyodrębniono grupę wysokiego ryzyka progresji, a zatem wymagających wczesnego wdrożenia terapii. Uczyniły to niezależnie grupy badawcze: z Kliniki Mayo, opierając się na odsetku klonalnych plazmocytów w szpiku i stężenia wolnych łańcuchów lekkich, oraz grupy hiszpańskiej PETHEMA, która wykazała wagę immunocytometrycznej oceny klonalnych plazmocytów szpiku (22, 23). Kryteria graniczne między szpiczakiem bezobjawowym, kwalifikowanym do czujnej obserwacji, a szpiczakiem objawowym, wymagającym leczenia, ujęte zostały jako CRAB, od 2014 r. rozszerzone do SLiM CRAB (3). To przesunięcie skutkuje kwalifikacją do leczenia chorych z mniej zaawansowanymi objawami klinicznymi. Jest to strategia podobna jak w nowotworach litych - raku piersi, gruczołu krokowego, jelita grubego – wczesne wdrożenie terapii ma być drogą do wyleczenia nowotworu bądź opóźnienia progresji (24). Pierwszym etapem choroby może być szpiczak odosobniony kości lub szpiczak pozakostny. Ta ostatnia postać choroby występuje także jako nawrotowa (7, 25). W chorobie zaawansowanej i nawrotowej opisywane są przypadki białaczki plazmocytovej (26-28).

Objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby, nasuwające jej podejrzenie i skłaniające do przeprowadzenia diagnostyki, do ustalenia rozpoznania i wdrożenia odpowiedniego postępowania, zwykle pojawiają się dopiero w okresie szpiczaka objawowego. Sporadycznie podopieczni lekarzy pierwszego kontaktu mają przeprowadzane badania przesiewowe, w tym OB. Dwu-, trzycyfrowa wartość tego

parametru zwykle uznawana jest za wskazanie do diagnostyki różnicującej między procesem zapalnym a nowotworowym. Nierzadko jest też podstawą do skierowania do poradni hematologicznej. Znacznie częściej jednak chorzy demonstrują już przed podjęciem badań subiektywne objawy szpiczaka. W szczególności są to dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego. Ich powszechność wśród osób około 65 roku życia, czyli średniej wieku dla rozpoznania szpiczaka w europejskiej populacji i wielość możliwych przyczyn objawu, powodują opóźnienie rozpoznania. Oparte jest ono niekiedy dopiero na wyniku badania histopatologicznego tkanki pobranej podczas operacji zniszczonej kości, zwykle trzonu kręgu. Częściej jednak chorzy kierowani są na badania obrazowe układu kostnego zanim dojdzie do jego ciężkiej destrukcji. Kolejna grupa chorych trafia do hematologów po szerokiej diagnostyce internistycznej niedokrwistości typu chorób przewlekłych. Objawy mało specyficzne to zmęczenie, spadek tolerancji wysiłku, senność aż do splątania włącznie i objawy skazy krwotocznej. Jest to skutek zespołu nadlepkoci, spowodowanego obecnością białka monoklonalnego, zwykle o wysokim już stężeniu. Powinien on skłaniać do niezwłocznej diagnostyki i wdrożenia leczenia, w tym plazmaferezy. Wspólnie z nefrologami hematolodzy obserwują chorych z gammopatią monoklonalną nerkowego znaczenia (MGRS), także mogącą stanowić etap przejściowy dyskrazji plazmocytovej, poprzedzający szpiczaka (29).

Uchwycenie właściwego czasu na wdrożenie terapii szpiczaka i dobór najbardziej odpowiednich i dostępnych leków i metod jest kluczem do całego dalszego przebiegu schorzenia.

Nową perspektywę otworzyła możliwość wyodrębnienia wśród chorych ze szpiczakiem grupy wysokiego ryzyka. Od 1975 r. opierano się na klasyfikacji sformułowanej przez Duriego i Salmona. Poziom białka monoklonalnego, wapnia i hemoglobiny oraz obecność lub nie zmian w radiogramach układu kostnego jako wykładniki całkowitej masy guza plazmocytovej, uznawanej za czynnik warunkujący czas przeżycia. Rozwój i upowszechnienie nowych metod diagnostyki obrazowej, rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej, zaowocował wprowadzeniem przez IMWG w roku 2003 klasyfikacji wg Duriego i Salmona PLUS (30). Kolejne zmiany w ogólnie obowiązującej klasyfikacji rokowniczej nastąpiły w roku 2005, kiedy wprowadzono międzynarodową klasyfikację prognostyczną - ISS, uwzględniającą



poziom  $\beta$ 2-mikroglobuliny i albumin. Aktualna jej modyfikacja z 2015 r. zawiera także cytogenetyczne znamiona złego rokowania oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Na źle rokujące anomalie cytogenetyczne kładzie też nacisk klasyfikacja mSMART Kliniki Mayo. Tak więc część chorych mimo niskiego stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Duriego i Salmona już przy rozpoznaniu wymaga szczególnego postępowania ze względu na nieujęte w niej parametry biologiczne, immunologiczne oraz cechy ryzyka cytogenetycznego. Istotne są także współistniejące schorzenia, obraz histologiczny szpiku lub guza szpiczakowego, a na kolejnym etapie – ze względu na odpowiedź na leczenie indukujące (3, 20, 21, 31-34).

Ograniczeniu terapii empirycznej na rzecz celowanej, bardziej skutecznej i w konsekwencji także mniej kosztownej, służy możliwość predykcji odpowiedzi na podstawie profilu genetycznego (GEP) klonalnych plazmocytów (35, 36). Wysoki koszt metody jest przeszkodą na drodze do jej rutynowego zastosowania i do wprowadzenia dzięki niej bardziej skutecznych, zatem także o wyższej efektywności kosztów metod terapii.

Stwierdziwszy pojawienie się wskazań do podjęcia terapii szpiczaku należy zaplanować strategię. Postępowanie warunkują zarówno biologiczne cechy pacjenta, jak i zalecenia grup ekspertów oraz decyzje ośrodków finansujących (3, 21, 24, 32, 37). Konieczne jest uwzględnienie oczekiwań pacjenta, jak i jego bieżących planów i uwarunkowań socjalnych, które mogą istotnie wpływać na możliwości terapii.

Pierwszy etap planowania terapii to określenie, czy chory odniesie korzyść z wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Do takiej potencjalnie szczególnie toksycznej terapii kwalifikowani są chorzy w dobrym stanie ogólnym, zwykle poniżej 70. roku życia, bez współistniejących schorzeń. W najnowszych podsumowaniach badań przy wysokim ryzyku cytogenetycznym rekomendowane jest przeprowadzenie HDT+autoSCT w pierwszej remisji, przy standardowym ryzyku przy pierwszej wznowie, o ile chory przebył optymalną indukcję remisji (38). Po dokonaniu tego ustalenia i konfrontacji z możliwościami refundacji terapii sięgnąć można obecnie po leki o różnym mechanizmie działania i efektach ubocznych, w odpowiednich dla indywidualnego wskazania kombinacjach. Najstarszy, zsyntetyzowany w latach 50. XX w. w Związku Radzieckim cytostatyk, do dziś stosowany w terapii szpiczaka, to melfalan (39, 40). Inne leki z grupy

alkilujących to cyklofosfamid, cisplatyna oraz bendamustyna, zawierająca pierścień benzimidazolowy, co nadaje jej także cechy analogu puryny - lek ten, odkryty przed 50 laty w NRD, od lat kilkunastu przeżywa renesans w terapii chłoniaków (41). W różnych zestawieniach występują doksorubicyna z grupy antracyklin oraz jej pochodne liposomalne i pegylowane o ograniczonym efekcie kardiotoksycznym, a także antymitotyczna winkrystyna oraz inhibitor topoizomerazy II - etopozyd. Podstawą, a częściej tłem większości schematów są steroidy. Klasyczne cytostatyki i steroidy okazały się jednak, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce, mniej efektywne niż kolejno wprowadzane nowe grupy leków. Pierwszy, który spowodował przełom, talidomid (2, 42), utorował drogę kolejnym z grupy immunomodulujących, lenalidomidowi i pomalidomidowi (43, 44). Prawie jednocześnie pojawiły się inhibitory proteasomu, początkowo bortezomib (45), następnie karfilzomib i iksazomib (46-50). Nowe zaaprobowane do zastosowania w Europie leki to przeciwciała monoklonalne, a wśród nich elotuzumab i daratumumab oraz inhibitor deacetylazy histonów, panobinostat (51-53).

Dobór leków indukujących remisję powinien uwzględniać ryzyko oporności i wznowy (38) oraz przeciwwskazania do zastosowania melfalanu u chorych kwalifikowanych do HDT+auto-SCT ze względu na możliwą selekcję plazmacytów patologicznych opornych na ten lek zastosowany w dawkach wysokich przed przeszczepieniem, ale także z powodu efektu mielotoksycznego. Obarczone są nim także analogi puryn i lenalidomid. Trudności z mobilizacją można również spodziewać się po poprzedzających ją wielu liniach indukcji oraz po radioterapii (3).

Następujące po sobie etapy terapii podtrzymującej bądź indukującej kolejną remisję, oparte na wynikach badań wieloośrodkowych, publikują i aktualizują cyklicznie gremia eksperckie (3, 24, 54). Określenie wskazań do reindukcji oparte było dotychczas na stwierdzeniu wznowy klinicznej, czyli wystąpieniu objawów CRAB. Przedmiotem nowych badań jest terapia wyprzedzająca objawy kliniczne, podejmowana w przypadku dynamicznej progresji biochemicznej (55). Z kolei decyzje dotyczące leczenia podtrzymującego remisję uwzględniać powinny zarówno spodziewane wydłużenie przeżycia chorego, jak i wpływ terapii na jakość jego życia. Obecnie zalecane jest stosowanie lenalidomidu u chorych niskiego ryzyka, a bortezomibu w przypadkach ryzyka wysokiego (32, 38).

Prowadzone są badania skuteczności najnowszych leków, w tym inhibitorów proteasomu oraz immunomodulatorów drugiej i trzeciej generacji, przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów kinazy Brutona oraz inhibitorów deacetylazy w przełamywaniu oporności szpiczaka (56-58). Możliwość taką daje przeszczepienie allogeniczne. Jest to jednak metoda obarczona wysokim ryzykiem niepowodzenia z powodu powikłań. Z kolei kojarzenie metody przeszczepienia autologicznego z allogenicznym, poprzedzonym kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności, nie przewyższa skutecznością tandemowego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych. Jest ono zalecane u chorych, którzy nie uzyskali co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji po leczeniu indukującym (34, 59). Wskazaniem do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych pozostaje brak odpowiedzi po indukcji u młodszych chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Rola tej metody maleje wraz z pojawieniem się leków przełamujących oporność związaną z aberracjami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka (3, 38, 60).

Nową metodą celowanej, zindywidualizowanej immunoterapii, wywodzącej się z idei przeszczepienia komórek krwiotwórczych, jest zastosowanie allo- lub autologicznych limfocytów T ze zmodyfikowanym receptorem (CAR-T cells). Doniesienia o potencjale tej metody w leczeniu opornych postaci szpiczaka datują się od kilku lat (61-63).

Radioterapia jako radykalna metoda redukcji masy guza plazmocytozowego w przypadku szpiczaka odozobnionego, stosowana w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, wydłuża przeżycie młodszych chorych (64). Połączenie w takim przypadku radioterapii z leczeniem systemowym wydłuża czas do progresji choroby (65). Radioterapia zastosowana paliatywnie u chorych z uogólnioną postacią schorzenia poprawia jakość uszkodzonej tkanki kostnej, zmniejszając dolegliwości bólowe i umożliwiając przywrócenie chorym sprawności. W przypadku złamań poprzedzona być powinna zaopatrzeniem ortopedycznym lub neurochirurgicznym. Całkowita dawka, jej frakcjonowanie i pole napromieniania uzależnione są od stanu chorego i od masy oraz lokalizacji guza. W przypadku uszkodzeń nerwów obwodowych lub kompresji rdzenia kręgowego zalecane jest zastosowanie podczas radioterapii steroidu. Nie relacjonowano nasilenia działań ubocznych w przypadku jednoczesowego prowadzenia terapii nowymi

lekami. Po leczeniu skojarzonym wykazano natomiast lepszą odpowiedź białkową (21, 66, 67).

Na każdym etapie leczenia uwzględniać należy współistnienie różnych objawów choroby oraz objawów ubocznych już stosowanego leczenia.

Szpiczakowa choroba kości, jako szczególnie istotnie rzutuująca na stan sprawności i jakość życia chorego, wymaga terapii i nadzoru praktycznie na każdym etapie choroby. Farmakoterapia z użyciem bisfosfonianów dramatycznie poprawiła stan układu kostnego chorych ze szpiczakiem, tak w bieżącej ocenie subiektywnej, jak i w badaniach obrazowych oraz pod względem długofalowego przebiegu. W obserwacji chorych uwzględnić należy potencjalne działanie niepożądane w postaci jałowej martwicy zuchwy i leczenie prowadzić w sposób możliwie bezpieczny. W toku są badania nad denosumabem oraz lekami pobudzającymi osteoblastogenezę. Przyszłość może należeć do terapii skojarzonych (68-70).

W przypadkach złamań bądź nacieczenia szpiczakowego kości, szczególnie kręgosłupa, z towarzyszącymi objawami kompresji rdzenia kręgowego z bólem i deficytami neurologicznymi, wymagana jest niezwłoczna interwencja: zastosowanie radioterapii i steroidów w wysokich dawkach i rozważenie pilnego odbarczenia chirurgicznego (3). Inne, planowe zabiegi chirurgiczne, dotyczą także najczęściej stabilizacji kręgosłupa, zwykle mało inwazyjnymi metodami kyfoplastyki, wertybroplastyki bądź otwartego zabiegu chirurgicznego z wszczepieniem protezy trzonu kręgu i stabilizacją (71, 72).

Dolegliwości bólowe wskutek uszkodzenia kości, odporne na radioterapię i leczenie chirurgiczne, wymagają adekwatnej, ostrożnej farmakoterapii. Nie zawsze wystarcza oparcie leczenia na drabinie analgetycznej. Rodzaj leku, droga i częstotliwość podania powinny być dostosowane do faktycznych potrzeb chorego – by z jednej strony uniknąć jego cierpienia, a z drugiej nie narazić go na uzależnienie od opiatów i na objawy uboczne ich stosowania (73).

Objawy polineuropatii wynikać mogą zarówno ze schorzenia podstawowego, jak i ze stosowanej terapii. Wskazane jest dostosowanie dawkowania leków potencjalnie ją wywołujących, a niekiedy ich eliminację i zastosowanie innych, nieobarczonych tym

efektem. Włączenie leków analgetycznych i skojarzenie ich z antydepresyjnymi i przeciwdrgawkowymi oraz z inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny pomaga zmniejszyć dolegliwości i dysfunkcję ruchową (3).

Objawem choroby, w tym jej nawrotu i oporności, jest niewydolność nerek. Wstępne określenie jej podłoża w nowo rozpoznanym szpiczaku plazmocytowym pozwala na rozpoczęcie terapii: w przypadku ostrej niewydolności nerek wskutek hiperkalcemii chory wymaga nawodnienia i poprawy diurezy, podania steroidu i bisfosfonianu w odpowiednio zredukowanej dawce oraz, w razie oporności, hemodializy. Deksametazon w wysokiej dawce zalecany jest także w razie niewydolności nerek bez hiperkalcemii, najlepiej jako składnik trójlekowego skojarzenia. W przypadku przewlekłej niewydolności nerek lekiem z wyboru przy indukcji i nawrotach choroby jest w naszych warunkach bortezomib, o ile powodem nawrotu nie jest oporność na ten lek. W innych wypadkach zastosować należy leki immunomodulujące w dawkach dostosowanych do klirensu kreatyniny bądź bendamustynę (3, 74-76).

Niedokrwistość bywa zarówno skutkiem nowo rozpoznanej lub progresywnej choroby, jak i powikłaniem leczenia w efekcie krwawienia lub cytotoksyczności. Nie należy zapominać o mogących ją także wywoływać współistniejących ze szpiczakiem schorzeniach. W sytuacjach nagłych, szczególnie towarzyszących krwawieniu, konieczne jest przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych. Niedokrwistość w trakcie chemioterapii wymaga kwalifikacji do leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę z uwzględnieniem substytucji innych niedoborowych składników hematopoetycznych oraz spodziewanych powikłań, szczególnie zakrzepowo-zatorowych (77).

Objawy zakrzepowo-zatorowe mogą być zarówno objawem szpiczaka, szczególnie choroby łańcuchów lekkich, jak i działania niepożądanego erytropoetyny i innych leków o efekcie prozakrzepowym. U starszych chorych mogą one być także konsekwencją choroby układu krążenia. Niekiedy u chorego ze szpiczakiem współistnieje trombofilia. Profilaktyka i leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej to zagadnienie poddane rozważaniom przez wiele gremiów i, w odniesieniu do nowych leków przeciwzakrzepowych, nadal w trakcie badań. Szalę na korzyść DOAC przeważa wygoda i bezpieczeństwo ich stosowania, pod warunkiem kontroli wydolności nerek i

poziomu płytek krwi. Najczęściej jednak przy niskim ryzyku zakrzepicy u chorych ze szpiczakiem zalecane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego, przy wyższym ryzyku – heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej lub warfaryny (78-81).

Zaburzenia odporności w szpiczaku istotnie wpływają na przebieg i wyniki terapii. W dużym badaniu populacyjnym stwierdzono siedmiokrotnie wyższą częstość występowania infekcji bakteryjnych i wirusowych u chorych na szpiczaka wobec grupy kontrolnej (82). Konieczne jest zatem przestrzeganie reżimu sanitarnego stosownie do bieżących warunków epidemiologicznych, prowadzenie badań przesiewowych w kierunku zakażeń, szczepienia przeciwko dwoinkom zapalenia płuc i pałeczkom grypy typu B, profilaktyka zakażeń wirusowych z zastosowaniem acyklowiru u chorych leczonych inhibitorami proteasomu oraz po HDT +aSCT. W razie potrzeby stosowane są czynniki wzrostu granulocytów i substytucyjne leczenie ludzką immunoglobuliną (3).

Fizykoterapia dostosowana do uszkodzenia i niestabilności układu kostnego oraz do ograniczeń wynikających ze współistniejących schorzeń służy istotnie poprawie mobilności, niezależności i samooceny chorego – działa zatem antydepresyjnie. Pozwala uniknąć upadków i unieruchomienia, sprzyjającego z kolei zakażeniom. Szczególnie służą temu ćwiczenia aerobowe, a u predysponowanych pacjentów – aktywność sportowa w możliwym zakresie (83).

Ostatni etap życia chorego przewlekłe wymaga szczególnego zaangażowania pomocy otoczenia, a w szczególności rodziny. Konieczne jest wsparcie instytucji nadzorowanych przez Ministra Zdrowia, a finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia – hospicjów domowych i stacjonarnych (84).

Wyniki terapii szpiczaka, określane przez odsetek całkowitych remisji i przeżycie całkowite, wykazują poprawę, szczególnie w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Wiąże się to z wprowadzeniem trójlekowych schematów z użyciem nowych leków oraz HDT+allo-SCT (wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych) (8). Wyniki te osiągnęto w wielośrodkowych badaniach

klinicznych, a zatem w warunkach odmiennych niż codzienna praktyka w szpitalu rejonowym w Europie Środkowej (85).

Nawet przy zachowaniu najwyższych standardów diagnostyki i terapii szpiczak jest nadal określany jako choroba nieuleczalna, wyjąwszy pojedyncze przypadki. Realnym celem jest zatem nie wyleczenie, ale utrzymanie kontroli nad chorobą. Pozostaje to nierzadko w sprzeczności z zamiarem zapewnienia dobrej jakości życia chorych (86, 87)

### **3. CELE PRACY**

Celem nadrzędnym pracy była ocena wyników leczenia szpiczaka plazmocytozy w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze w latach 2002-2012 i porównanie efektów terapii z wynikami z literatury.

Cele szczegółowe stanowiły:

- analiza czynników wpływających na efekty leczenia,
- porównanie uzyskanych wyników leczenia szpiczaka plazmocytozy z danymi z piśmiennictwa w analogicznym okresie,
- próba określenia przyczyn zaobserwowanych różnic.



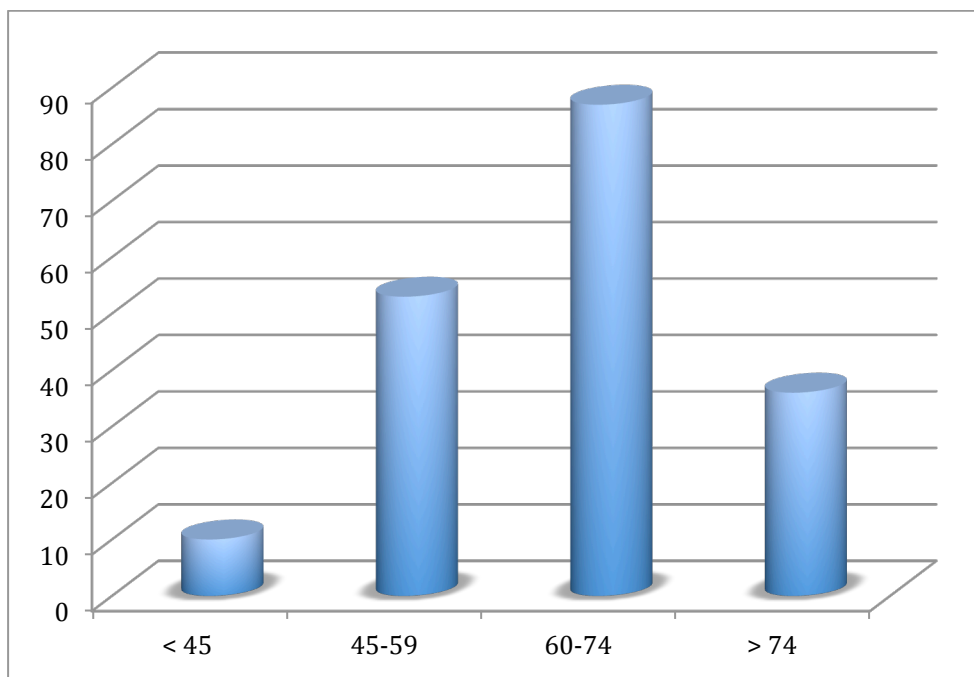
## 4. PACJENCI I METODY

### 4.1. Pacjenci

Obserwacją objęto grupę 186 chorych, hospitalizowanych w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze bądź pozostających pod opieką Poradni Hematologicznej z powodu szpiczaka od 2002 do 2012 roku. W opracowaniu uwzględniono także dane 18 chorych, u których rozpoznanie ustalono przed 2002 r., ale obserwowano ich także w latach następnych, w relacjonowanym w pracy zakresie. Rejestrację danych kontynuowano do końca roku 2015. Nie zastosowano kryteriów wyłączających z obserwacji, uznając to za okoliczność zwiększającą obiektywność oceny.

Chorzy należeli w większości do średnich i starszych grup wiekowych - wykres 1 obrazuje wiek przy rozpoznaniu. Uwzględniając granicę wieku kalendarzowego, kwalifikującego do HDT+auto-SCT - 96 spośród nich (51,61%) miało do 65 lat, 90 chorych (48,38%) było powyżej 65. r. ż.

Kobiety stanowiły 53% (n 98), mężczyźni 47% (n 88).



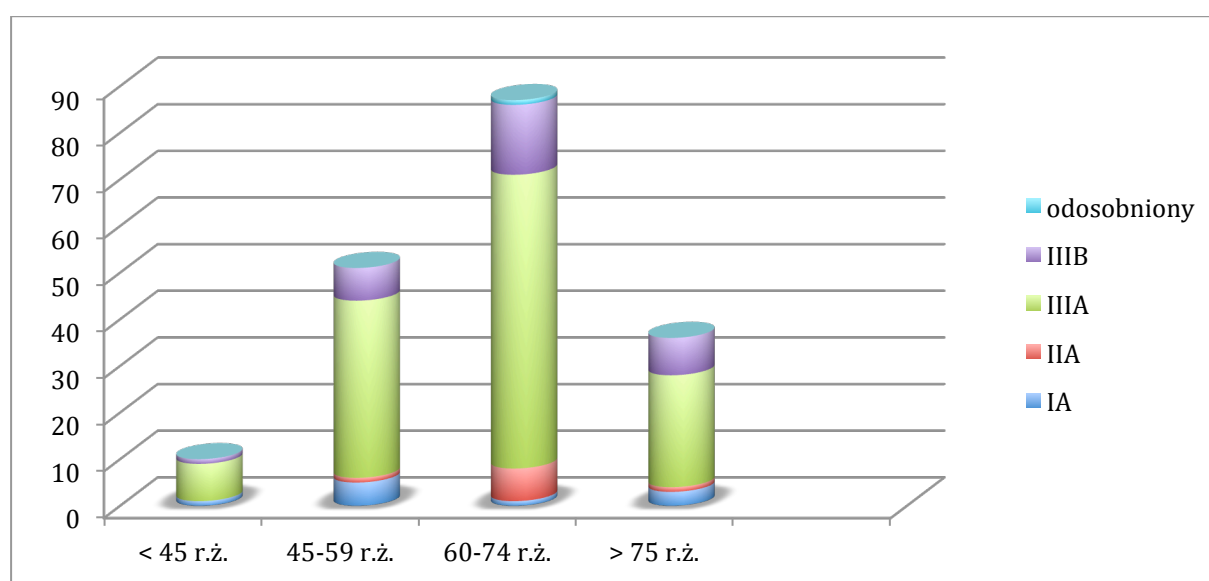
Wykres 1. Wiek badanych

Dane populacyjne dotyczące typu immunologicznego zebrano w tabeli 1.

Tabela 1.

Typ białka M	Liczba chorych
IgG kappa	65
IgG lambda	30
IgG bez oznaczenia typu łańcucha lekkiego	26
IgA kappa	22
IgA lambda	13
IgA bez oznaczenia typu łańcucha lekkiego	11
Kappa	8
Lambda	5
Niewydzielający	2
Brak danych	4

U większości chorych - 164 (88%) - już przy rozpoznaniu stwierdzano wysoki stopień zaawansowania klinicznego wg Duriego i Salmona we wszystkich grupach wiekowych (wykres 2). Rozkład wg międzynarodowej klasyfikacji rokowniczej (ISS) był nieco bardziej równomierny (tabela 2).

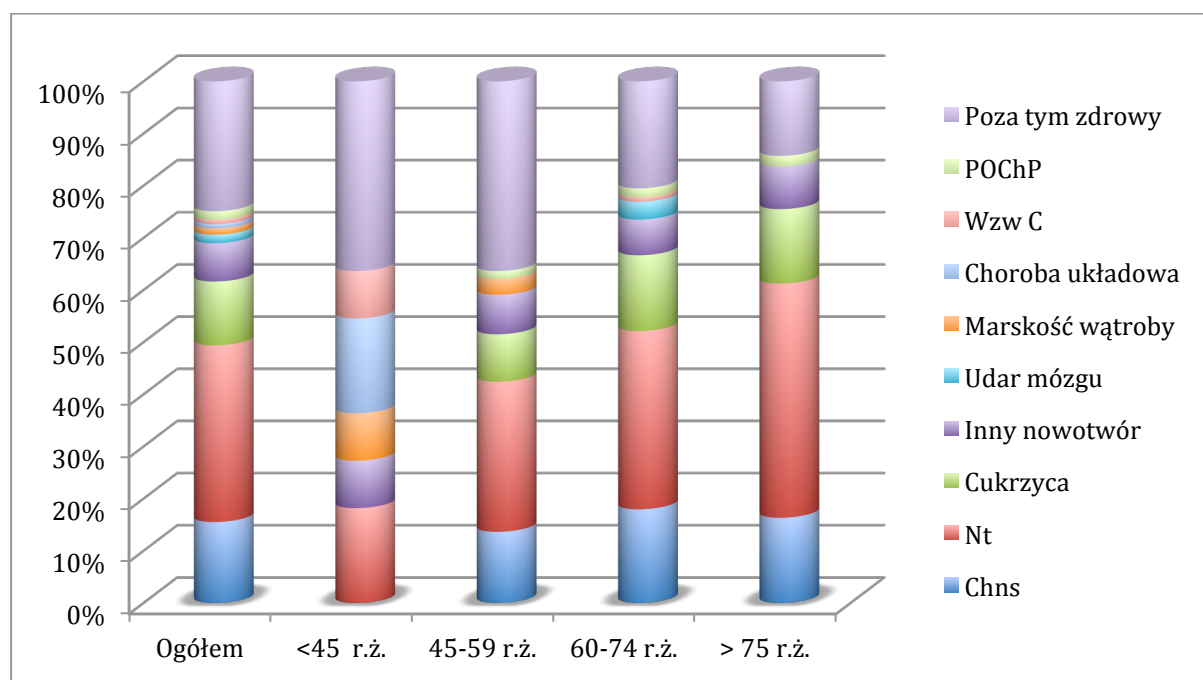


Wykres 2. Zaawansowanie kliniczne wg Duriego i Salmona w grupach wiekowych

Tabela 2.

Międzynarodowy Indeks Progностyczny ISS	Liczba chorych
Stopień 1	18
Stopień 2	27
Stopień 3	27
Brak danych	114

Cechą badanych chorych było też występowanie bądź nie współistniejących schorzeń (wykres 3).



Wykres 3. Schorzenia współistniejące w grupach wiekowych

## **4.2. Metody diagnostyczne**

### **4.2.1. Oznaczanie frakcji immunoglobulin i stężenia $\beta$ 2-mikroglobuliny**

Do sierpnia 2006 r. oznaczano jedynie stężenia łańcuchów ciężkich. Badania przeprowadzano w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze metodą radialnej immunodyfuzji (88). W latach 2006-2013 kompletne badania stężeń łańcuchów ciężkich i lekkich wraz z oceną stężenia  $\beta$ 2-mikroglobuliny wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Mikrobiologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu. Stężenie białka monoklonalnego oznaczano także od sierpnia 2010 r. Od roku 2013 wszystkie analizy, łącznie ze stężeniem wolnych łańcuchów lekkich, przeprowadzane były już w Laboratorium Centralnym Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze.

### **4.2.2. Badanie cytologiczne i histopatologiczne szpiku i innych tkanek**

Badanie cytologiczne szpiku przeprowadzano w Pracowni Hematologicznej Oddziału Hematologii, badanie histopatologiczne szpiku w Pracowni Histopatologii i Pracowni Immunohistochemii Zakładu Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Nowotworów w Poznaniu. Poza klasycznym wynikiem badania histopatologicznego uzyskiwano oznaczenia markerów CD138 i łańcuchów lekkich  $\kappa$  i  $\lambda$  dla wykazania klonalności plazmocytów.

Badania histopatologiczne pozostałych tkanek wykonywano w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze. Konsultacje udzielane były przez Zakład Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

### **4.2.3. Badania obrazowe**

Badania obrazowe, w tym radiogramy, badania metodą tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego, przeprowadzano w Zakładzie Radiologii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze. Badanie rezonansu magnetycznego całego ciała wykonywano w Pracowni Rezonansu Magnetycznego EuroMedic (od grudnia 2014 r. Affidea) w Poznaniu. W jednym przypadku szpiczaka pozakostnego wskazane było badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.

#### **4.2.4. Badanie cytogenetyczne**

Sporadycznie wykonywane od 2009 r., rutynowo od 2012 r., łącznie u 11 chorych. Korzystano z pomocy Zakładu Diagnostyki Medycznej w Poznaniu. Tylko w jednym wypadku wykazano obecność delecji 17p – chora leczona od 2009 r. przebyła w 2015 r. konsolidację HDT+auto-SCT, pozostaje w remisji choroby i nie była dotychczas zakwalifikowana do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych.

## 4.3. Metody terapii

### 4.3.1. Chemioterapia

#### 4.3.1.1. Schematy lekowe

Stosowane w czasie obserwacji schematy lekowe ujęto w trzy grupy. Podział ten ma znaczenie historyczne, ponieważ odwołuje się do określeń używanych w literaturze w przedziałach czasowych odpowiadających relacjonowanym w badaniu okresom. Określenia „stare” bądź „nowe” obecnie przeniosło się na inne grupy leków i należy mieć nadzieję, że będzie to także w przyszłości proces ciągły, uwarunkowany dalszym postępem wiedzy i dostępnością nowych leków.

1 - oparte na tzw. „starych” lekach, tj. na alkilujących, alkaloidach *Vinca* i antracyklinach w skojarzeniu ze steroidem oraz cytostatyku alkilującego w nowym zastosowaniu - bendamustyny:

- MP (melfalan 0,25 mg/kg p.o. w dniach 1.-4., prednizon 1 mg/kg p.o. w dniach 1.-7., co 28 dni),
- VMBCP (winkrystyna 0,03 mg/kg i.v. 1. dnia, BCNU 0,5 mg/kg i.v. 1. dnia, cyklofosfamid 10 mg/kg p.o. 1. dnia, melfalan 0,1 mg/kg p.o. w dniach 1.-5., prednizon 1 mg/kg p.o. w dniach 1.-7., co 28 dni),
- VAD (winkrystyna 0,4 mg i.v. w dniach 1.-4., doksorubicyna 9 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.-4., deksametazon 40 mg/d. p.o. lub i.v. w w dniach 1.-4., 9.-12., 17.-20. co 21-28 dni),
- CP (cyklofosfamid 500 mg p.o. lub i.v. raz w tygodniu, prednizon 100 mg p.o. w tych samych dniach),
- EDAP (etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.-4., deksametazon 40 mg p.o. lub i.v. w dniach 1.-5., cisplatyna 25mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-4. i.v. , arabinozyd cytozyny 1g/m<sup>2</sup> w dniu 5.) – schemat zastosowany w trzech przypadkach, w 2., 3. i 5. linii leczenia w roku 2004 i 2006 ;

2 - z użyciem talidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami:

- Tal (talidomid 100-300 mg/d. p.o. à la longue),
- TalDex (talidomid 100 mg/d. p.o. à la longue, deksametazon 20-40 mg/d p.o. w dniach 1.-4., 9.-12., 17.-20., powtarzane co 28 dni),

- CTD (cyklofosfamid 500 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., talidomid 100mg/d. p.o. à la longue, deksametazon 20-40 mg/d. p.o. w w dniach 1.-4., 9.-12., co 21 dni),
- MPT (melfalan 4 mg/m<sup>2</sup> p.o. w dniach 1.-4., prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> p.o. w dniach 1.-7., talidomid 100mg/d. p.o. à la longue, w cyklach trwających 28 dni),
- DTPACE (deksametazon 40 mg p.o. w dniach 1.-4., talidomid 100-200 mg/d. p.o. à la longue, dokсорubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.-4., cyklofosfamid 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.-4., etopozyd 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-4., co 28 dni) – schemat zastosowany w jednym przypadku oporności w 5. linii leczenia w roku 2015;

3 - z użyciem nowych leków, dopuszczonych do użycia w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego po 2006 roku, - bortezomibu, lenalidomidu, pomalidomidu:

- VelDex (bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1., 4., 8., 11., deksametazon 20-40 mg/d. p.o. w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11.,12., co 3 tygodnie),
- PAD (bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1., 4., 8., 11., dokсорubicyna 9 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.-4., deksametazon 20 mg/d. p.o. w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., co 4 tygodnie),
- VTD (bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1., 4., 8., 11., talidomid 100 mg/d. p.o. à la longue, deksametazon 20 mg/d. p.o. w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., co 21 dni),
- LenDex (lenalidomid 25 mg/d. p.o. w dniach 1.-21., deksametazon 40 mg/d. p.o. w w dniach 1.-4., 9.-12., 17.-20. w 4 cyklach, następnie 40 mg p.o. w dniach 1., 8., 15., 22., co 28 dni),
- PomDex (pomalidomid 4 mg/d. p.o. w dniach 1.-21., deksametazon 20-40 mg p.o. raz w tygodniu, co 28 dni);

zaliczono do tej grupy także pojedyncze przypadki leczenia w ramach programów badawczych:

- jeden chory leczony z użyciem bortezomibu przed otwarciem programu lekowego,
- jedna chora leczona interferonem.

W kolejnych latach rósł udział trójlekowych schematów, także z zastosowaniem talidomidu w leczeniu pierwszej linii (tabele 3 i 3a).

Tabela 3.

Zastosowanie schematów trójlekowych z talidomidem w 1. linii leczenia z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji

Okres	N	Liczba leczonych (%)
2002-2015	186	66(35,48)
Przed 2002	18	0(0)
2002-2005	47	1(2,13)
2006-2009	60	18(30)
2010-2012	61	46(75,41)

Tabela 3a. Liczba pacjentów leczonych wg schematów trójlekowych z talidomidem w 1. linii leczenia z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji

	MPT	CTD	VTD
2002-2005	1	-	-
2006-2009	14	3	1
2010-2012	18	28	-

#### 4.3.1.2. Chronologia wprowadzania nowych leków

Na obszarze Unii Europejskiej decyzją EMA w 1999 r. uznano terapię talidomidem. Nieco później, w 2004 r., do zastosowania w oporności i nawrocie zaakceptowano bortezomib, a w 2007 r. lenalidomid; oba te leki od 2008 r. zatwierdzono do leczenia w pierwszej linii chorych na szpiczaka. Bendamustyna dopuszczona została do zastosowania w przypadkach szpiczaka opornego i nawrotowego w roku 2010.

W Polsce do 2005 r. w pierwszej linii finansowane były leki i schematy z grupy pierwszej, tj. alkilujace, alkaloidy *Vinca* i antracykliny w skojarzeniu ze steroidem. Talidomid, stosowany początkowo incydentalnie, pozycję leku z wyboru zaczął zajmować dopiero w kolejnych latach. Ani bortezomib, ani lenalidomid nie były dostępne w pierwszej linii leczenia w okresie objętym obserwacją. W latach 2006-2009 chorzy ze szpiczakiem nawrotowym otrzymywali je w kolejnych liniach leczenia dzięki refundacji przez NFZ w ramach chemioterapii niestandardowej, w latach późniejszych - programów lekowych (tabela 4).



Tabela 4.

Zastosowanie starych leków, talidomidu i nowych leków w grupach chorych z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji w kolejnych liniach leczenia

Liczba chorych leczonych (%)

1. linia

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
Przed 2002	15 (100)	0 (0)	0 (0)
2002-2005	46 (97,87)	1 (2,13)	0 (0)
2006-2009	20 (34,48)	37 (63,79)	1 (1,72)
2010-2012	14 (21,87)	50 (78,13)	0 (0)
2013-2015	0 (0)	1 (100)	0 (0)

2. linia

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
Przed 2002	3 (100)	0 (0)	0 (0)
2002-2005	28 (93,33)	1 (3,33)	1 (3,33)
2006-2009	16 (38,09)	23 (54,76)	3 (7,14)
2010-2012	16 (43,24)	12 (32,43)	9 (24,32)
2013-2015	1 (5,88)	10 (62,5)	5 (31,25)

3. linia

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
Przed 2002	1(100)	-	-
2002-2005	13(81,25)	2(12,50)	1(6,25)
2006-2009	7(25)	13(52,)	4(16)
2010-2012	9(37,50)	5(20,83)	10(41,67)
2013-2015	5(26,32)	4(22,22)	9(50)

4. linia

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
Przed 2002	-	-	-
2002-2005	7(87,5)	1(12,5)	0(0)
2006-2009	7(35)	11(55)	2(10)
2010-2012	5(35,71)	5(35,71)	4(28,57)
2013-2015	7(35)	3(15)	10(50)

5. linia

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
Przed 2002	-	-	-
2002-2005	3(75)	1(25)	0(0)
2006-2009	1(9,09)	9(81,82)	1(9,09)
2010-2012	4(57,14)	0(0)	3(42,86)
2013-2015	6(37,5)	3(18,75)	7(43,75)

#### 4.3.2. Terapia wysokodawkowa wspomagana transplantacją autologicznych komórek macierzystych (HDT+auto-SCT)

Po uzyskaniu pierwszej remisji całkowitej chorzy poniżej 65 roku życia kwalifikowani byli do HDT+auto-SCT. Pierwszy etap kwalifikacji odbywał się na poziomie lokalnym. Oceniano przede wszystkim, czy chory uzyskał co najmniej VGPR. Przeprowadzano także ocenę stanu ogólnego w skali WHO oraz wydolność serca (echokardiogram), nerek i wątroby (badania biochemiczne), wykluczano współistnienie zakażeń, a w razie potrzeby je leczono (ocena stomatologa, ginekologa, kontrolne badania wirusologiczne – HBsAg, anty-HCV, anty-CMV, anty-HIV). Kolejna, decydująca ocena odbywała się w ośrodkach przeszczepowych.

Do 2010 r. wiodącym ośrodkiem przeszczepowym dla pacjentów z naszego Szpitala była Klinika Hematologii UMP, a od 2011 r. także Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu; jedna chora przeżyła transplantację w Klinice Hematologii UM w Lublinie.

45 chorych przeżyło jedno autologiczne przeszczepienie, 6 także drugie. Pierwsze przeszczepienie miało miejsce średnio po 1,82 (od 1 do 5) liniach leczenia, drugie po 3,83 (od 2 do 6) liniach leczenia od rozpoznania. W kolejnych latach rósł odsetek chorych kwalifikowanych do przeszczepienia. Czas od rozpoznania do przeszczepienia początkowo wydłużał się, aby ulec znaczącemu skróceniu w ostatnim okresie obserwacji, tj. w latach 2010-2012 (tabela 5).

Tabela 5 .

Liczba chorych z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji poddanych HDT+auto-SCT

	N	Liczba chorych poddanych 1 przeszczepieniu (%) wg daty rozpoznania	Czas od rozpoznania w miesiącach średnio(zakres)	Liczba chorych poddanych 2 przeszczepieniom wg daty rozpoznania (%)
Razem	186	45(24,19)	18,44 (5,1-85,2)	6(3,23)
Przed 2002	18	2(13,33)	11,67	0
2002-2005	47	9(19,15)	20,86(6,067-79,77)	0
2006-2009	60	15(25,42)	25,04(9,1-85,2)	2(3,39)
2010-2012	61	19(29,69)	12,31(5,1-25,4)	4(6,25)

### 4.3.3. Radioterapia

Metodą radioterapii paliatywnej, w celu analgezji bądź ograniczenia nacieku plazmocytoowego, leczonych było 60 chorych tj. 32,26% wszystkich leczonych.

Napromieniano ograniczony obszar jednorazowo dawką 8-12 Gy bądź też całkowitą dawkę 20, 24 lub 30 Gy podawano w dawkach frakcyjnych po 3-4 Gy.

15 osób (8%) wymagało radioterapii w dwukrotnie, a 6 (3,23%) trzy razy.

Wszyscy chorzy przebyli napromienianie w Zakładzie Radioterapii w Zielonej Górze.

### 4.3.4. Leczenie neurochirurgiczne

Na Oddziale Neurochirurgii Szpitala Wojewódzkiego przeprowadzono operacyjne zespolenia kręgów oraz zabiegi wertebroplastyki. W części przypadków była to pierwsza, choć już zaawansowana pomoc chorym, udzielona jeszcze przed ustaleniem rozpoznania i wdrożeniem leczenia przyczynowego (tabela 6).

Tabela 6 .

Liczba chorych z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji leczonych chirurgicznie

	N	1. zabieg - liczba chorych(%)	2. zabieg - liczba chorych(%)	3. zabieg - liczba chorych(%)
Razem	186	45(24,19)	6(3,23)	2(1,08)
Przed 2002	18	4(22,22)	1(5,56)	1(5,56)
2002-2005	47	6(12,77)	1(2,13)	0
2006-2009	60	16(25)	2(3,33)	0
2010-2012	61	19(31,15)	4(6,56)	1(1,64)

### 4.3.5. Dializoterapia

Chorzy kwalifikowani byli do hemodializ według ogólnych zasad, obowiązujących w danym okresie. Podstawą do przystąpienia do hemodializ były nie tylko wartości filtracji kłębuszkowej, ale także ocena kliniczna, dokonywana wspólnie przez nefrologa i hematologa. Zabiegi prowadzono na Oddziale Nefrologii Szpitala (tabela 7).

Tabela 7.

Chorzy z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji wymagający leczenia nerkozastępczego

	N	1. cykl – liczba chorych(%)	2. cykl – liczba chorych(%)
Razem	186	29(15,59)	2(1,08)
Przed 2002	18	3(16,67)	0
2002-2005	47	7(14,89)	0
2006-2009	60	11(18,33)	2(3,33)
2010-2012	61	8(13,11)	0

#### 4.3.6. Leczenie osteoprotekcyjne

W relacjonowanym okresie stosowane były początkowo klodronian disodowy, dostępny w postaci doustnej, a następnie pamidronian disodowy. Przed rokiem 2012 nie był dostępny kwas zoledronowy. Podawano także doustne preparaty witaminy D<sub>3</sub>, a chorym tego wymagającym również preparaty wapnia.

Prezentowane dane są niepełne – na podstawie dokumentacji udało się ustalić rodzaj stosowanego bisfosfonianu jedynie u 123 chorych (tabela 8).

Tabela 8.

Liczba chorych rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji poddanych osteoprotekcji z zastosowaniem bisfosfonianów

	N	1. rzut leczenia – liczba chorych(%)	2. rzut leczenia, zmiana preparatu – liczba chorych(%)
Razem	186	123(66,13)	3(1,61)
Przed 2002	18	11(61,11)	0
2002-2005	47	29(61,70)	3(6,38)
2006-2009	60	43(71,67)	0
2010-2012	61	40(65,57)	0

#### 4.3.7. Erytropoetyna

Erytropoetynę stosowano rutynowo we wspomaganiu leczenia chorych z niedokrwistością wymagającą przetoczeń z prawidłowym lub obniżonym stężeniem natywnej erytropoetyny, szczególnie u pacjentów dializowanych. Podawano podskórnie preparaty krótko działające, we wstępnej dawce 10.000 j. w poniedziałki, środy i piątki, a u chorych z niewydolnością nerek 5.000 j. w tych samych dniach. Dawki redukowano w miarę wzrostu hemoglobiny i hematokrytu. W razie potrzeby uzupełniano niedobory żelaza i kwasu foliowego. We wszystkich wypadkach postępowanie to kontynuowano do czasu ustąpienia niedokrwistości, tj. do uzyskania stabilnego stężenia hemoglobiny około 10-12 g%.

Tabela 9.

Zastosowanie erytropoetyny u chorych z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji

	N	Liczba chorych leczonych erytropoetyną (%)
Razem	186	43(23,12)
Przed 2002	18	2(11,11)
2002-2005	47	6(12,77)
2006-2009	60	9(15)
2010-2012	61	26(42,62)

#### **4.4. Analiza statystyczna**

Czas przeżycia całkowitego liczono od daty rozpoznania. Krzywe przeżycia sporządzano metodą Kaplana i Meiera, porównując je z użyciem testu log-rank ( $p < 0,05$ ). Podobnie traktowano czas do progresji lub następnej linii leczenia. Stosowano także analizę wielowariantową w celu porównania względnego ryzyka zjawisk w grupach chorych. Korzystano z systemu Statistica oraz z programu R.

## 5. WYNIKI

### 5.1. Wprowadzanie nowych leków i schematów trójlekowych do terapii pierwszej i drugiej linii a odsetek remisji, czas do progresji lub następnego zdarzenia oraz całkowite przeżycie

Odsetek co najmniej bardzo dobrych częściowych remisji, a tym bardziej co najmniej częściowych odpowiedzi u chorych leczonych talidomidem oraz nowszymi lekami był znacząco wyższy niż u chorych leczonych starymi lekami. Dotyczy to terapii pierwszo- i drugoliniowej. (tabele 10 i 11).

Tabela 10.

Terapia 1. linii – liczba chorych leczonych (liczba chorych uzyskujących remisję)%

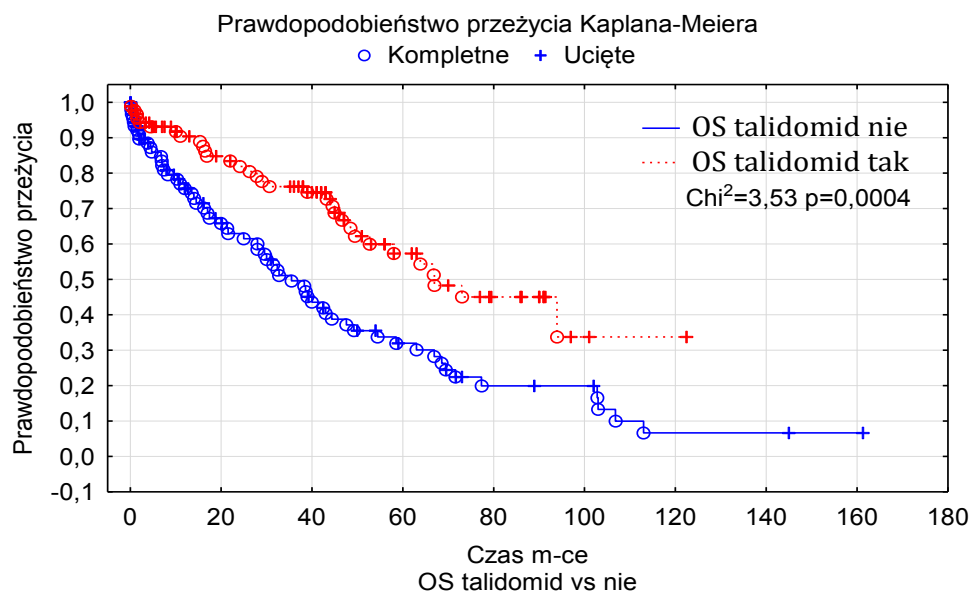
	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
CR+VGPR	95(6)6,32	89(18)20,22	1(1)100
CR+VGPR+PR	95(40)42,10	89(62)69,66	1(1)100

Tabela 11.

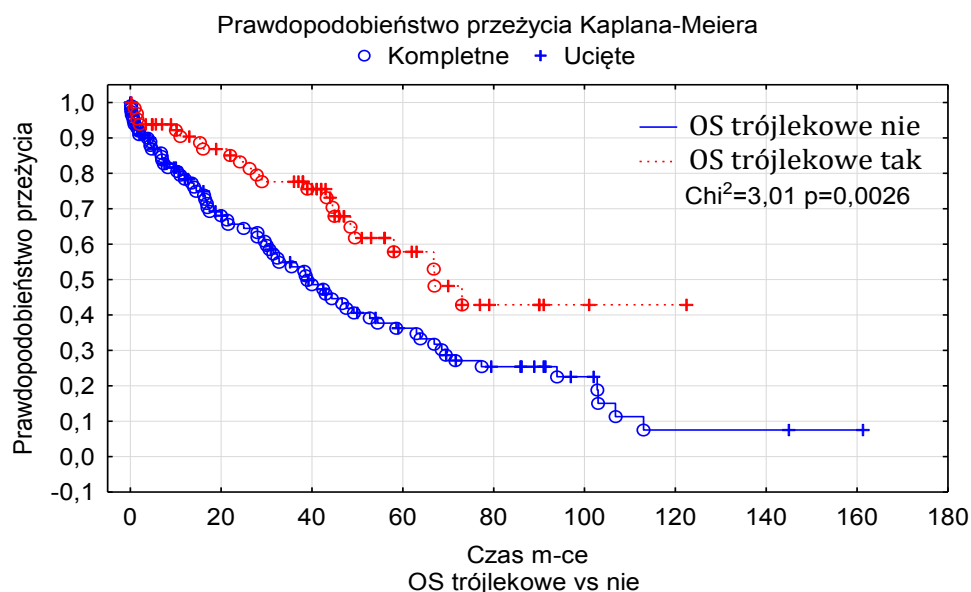
Terapia 2. linii – liczba chorych uzyskujących remisję (liczba chorych leczonych)%

	Stare leki	Talidomid	Nowe leki
CR+VGPR	64(8)12,5	48(7)14,58	16(7)43,75
CR+VGPR+PR	64(16)25	48(19)39,58	16(14)87,5

Stwierdzono istotnie statystycznie dłuższe całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem wobec pozostałych (wykres 4). Dotyczy to także przeżycia chorych leczonych w pierwszej linii schematami trójlekowymi z użyciem talidomidu i nowych leków (dostępne od 2002 do 2012 r. MPT, CTD, w jednym wypadku VTD) (wykres 5).



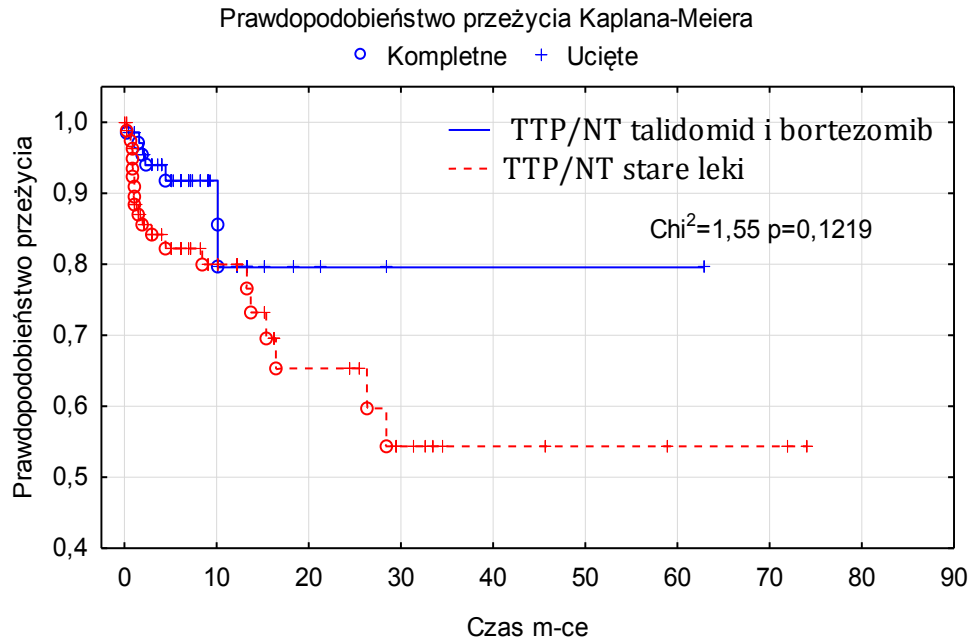
Wykres 4. Całkowite przeżycie chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem i pozostałych chorych



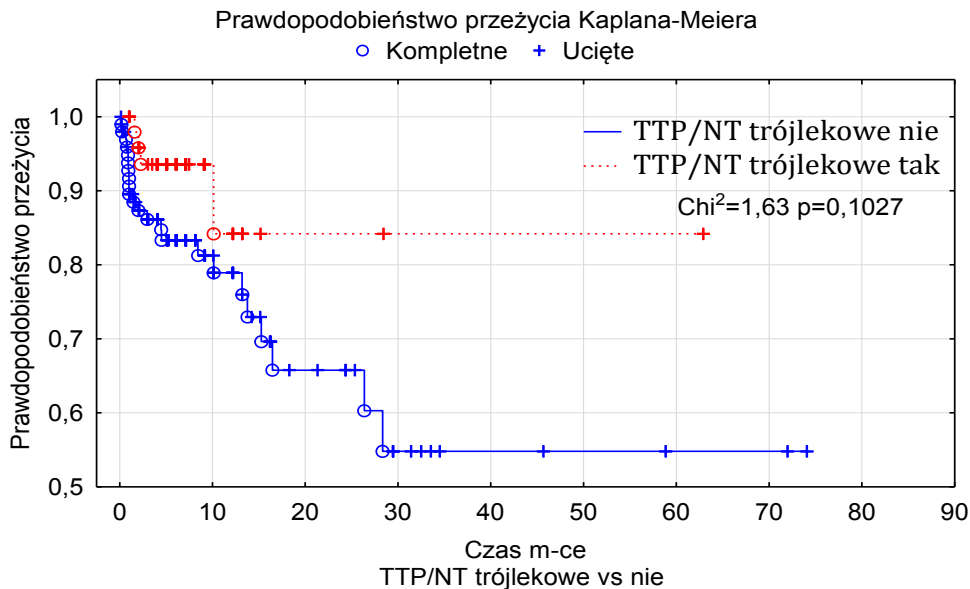
Wykres 5. Całkowite przeżycie chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem w schematach trójlekowych i pozostałych chorych

U chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem bądź bortezomibem (co dotyczyło tylko jednej chorej) oraz według schematów trójlekowych z użyciem talidomidu i bortezomibu, zaobserwowano także dłuższy czas do progresji i do następnego leczenia niż po starych lekach. Nie wykazano jednak znamienności statystycznej tej analizy (wykresy 6 i 7).



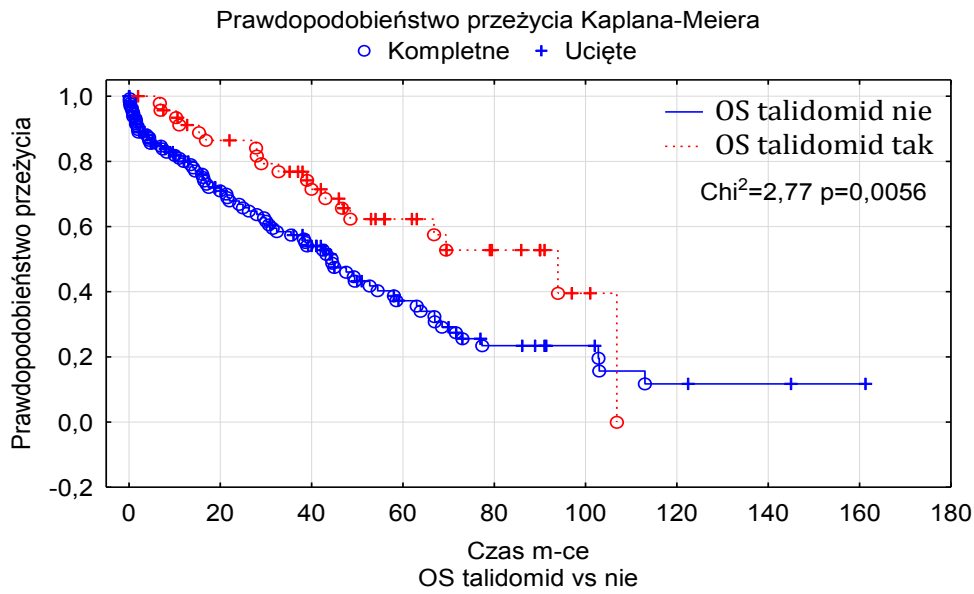


Wykres 6. Czas do progresji lub kolejnej terapii chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem i bortezomibem i pozostałych chorych

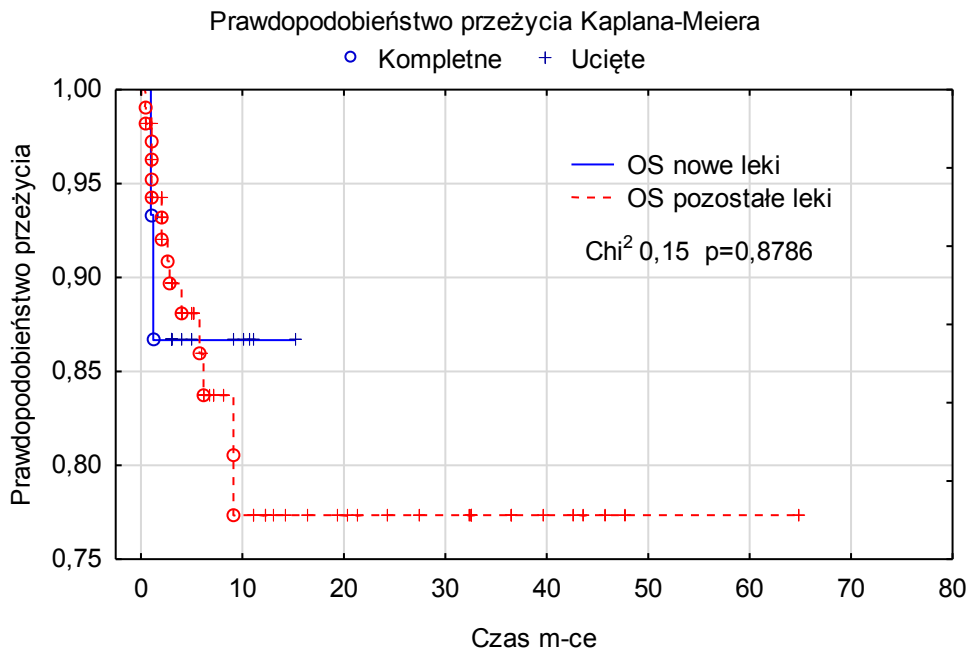


Wykres 7. Czas do progresji lub kolejnej terapii chorych leczonych w pierwszej linii wg schematów trójlekowych i pozostałych chorych

Analiza całkowitego przeżycia chorych leczonych w drugiej linii wskazuje na znamienne statystycznie jego wydłużenie po leczeniu talidomidem (wykres 8); znamienności takiej nie wykazano w grupie chorych leczonych nowymi lekami (wykres 9) oraz wg schematów trójlekowych z zastosowaniem talidomidu i nowych leków.



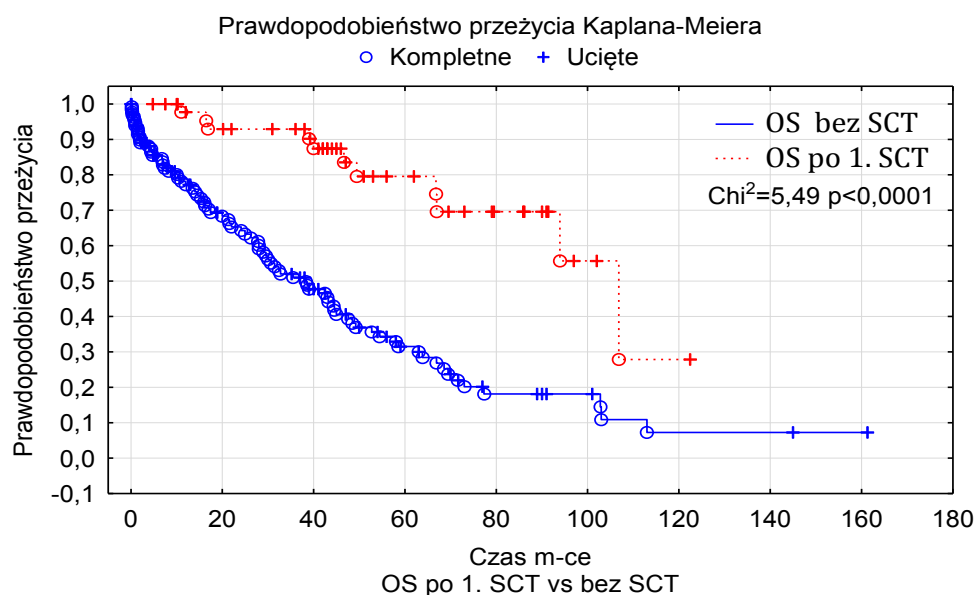
Wykres 8 Całkowite przeżycie chorych leczonych w drugiej linii talidomidem i pozostałych chorych



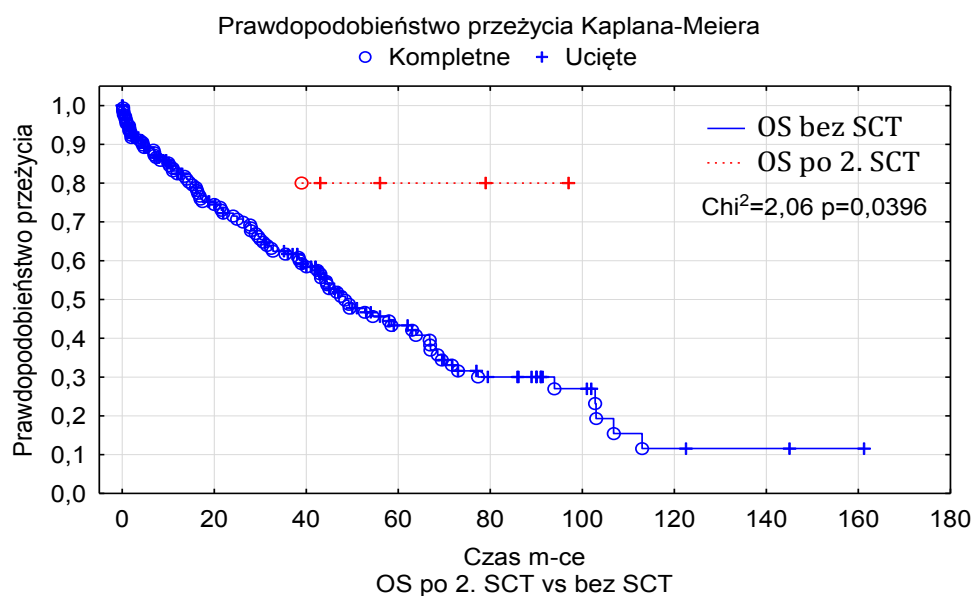
Wykres 9. Całkowite przeżycie chorych leczonych w drugiej linii nowymi lekami i pozostałymi lekami

## 5.2. Ocena skuteczności wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych

Młodzi chorzy w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujący się do intensywnego leczenia według aktualnych kryteriów, osiągający całkowitą remisję po leczeniu indukującym według dostępnych w danym okresie schematów, uzyskiwali znamienne dłuższe całkowite przeżycie niż nie poddawani HDT+auto-SCT (wykresy 10 i 11).



Wykres 10. Całkowite przeżycie chorych poddanych jednemu SCT i nieleczonych SCT



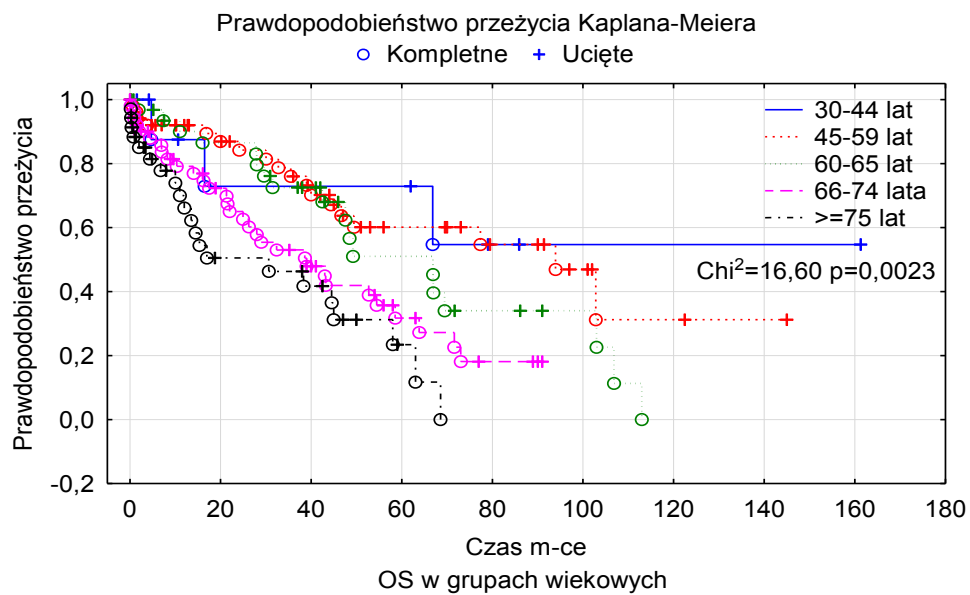
Wykres 11. Całkowite przeżycie chorych poddanych dwóm SCT i nieleczonych SCT

Stosując analizę wielowariantową wykazano, że wyniki leczenia, określane jako OS, uzależnione były od czasu upływającego od rozpoznania do przeprowadzenia HDT+auto-SCT. O ile dla wszystkich chorych po przeprowadzeniu konsolidacji ryzyko względne wynosiło 0,254, to po uwzględnieniu kryterium upływu czasu już 0,419.

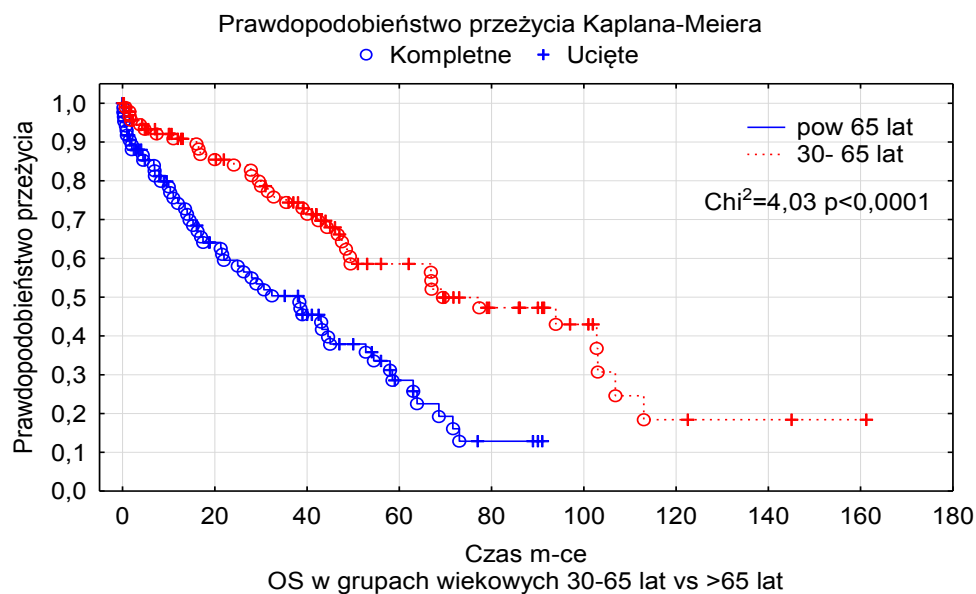
Kolejny parametr istotny dla wyników intensywnego leczenia to wiek chorego w czasie przeprowadzania HDT+auto-SCT. Chorzy starsi wykazali się wyższym ryzykiem względnym – 0,532 vs 0,419.

### 5.3. Analiza innych czynników wpływających na przeżycie

Wyraźny korzystny wpływ na całkowite przeżycie miał młodszy wiek chorych przy rozpoznaniu (wykresy 12 i 13).



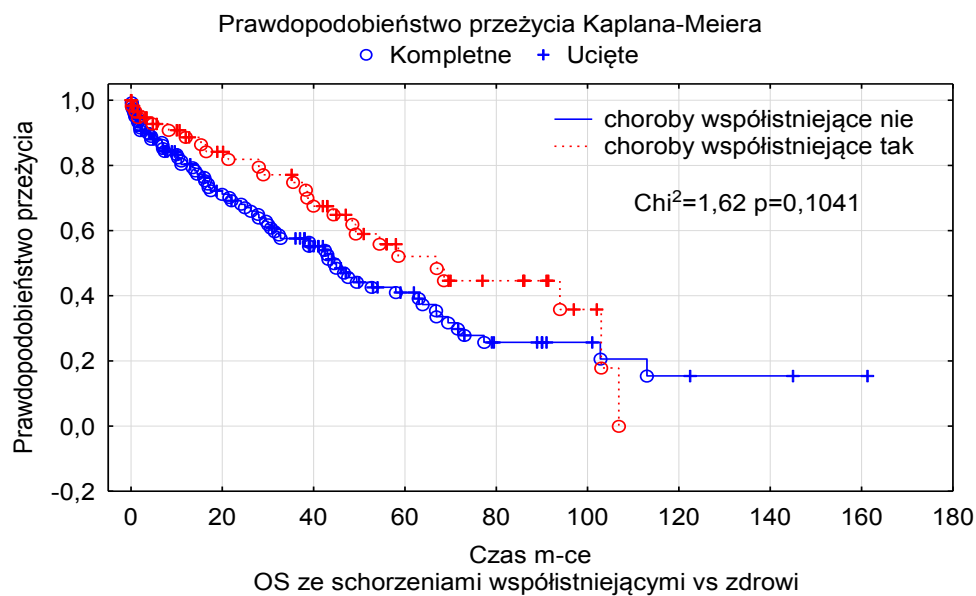
Wykres 12. Całkowite przeżycie w grupach wiekowych 30-44 lata, 45-59 lat, 60-65 lat, 66-74 lata i powyżej 74 lat.



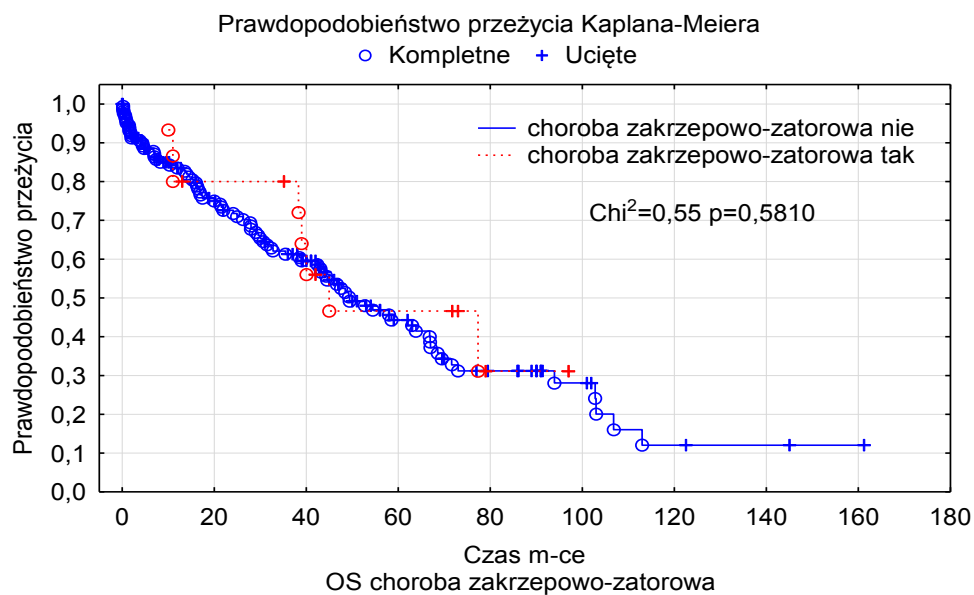
Wykres 13. Całkowite przeżycie w grupach wiekowych 30-65 lat i powyżej 65 lat

Wiek okazał się być czynnikiem z ryzykiem względnym 1,02 (p 0,005783), występowanie niewydolności nerek - 2,86 (p 0,000033). Kwalifikacja do 3. stopnia zaawansowania szpiczaka wg ISS wiązała się z ryzykiem względnym 5,26 (p 0,028498). Nie wykazano znamienności w modelu wielowymiarowym wszystkich tych czynników, prawdopodobnie wskutek ich wysokiego skorelowania.

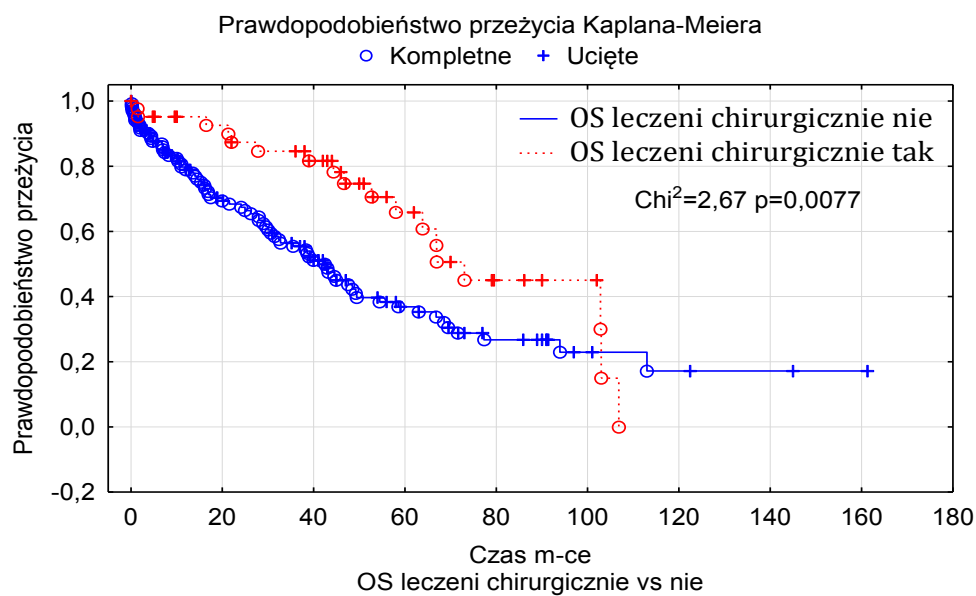
Nie wykazano wpływu na całkowite przeżycie cech takich jak współwystępowanie innych schorzeń (wykr. 14), powikłania zakrzepowo-zatorowe (wykres 15) i przebycie zabiegu chirurgicznego z powodu szpiczaka (wykres 16).



Wykres 14. Całkowite przeżycie chorych ze współistniejącymi schorzeniami i bez schorzeń współistniejących



Wykres 15. Całkowite przeżycie chorych z przebyłym epizodem zakrzepowo-zatorowym i bez choroby zakrzepowo-zatorowej

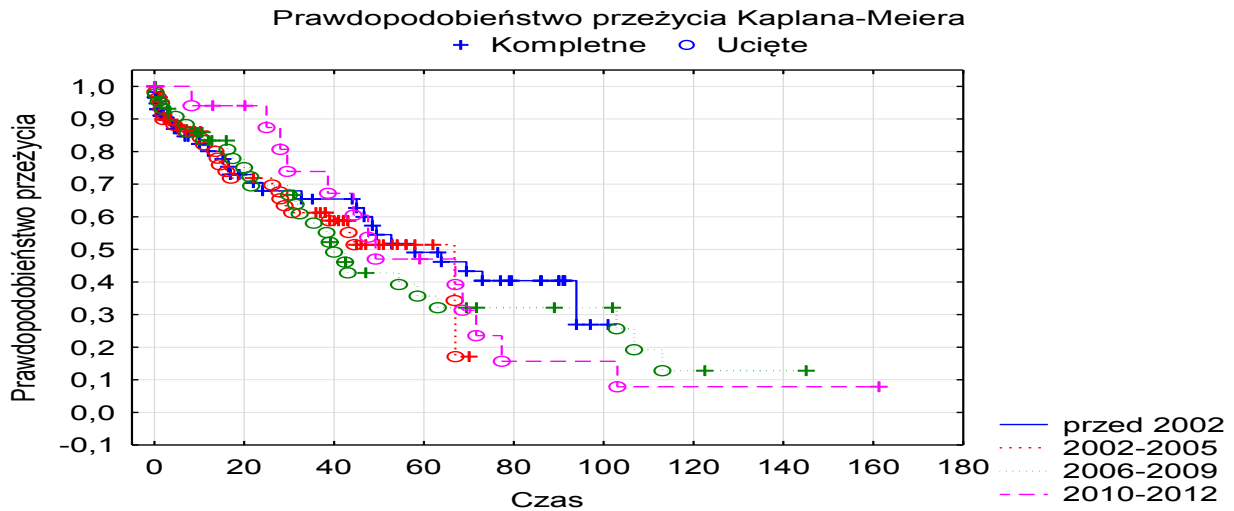


Wykres 16. Całkowite przeżycie chorych leczonych chirurgicznie i nieleczonych chirurgicznie

## 5.4. Porównanie przeżycia chorych w okresach historycznych

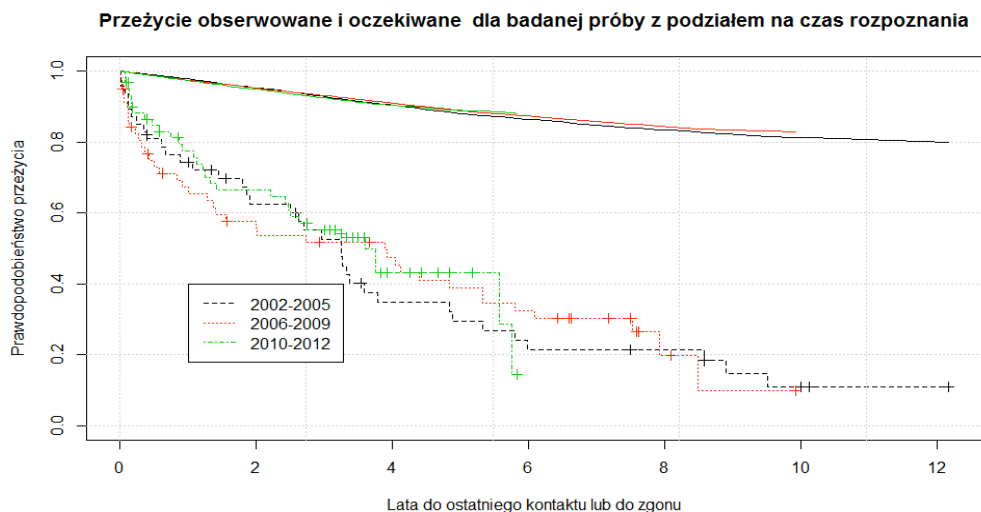
Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic całkowitego przeżycia chorych z rozpoznaniem ustalonym w poszczególnych okresach obserwacji (wykres 17).

Chi2 = 1,10049 df = 3 p = 0,77696



Wykres 17. Całkowite przeżycie w okresach: przed 2002, w latach 2002-2005, 2006-2009 i 2010-2012

Całkowite przeżycie badanej grupy chorych nie osiągało wartości przeżycia dla całej populacji wg danych Human Mortality Database. Nie wykazano istotnych zmian tej relacji w okresach obserwacyjnych. Analiza nie ma znamienności statystycznej (wykres 18) (89).



Wykres 18. Całkowite przeżycie oczekiwane i obserwowane w latach 2002-2005, 2006-2009 i 2010-2012



## 6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Przedmiotem badania była niejednorodna grupa chorych, obserwowana w zmieniających się warunkach. W latach 2002–2012 ewoluowały zarówno kryteria rokownicze, jak metody diagnostyki oraz, przede wszystkim, terapii. Odbiegały one od opisywanych w badaniach klinicznych, jak również od codziennej praktyki w innych krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych. Rozważanie poświęcono zatem tyleż podobieństwom, co różnicom wyników tych obserwacji.

Analizie poddałam w szczególności wpływ metod leczenia na skuteczność terapii, określoną przez przeżycie całkowite oraz czas do progresji i następnego leczenia. Nie dysponowałam kompletnymi danymi dotyczącymi stopnia sprawności chorych i wpływów środowiskowych, nie mogłam więc skonfrontować ich z opracowaniami poświęconymi czynnikom prognostycznym i charakterystyce klinicznej (90, 91).

W ostatnich latach wiele światowych doniesień poświęconych jest grupom chorych spoza badań klinicznych. Określane są one jako *real life (real world) data*. Warunki takich obserwacji, przynajmniej w założeniu, odpowiadają warunkom prezentowanego badania. Odrębność takich opracowań wynika z uwzględnienia w nich chorych nie spełniających kryteriów włączenia do badań klinicznych, co wpływa na obserwowany krótszy całkowity czas przeżycia. Dalej idąca konkluzja, to konieczność zbliżenia grup chorych z badań klinicznych do leczonych rutynowo, aby badania w istocie wspomagały decyzje podejmowane w szerokiej praktyce klinicznej (85).

Podążając za tokiem tego rozumowania, obserwacje grupy heterogennej, choć złożonej z chorych z tym samym rozpoznaniem, należy w dalszej analizie konfrontować z badaniami obserwacyjnymi podobnie niewyselekcjonowanych chorych. Wybrano zatem do porównania:

- badanie obserwacyjne 1037 chorych powyżej 65. roku życia, leczonych w Klinice Mayo w latach 2001-2010 (92),

- badanie obserwacyjne 14.381 chorych z rozpoznaniem ustalonym w Szwecji w latach 1973-2003 (93),

- badanie obserwacyjne 793 leczonych bortezomibem we Francji w latach 2004-2006 (94),
- badanie 111 chorych leczonych bortezomibem w Australii i Nowej Zelandii, opublikowane w 2009 r. (95),
- nieinterwencyjne badanie EMMOS 2.358 pacjentów leczonych w Europie Środkowej, Wschodniej i Zachodniej w latach 2010-2012 (96).

Przy rozpoznaniu objawowej, uogólnionej postaci z zajęciem narządów i tkanek (16), chorzy kwalifikowani byli do chemioterapii indukującej remisję. Już na tym etapie konieczne było uwzględnienie dalszego przebiegu terapii, w tym zastosowania konsolidacji metodą HDT+auto-SCT u chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie ogólnym. Nie brano pod uwagę niekorzystnych czynników rokowniczych, ujętych dopiero w zmodyfikowanej międzynarodowej klasyfikacji szpiczaka plazmocytowego (R-ISS) (33).

Na lata obserwacji przypada upowszechnienie talidomidu oraz HDT+auto-SCT. Według światowych rejestrów rewolucja ta nastąpiła o dekadę wcześniej (97, 98).

Badania nad talidomidem przeprowadzano w późnych latach 90. u chorych uprzednio leczonych wg VAD i HDT+auto-SCT. W tych przypadkach indukował on dobrą częściową remisję (42, 99). Co istotne, stosowany u chorych dotychczas nieleczonych, przygotowywanych do HDT+auto-SCT, w dawce 200mg na dobę z deksametazonem, nie powodował uszkodzenia funkcji szpiku (100).

Kolejny nowy lek, bortezomib, stał się dostępny od 2006 r. dla naszych chorych w razie oporności na leczenie pierwszej linii lub w okresie nawrotu choroby. Już w tym czasie trwały badania nad zastosowaniem bortezomibu w pierwszej linii terapii, a także nad ustaleniem najmniejszej skutecznej jego dawki i skojarzeniami (101), zarówno u chorych kwalifikujących się do transplantacji, jak i nie (IFM 2005-01, VISTA) (102, 103). Udowodniono, że bortezomib zastosowany już w pierwszej linii leczenia skuteczniej niż talidomid redukuje częstość wczesnych wznów po HDT+auto-SCT, poprawiając całkowite przeżycie także chorym o wysokim ryzyku cytogenetycznym (104). W

naszych warunkach rutynowa terapia bortezomibem w pierwszej linii stała się możliwa dopiero w 2015 r., zatem poza okresem obserwacji.

Z lat 90. i późniejszych pochodzą doniesienia o zależności przeżycia chorych od głębokości remisji po leczeniu pierwszej linii (105-108). W kolejnych latach udowodniono wyższą pod tym względem skuteczność terapii trójlekowych z zastosowaniem nowych leków (109-111). Jak już wspomniano, w Polsce w latach 2002-2012 bortezomib nie był dostępny w 1. linii leczenia, lenalidomid nie jest także obecnie (2020).

Pionierskie badania nad intensywnym leczeniem wysokimi dawkami melfalanu przeprowadzano już w latach 80. XX wieku (112, 113). Traktowano je początkowo jako postępowanie ratunkowe (114). W kolejnych latach wykazano korzyści z wprowadzenia wspomaganie wysoko dawkowanej chemioterapii przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych – mniej było ciężkich objawów ubocznych, spadła śmiertelność po HDT (40, 115, 116). W latach 2002-2012 HDT+auto-SCT były już postępowaniem standardowym (117-119). W latach kolejnych zaczęto wiązać duże nadzieje z wprowadzeniem nowych, efektywnych metod farmako- i immunoterapii (120). Ostatnio publikowane analizy wykazują rosnącą skuteczność nowych terapii w wydłużaniu przeżycia u chorych standardowego ryzyka cytogenetycznego z wcześniej (w pierwszej remisji) przeprowadzonymi HDT+auto-SCT (38, 121). Obserwowano porównywalne przeżycie po zastosowaniu nowych leków niezależnie od czasu przeprowadzenia HDT+auto-SCT – wczesnego czy opóźnionego. Kolejne badania prezentują bardziej sceptyczne podejście do pewnika, że „jeden rozmiar pasuje na każdego”, tj. że każdy chory w dobrym stanie powinien otrzymać wczesną konsolidację w pierwszej remisji (122-124). U chorych leczonych nowymi lekami z konsolidacją opóźnioną do wystąpienia wznowy wykazywane jest wydłużenie przeżycia wolnego od postępu choroby, ale nie uzyskano w tej grupie wydłużenia przeżycia całkowitego (125). Według ostatnich doniesień w niektórych ośrodkach wczesne przeprowadzenie HDT+auto-SCT dotyczy jedynie chorych wysokiego ryzyka, przy założeniu, że indukcja remisji zawiera standardowo bortezomib, lenalidomid i deksametazon, a przy ryzyku wysokim także daratumumab (38). Powszechnie uznana jest konieczność wczesnego dokonania kolekcji komórek krwiotwórczych, szczególnie u chorych leczonych lenalidomidem (122).

Spośród naszych pacjentów do HDT+auto-SCT zakwalifikowano 13% chorych przed 2002 r., 19% w latach 2002-2005. Odsetek ten wzrósł do prawie 30% w latach 2009-2012. Przełom w analogicznej populacji szwedzkiej dokonał się w późnych latach 90. XX wieku (93).

Jednym z czynników wpływających na skuteczność HDT+auto-SCT jest czas od rozpoznania schorzenia do przeprowadzenia terapii. Dla określenia zabiegu jako wczesny zakłada się cezurę 12 miesięcy (123). Nasi chorzy w trybie planowym oczekiwali na auto-SCT znacznie dłużej – średnio w całym okresie obserwacji około 18 miesięcy z wahaniami: 20, 25 i 12 miesięcy. Jak wskazują wyniki analizy wielowariantowej u naszych chorych, większy dystans czasowy od rozpoznania do przeprowadzenia HDT+auto-SCT wiązał się z wyższym ryzykiem niepowodzenia.

Chorzy przed HDT+auto-SCT nie otrzymywali melfalanu w indukcji remisji z powodu spodziewanych trudności z następową mobilizacją komórek prekursorowych (126). Nie otrzymywali także lenalidomidu, jednak nie z powodu ryzyka niepowodzenia mobilizacji (119), a wskutek braku dostępu do leku w pierwszej linii terapii. Z wyboru stosowano początkowo schemat VAD oraz, w stopniowo poszerzonym zakresie, TalDex. Do przeszczepienia kwalifikowano wyłącznie chorych pozostających co najmniej w stanie VGPR. Opierano się na dostępnych, niezbyt w świetle obecnej wiedzy czułych kryteriach odpowiedzi – nie było wśród nich ani badania wolnych łańcuchów lekkich ani innych zalecanych obecnie badań minimalnej choroby resztkowej, takich jak wieloparametrowa cytometria przepływowa, allelospecyficzna reakcja łańcuchowa polimerazy oligonukleotydu i sekwencjonowanie następnej generacji (127-130). Dostępność większości wymienionych metod jest także obecnie niewielka.

Nasi chorzy leczeni HDT+auto-SCT uzyskali znamienne dłuższe całkowite przeżycie niż pozostali. Było ono jednak wypadkową także innych poza zastosowaniem intensywnego leczenia cech tej grupy, a w szczególności młodszego wieku. Potwierdzeniem tej obserwacji jest także wyższe względne ryzyko zgonu po HDT+auto-SCT, charakteryzujące starszych chorych poddanych tej metodzie terapii.

Chorzy niekwalifikujący się do HDT+auto-SCT ze względu na wiek powyżej 65 r.ż i/lub współistniejące schorzenia najczęściej leczeni byli wg schematu MP (37 chorych) lub bardziej skutecznego (131) MPT (32 chorych). Rzadziej stosowano schemat VMBCP – u 17 chorych, D i TalDex - każdy u 6 chorych. W pojedynczych przypadkach

prowadzono inne postępowanie: CTD (u chorej lat 68 o niższym wieku biologicznym), cyklofosfamid z prednizonem (u chorej lat 86 z niewydolnością nerek w 2004 r.), talidomid w monoterapii (u chorego z względnymi przeciwwskazaniami do zastosowania steroidu w 2006 r.) i bortezomib w monoterapii (u chorego z niewydolnością nerek w ramach chemioterapii niestandardowej w 2009 r.). Nie było natomiast przypadku stosowania złożonej terapii nieintensywnej wg schematu VMP, mimo bardzo zachęcających wyników badania VISTA III fazy, opublikowanych ostatecznie w 2010 r. (110). Dopiero w roku 2012 wszedł w życie program lekowy umożliwiający zastosowanie tego skojarzenia leków u chorych z niewielkiej grupy: z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/' bądź z niekorzystnym profilem cytogenetycznym lub w co najmniej 75. roku życia (132).

Chorzy ze wznową, czy to po HDT+auto-SCT, czy po dalszych liniach chemioterapii, zawierającej kolejno talidomid i bortezomib, kwalifikowani do leczenia lenalidomidem, byli w naszej obserwacji nieliczni – jeden chory w drugiej linii, dwóch chorych w trzeciej linii i pięciu chorych w czwartym i kolejnych rzutach leczenia. Wszyscy oni otrzymywali lenalidomid w latach 2010-2012. Skuteczność tego leku potwierdziło opublikowane w 2015 r. badanie Polskiej Grupy Szpiczakowej (133).

Mimo wymienionych odrębności postępowania, obserwowaliśmy w naszym ośrodku wyższy odsetek odpowiedzi u chorych leczonych w pierwszej linii talidomidem oraz według schematów trójlekowych zawierających talidomid we wszystkich grupach wiekowych. Dłuższy był czas do progresji i do następnego leczenia, choć nie wykazano statystycznej znamienności wyniku tej analizy. Znamienne dłuższe było całkowite przeżycie u tych chorych.

Podobne skutki zróżnicowania terapii wykazało duże badanie obserwacyjne 1037 chorych powyżej 65. roku życia, leczonych w Klinice Mayo w latach 2001-2010. Opierało się ono na analizie przeżycia w dwóch przedziałach czasowych: 2001-2005 i 2006-2010. 68% chorych w latach 2001-2005 w leczeniu indukującym otrzymało stare leki, w tym wg schematów M1, D, VAD; mediana przeżycia wyniosła w tym czasie 4,1 roku, przeżycie 6-letnie 40%. W latach następnych chorzy leczeni starymi lekami stanowili już jedynie 9%; mediana przeżycia wynosiła wówczas 6,1 roku, przeżycie 6-letnie 51% (92). U naszych chorych udział starych leków w leczeniu pierwszej linii

spadał znacznie mniej dynamicznie – z prawie 98% w latach 2002-2005 przez blisko 35% w latach 2006-2009 do niespełna 22% w latach 2010-2012. Z tego między innymi wynika brak znamiennej statystycznie poprawy przeżycia w wymienionych okresach u chorych z badanej grupy: 6-letnie przeżycie osiągało około 40% chorych we wszystkich okresach obserwacji.

Z kolei według dużego populacyjnego badania szwedzkiego w latach 1998-2003 25% chorych było leczonych talidomidem, podczas gdy w naszej grupie do roku 2002 leku tego w pierwszej linii terapii nie otrzymał nikt, w latach 2002-2005 2% chorych, w kolejnym przedziale czasowym, w latach 2006-2009 - ponad 63% chorych, a w latach 2010-2012 – ponad 78% chorych. Zatem leczenie talidomidem w populacji szwedzkiej wdrożono wcześniej niż w naszej (93).

Opóźnienie włączania nowszych leków, w tym bortezomibu w trzeciej i dalszych liniach wykazuje także porównanie z badaniem kohortowym VESUVE, przeprowadzonym w latach 2004-2006 u 793 chorych francuskich, spośród których bortezomib otrzymało 82% (94). Odsetka takiego nie osiągnięto u naszych chorych do końca okresu obserwacji.

Obserwacje grupy 111 chorych leczonych bortezomibem powyżej drugiego ujęcia w Australii i Nowej Zelandii, opublikowane w 2009 r., wykazały odpowiedź u 42% leczonych, co stanowi niższy odsetek niż uzyskany w innych badaniach, prawdopodobnie z powodu dłuższej historii uprzedniego leczenia w tej grupie (95). Spośród naszych chorych z rozpoznaniem ustalonym w latach 2002-2005 i 2006-2009 do terapii bortezomibem w trzeciej linii kwalifikowanych było odpowiednio 6% i 16% chorych, a w kolejnych ujęciach odsetek ten malał. Nie dziwi zatem brak różnicy OS w kolejnych okresach obserwacji. W badaniu Polskiej Grupy Szpiczakowej na leczenie bortezomibem odpowiedziało 67,9% chorych; wśród nich było 9 naszych pacjentów (134).

Od roku 2006 nie zmieniało się w Polsce postępowanie w chorobie odpornej na bortezomib i lenalidomid. Dopiero od grudnia 2018 r. refundowany jest pierwszy lek najnowszej generacji - pomalidomid. Bendamustyna nie wydaje się spełniać pokładanych w niej nadziei (135, 136). Dla złagodzenia objawów schyłkowej choroby i spowolnienia jej przebiegu do dyspozycji pozostaje terapia metronomiczna (137).

Przełom, jakim jest wprowadzone w lipcu 2019 r. finansowanie terapii opornego i nawrotowego szpiczaka daratumumabem i karfilzomibem, może zmienić czas przeżycia chorych. Daje też nadzieję na wdrażanie w przyszłości kolejnych innowacyjnych metod diagnostyki i terapii. Zasada indywidualnej kwalifikacji do dalszego leczenia, opartej na ocenie stanu chorego, przebiegu choroby i dotychczasowej terapii, zaczęła być realizowana także poza próbami klinicznymi.

Według badania obserwacyjnego EMMOS, przeprowadzonego w latach 2010-2012 u 2.358 chorych z Europy, Środkowego Wschodu i Afryki polskie, a w tym zielonogórskie metody diagnostyki i leczenia szpiczaka, plasują nas w grupie krajów o niskim spodziewanym przeżyciu powyżej 60. roku życia (96). Wynik ten poprawić może oparcie opieki zdrowotnej nie na efektywności kosztów, a na wartościach (VBHC). Wartości te to alokacja kosztów zapewniających ochronę zdrowia całemu społeczeństwu, wdrażanie metod leczenia o wysokiej jakości i bezpieczeństwie oraz indywidualne traktowanie potrzeb każdego pacjenta (138).

Podczas zgromadzenia Światowej Organizacji Zdrowia w 2015 roku w Genewie sformułowane zostało pilne zalecenie wobec rządów państw w sprawie podjęcia działań mających na celu redukcję przedwczesnych zgonów (poniżej 70. roku życia) wskutek schorzeń przewlekłych. Jak głosi przedstawiony wówczas raport, spośród 38 milionów zgonów w 2012 roku aż 16 milionów czyli 46% było przedwczesnych i można ich było uniknąć, zarówno przez prewencję (zdrowy styl życia, unikanie używek), jak i przez powszechną dostępność technologii medycznych i leków (139).

Stosowanie zasad medycyny opartej na faktach w odniesieniu do szpiczaka nadal natrafia na pewnik o nieuleczalności schorzenia. Pytanie, czy uznać go należy za realne ograniczenie działań na polach badawczych, finansowych i organizacyjnych, czy też stanowi on jedynie barierę psychologiczną, którą należy czym prędzej przełamać, pozostaje otwarte.

## 7. WNIOSKI

7.1. Wybrane grupy chorych osiągnęły znacząco lepsze wyniki terapii, ale nie nastąpiło wydłużenie przeżycia w kolejnych okresach obserwacji.

7.2. Na wydłużenie przeżycia wpłynęły:

- terapia w 1. i 2. linii lekiem immunomodulującym - talidomidem,
- wprowadzenie leku immunomodulującego do terapii trójlekowych,
- terapia nowymi lekami,
- przeprowadzenie wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych,
- młodszy wiek chorych.

7.3. Opóźniony dostęp do nowych terapii w porównaniu do analiz przeprowadzonych w Europie, Stanach Zjednoczonych oraz Australii i Nowej Zelandii zdecydował o braku poprawy wyników leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze w latach 2002-2012.



## 8. STRESZCZENIE

Przedstawiono wyniki obserwacji przebiegu szpiczaka plazmocytoowego u 186 chorych w latach 2002-2012 w Szpitalu Wojewódzkim w Zielonej Górze. Stwierdzono znamienne statystycznie korzystny wpływ zastosowania talidomidu, bortezomibu, terapii trójlekowych oraz wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych na czas do progresji choroby i na całkowite przeżycie. Nie udowodniono natomiast w całej badanej grupie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych w okresie obserwacji. O ile talidomid, pierwszy z wymienionych „nowych” leków, był stopniowo upowszechniany w relacjonowanym okresie w pierwszej linii leczenia, o tyle bortezomib i lenalidomid nie były w tym zastosowaniu dostępne. Stanowi to dowód nie wprost na decydujące znaczenie możliwie głębokiej remisji w pierwszej linii leczenia dla czasu przeżycia chorych w dobrym stanie ogólnym. Z kolei czas od rozpoznania do przeprowadzenia wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych był dłuższy niż zakładano, ponieważ dostępność tej metody poprawiała się w okresie obserwacji w stopniu niewystarczającym.

Porównywanie wyników leczenia schorzenia o złożonym obrazie klinicznym i różnej manifestacji u poszczególnych chorych w badaniach prowadzonych w różnych warunkach ekonomicznych i organizacyjnych napotyka dużą trudność. Nasuwa wniosek z jednej strony o konieczności upowszechnienia nowych metod diagnostyki i terapii, a z drugiej o potrzebie zbliżeniu standardów badań klinicznych do tych, które ostatecznie zweryfikują ich wartość, tj. do warunków codziennej praktyki.

## **ABSTRACT**

The results of observation of multiple myeloma in 186 patients in the years 2002-2012 at the Provincial Hospital in Zielona Góra were presented. A statistically significant beneficial effect of thalidomide, bortezomib, triple therapy and high-dose chemotherapy supported by autologous hematopoietic cell transplantation was found on time to disease progression and overall survival. However, the study did not show prolongation of patients' overall survival during follow-up. While thalidomide, the first of "new" drugs, was gradually introduced in the reported period in the first line of treatment, bortezomib and lenalidomide were not available in this indication. This is a proof by contradiction of the importance of possibly deep remission in the first line of treatment for the survival of patients in good general condition. In turn, the time from diagnosis to high-dose chemotherapy supported by transplantation of autologous hematopoietic cells was longer than expected because the availability of this method improved insufficiently during the observation period.

Comparing the results of treating a disease with a complex clinical picture and different manifestations in individual patients in studies conducted in various economic and organizational conditions is very difficult. On the one hand, the introducing new methods of diagnostics and therapy is needed, and on the other, to bring clinical trial standards closer to conditions that will ultimately verify their value, i.e. to the conditions of daily practice.

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Muñoz A, Riber C, Satué K, Trigo P, Gómez-Díez M, Castejón F. Multiple Myeloma in Horses, Dogs and Cats: A Comparative Review Focused on Clinical Signs and Pathogenesis. In: R H, editor. Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress. Intechopen: InTech; 2013.
2. Multiple Myeloma: An Old Disease with New Hope for the Future [Internet]. Wiley Online Library. 2001. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.51.5.273/full>.
3. Dmoszynska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017. Acta Haematologica Polonica. 2017.
4. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Cancer in Poland - five-year survival rates by regions. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut; 2010.
5. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. In: Krajowy Rejestr Nowotworów COI, editor. 2014.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coeberg J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 2013;49(6):1374-403.
7. Campo A, Swerdlow S, Harris N, Pileri S, Stein H, Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117 (19):5019-32.
8. Dmoszyńska A. Dyskracje plazmocytoowe. In: Polska MT, editor. Wielka Interna Hematologia. X. I ed. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011. p. 532-51.
9. Bazyka D, Gudzenko N, Dyagil I, Babkina N, Chumak V, Bakhanova E, et al. Multiple myeloma among Chernobyl accident clean-up workers - state and perspectives of analytical study. Probl Radiac Med Radiobiol. 2013(18):169-72.
10. Schonrich G, Raftery M, Schnitzler P. Absence of a correlation between Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) and multiple myeloma Blood. 1998;1998(92):3474 - 5 .
11. Schwartz G. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997 6(1):49-56.
12. Jurczynszyn A, Czepiel J, Gdula-Argasińska J, Paśko P, Czapkiewicz A, Librowski T, et al. Plasma fatty acid profile in multiple myeloma patients. Leuk Res. 2015;39(4):400-5.
13. Zmorzyński S, Popek-Marciniak S, Szudy-Szczyrek A, Wojcierowska-Litwin M, Korszeń-Pilecka I, Chocholska S, et al. The Association of *GSTT1*, *GSTM1*, and *TNF- $\alpha$*  Polymorphisms With the Risk and Outcome in Multiple Myeloma. Front Oncol. 2019;9:1056.
14. Hajek R, Okubote SA, Svachova H. Myeloma stem cell concepts, heterogeneity and plasticity of multiple myeloma. Br J Haematol. 2013;163(5):551-64.
15. Blade J. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998;1998(102):1115-23.
16. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. 2003;2003(121):749-57.

17. Kyle R, Rajkumar S. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;2009 Jan(23(1)):3-9.
18. Kyle R, Durie B, Rajkumar S, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;2010(24):1121-7.
19. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Blood*. 2013;2013 (1):478-87.
20. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [Internet]. 2016. Available from: <http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-consensus-criteria-for-response-and-minimal-residual-disease-assessment-in-multiple-myeloma/>.
21. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 3.2017 Multiple Myeloma Updates [Internet]. 2017. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) <https://jncn.org/view/journals/jncn/15/2/article-p230.xml>.
22. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2582-90.
23. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
24. Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, Beksac M, Bladé J, Boccadoro M, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. *Hemasphere*. 2019;3(1):e163.
25. Avivi I, Cohen YC, Suska A, Shragai T, Mikala G, Garderet L, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma - a multicenter retrospective study in 127 patients. *Am J Hematol*. 2019;94(10):1132-40.
26. Jurczyszyn A, Castillo JJ, Avivi I, Czepiel J, Davila J, Vij R, et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(1):118-23.
27. Khan N, Raza SS, Khan UI, Hafez I, Abdullah MA, Hassan M, et al. Plasma Cell Leukaemia: A Rare Yet Aggressive Plasma Cell Dyscrasia With A Very Poor Response To Conventional Therapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019;31(2):272-5.
28. Žárska M, Vrábek D, Bezdekova R, Štokr M, Jarošová M, Adam Z, et al. Plasma Cell Leukemia – the Forgotten Dis-ease. *Klin Onkol*. 2019;32(1):40-6.
29. Batko K, Malyszko J, Jurczyszyn A, Vesole D, Gertz M, Leleu X, et al. The clinical implication of monoclonal gammopathies: monoclonal gammopathy of undetermined significance and monoclonal gammopathy of renal significance. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2018;(2018) 1-13.
30. Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, Neben K, Goldschmidt H, et al. Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS Staging Systems. *Radiology* 2010. p. 195-204.
31. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*. 2013 24(6):vi133-vi7.
32. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, (2017).

33. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-9.
34. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2018.
35. Terragna C, Remondini D, Martello M, Zamagni E, Pantani L, Patriarca F, et al. The genetic and genomic background of multiple myeloma patients achieving complete response after induction therapy with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD). *Oncotarget*. 2016;7(9):9666-79.
36. Sarasquete ME, Martínez-López J, Chillón MC, Alcoceba M, Corchete LA, Paiva B, et al. Evaluating gene expression profiling by quantitative polymerase chain reaction to develop a clinically feasible test for outcome prediction in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;163(2):223-34.
37. Obwieszczanie nr 65 Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (2019).
38. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67.
39. Jurczyszyn A, Skotnicki A. Szpiczak mnogi. Kompleksowa diagnostyka i terapia. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Górnicki; 2010.
40. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari E, Walker R, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood*. 2004;2004(103):20-32.
41. Cheson BD, Brugger W, Damaj G, Dreyling M, Kahl B, Kimby E, et al. Optimal use of bendamustine in hematologic disorders: Treatment recommendations from an international consensus panel - an update. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):766-82.
42. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *British Journal of Haematology*. 1999;2000(109):89-96.
43. Multiple Myeloma: What's New [Internet]. Wiley Online Library. 2001. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.51.5.271/full>.
44. Rzepecki P. Treatment of multiple myeloma with immunomodulatory drugs – thalidomide, lenalidomide and pomalidomide. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2009;13(5):265-75.
45. Adams J, Palombella V, Sausville E, Johnson J, Destree A, Lazarus D, et al. Proteasome Inhibitors: A Novel Class of Potent and Effective Antitumor Agents. *Cancer Research*. 1999;59(11):2615-22.
46. Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, Strader JS, Shenk KD, Sun CM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(9):3281-90.
47. Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ, Reiman T, et al. An open-label single-arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single-agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(5):310-8.
48. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose

- dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(9):1801-9.
49. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014;124(7):1047-55.
  50. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1503-12.
  51. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, Siegel DS, Zimmerman TM, Mohrbacher A, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1960-5.
  52. Jurczyszyn A, Kosmaczewska A, Skotnicki AB. [Daratumumab--breakthrough drug in multiple myeloma therapy]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:1352-60.
  53. Offidani M, Polloni C, Cavallo F, Liberati AM, Ballanti S, Pulini S, et al. Phase II study of melphalan, thalidomide and prednisone combined with oral panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(9):1722-7.
  54. Bladé J, Cibeira MT, Rosiñol L. Novel drugs for the treatment of multiple myeloma. *Haematologica*. 2010;95(5):702-4.
  55. Jamroziak K, Dytfeld D. Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma (PREDATOR). Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu: Polish Myeloma Consortium, Janssen-Cilag Ltd., Bioscience, S.A.; 2018.
  56. Chim CS, Kumar SK, Orłowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
  57. Richardson P. The Evolving Standard of Care in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Managing Myeloma* [Internet]. 2018. Available from: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Uhx\\_QFsQEPw\]:www.managingmyeloma.com/component/mams/%3Ftask%3Ddownload.file%26format%3Draw%26lid%3D1284+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=safari](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Uhx_QFsQEPw]:www.managingmyeloma.com/component/mams/%3Ftask%3Ddownload.file%26format%3Draw%26lid%3D1284+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=safari).
  58. Kumar S, Vij R, Kaufman J, Mikhael J, T F, Pegourie B, et al. Venetoclax Monotherapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Safety and Efficacy Results from a Phase I Study. In: Hematology ASO, editor. Annual Meeting and Exposition; San Diego 2016.
  59. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(7):1155-66.
  60. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial X, Usmani, et al. International Myeloma Working Group consensus updates the definition for high-risk multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
  61. Maus MV, June CH. Zoom Zoom: racing CARs for multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):1917-9.
  62. Fan F, Zhao W, Liu J, He A, Chen Y, Cao X, et al. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with

- refractory/relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18 suppl):LBA3001-LBA.
63. Moreau P, Sonneveld P, Boccadoro M, Cook G, Mateos MV, Nahi H, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma: a consensus statement from The European Myeloma Network. *Haematologica*. 2019;104(12):2358-60.
  64. Xie L, Wang H, Jiang J. Does Radiotherapy with Surgery Improve Survival and Decrease Progression to Multiple Myeloma in Patients with Solitary Plasmacytoma of Bone of the Spine? *World Neurosurg*. 2020;134:e790-e8.
  65. Elsayad K, Oertel M, König L, Hüske S, Le Ray E, Meheissen MAM, et al. Maximizing the Clinical Benefit of Radiotherapy in Solitary Plasmacytoma: An International Multicenter Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
  66. Shin SM, Chouake RJ, Sanfilippo NJ, Rapp TB, Cook P, Formenti SC, et al. Feasibility and efficacy of local radiotherapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(6):480-4.
  67. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(4):794-808.
  68. Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, MA D, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(2):593-602.
  69. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1047-53.
  70. Ring ES, Lawson MA, Snowden JA, Jolley I, Chantry AD. New agents in the Treatment of Myeloma Bone Disease. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):196-209.
  71. Patel MS, Ghasem A, Greif DN, Huntley SR, Conway SA, Al Maaieh M. Evaluating Treatment Strategies for Spinal Lesions in Multiple Myeloma: A Review of the Literature. *Int J Spine Surg*. 2018;12(5):571-81.
  72. Guzik G. Oncological and functional results of the surgical treatment of vertebral metastases in patients with multiple myeloma. *BMC Surgery*. 2017;17(92).
  73. Sloot S, Boland J, Snowden JA, Ezaydi Y, Foster A, Gethin A, et al. Side effects of analgesia may significantly reduce quality of life in symptomatic multiple myeloma: a cross-sectional prevalence study. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):671-8.
  74. Pönisch W, Moll B, Bourgeois M, Andrea M, Schliwa T, Heyn S, et al. Bendamustine and prednisone in combination with bortezomib (BPV) in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma and light chain-induced renal failure. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(11):1937-46.
  75. Tessenow H, Holzvogt M, Holzvogt B, Andrea M, Heyn S, Schliwa T, et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated light chain multiple myeloma with a combination of bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(10):2049-58.
  76. Warzocha A, Liberek T, Rutkowski B. When to initiate dialysis? *Forum Nefrologiczne*. 2010;3(2):90-4.
  77. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg M, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15).
  78. Fotiou D, Gavriatopoulou M, Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1).

79. Wojtukiewicz M, Sierko E, Tomkowski W, Zawilska K, Undas A, Podolak-Dawidziak M, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Journal of Oncology*. 2016;66(4):326-50.
80. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011(29(8)):986-93.
81. Leleu X, Rodon P, Hulin C, Daley L, Dauriac C, Hacini M, et al. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):844-51.
82. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.
83. Keilani M, Kainberger F, Patariaia A, Hasenöhrl T, Wagner B, Palma S, et al. Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(21-22):567-75.
84. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 marca 2018 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, (2018).
85. Chari A, Romanus D, Palumbo A, Blazer M, Farrelly E, Raju A, et al. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark RCTs in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Science Direct*. 2019.
86. San-Miguel J, Mateos M. Can multiple myeloma become a curable disease? *Hematologica*. 2011;96:1246-8.
87. Hajek R. Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure. In: Hajek R, editor. *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*. Intechopen: InTech; 2013.
88. Mancini G, Carbonara A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1992;2:235-54.
89. Human Mortality Database [Internet].
90. Zdziarska B. Retrospective analysis of patients with multiple myeloma; clinical characteristics and prognostic factors. *Ann Acad Med Stetin*. 1990;36:179-94.
91. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Centurioni R, Visani G, Brunori M, et al. Assessment of vulnerability measures and their effect on survival in a real-life population of multiple myeloma patients registered at Marche Region Multiple Myeloma Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(6):423-32.
92. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
93. Kristinsson S, Landgren O, Dickman P, Derolf Å, Björkholm M. Patterns of Survival in Multiple Myeloma: A Population-Based Study of Patients Diagnosed in Sweden From 1973 to 2003. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1993-9.
94. Fourrier-Réglat A, Noize P, Facon T, Feraud JP, Fitoussi O, Marit G, et al. Real-life patterns of use and effectiveness of bortezomib: the VESUVE cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):848-54.
95. Quach H, Horvath N, Cannell P, Mikhael JR, Butcher BE, Prince HM. Safety and efficacy results from an international expanded access programme to bortezomib for



- patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a subset analysis of the Australian and New Zealand data of 111 patients. *Intern Med J.* 2009;39(5):290-5.
96. Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M, et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(10):e401-e19.
97. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008;2008(111):2521-6.
98. Kyle R. Newer Approaches to the Management of Multiple Myeloma. *Cancer.* 1993;3489-94.
99. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemo P, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 1999;1999(341):1565-71.
100. Abdelkefi A, Torjman L, Ben Romdhane N, Ladeb S, El Omri H, Ben Othman T, et al. First-line thalidomide-dexamethasone therapy in preparation for autologous stem cell transplantation in young patients (<61 years) with symptomatic multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):193-8.
101. Badros A, Goloubeva O, Fenton R, Rapoport AP, Akpek G, Harris C, et al. Phase I trial of first-line bortezomib/thalidomide plus chemotherapy for induction and stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(3):210-6.
102. Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(9):2024-31.
103. Raab MS, Breitkreutz I, Anderson KC. Targeted treatments to improve stem cell outcome: old and new drugs. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(12):1129-37.
104. Bortezomib Based Induction Is Superior to Thalidomide Based Induction in Reducing Early Relapses Following Upfront HDM: an Analysis By the Asian Myeloma Working Group [Internet]. 2016. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4650?sso-checked=true>.
105. Shimizu K, Kamiya O, Hirabayashi N, Ichikawa A, Kawashima K, Kobayashi M, et al. Posttreatment M-protein nadir level is a significant prognostic factor associated with survival in multiple myeloma. Nagoya Myeloma Cooperative Study Group. *Jpn J Cancer Res.* 1999;90(3):355-60.
106. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood.* 2009;114(15):3139-46.
107. Chanan-Khan A, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612-24.
108. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, Alegre A, García-Laraña J, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood.* 2011;118(3):529-34.
109. Dmoszynska A, Walter-Croneck A, Hus I, Grzasko N, Manko J, Jedrzejczak W, et al. The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma--a report by the Polish Myeloma Study Group. *Leukemia Research.* 2010;2010(34):1330-5.
110. Harousseau J, Palumbo A, Richardson P, Schlag R, Dimopoulos M, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood.* 2010;2010(116):3743-50.

111. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013;119(23):4119-28.
112. Selby P, McElwain T, Nandi A, Perren T, Powles R, Tillyer C, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol*. 1987;66(1):55-62.
113. McElwain T, Powles R. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;8(2):822-4.
114. Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, Zagars G, Spitzer G, Jagannath S, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70(3):869-72.
115. Kyle R. Update on the Treatment of Multiple Myeloma. *The Oncologist*. 2001(6):119-24.
116. Attal M, Harousseau J, Stoppa A, Sotto J, Fuzibet J-G, Rossi J-F, et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 1996;1996(335):91-7.
117. Blade J, Vesole D, Gertz M. Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? . *Blood*. 2003;102(10):3469-77.
118. Harousseau JL, Moreau P. Evolving role of stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2005;6(2):89-95.
119. Kumar S, Giral S, Stadtmauer E, Harousseau J, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009;2009(114):1729-35.
120. Kumar S, Rajkumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;2008(111):2516-20.
121. Biran N, Jacobus S, Vesole D, Callander N, Fonseca R, Williams M, et al. Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma on the ECOG-ACRIN E4A03 randomized clinical trial: long-term follow-up. *Blood Cancer Journal*. 2016;6(9).
122. Kumar S, Lacy M, Dispenzieri A, Buadi F, Hayman S, Dingli D, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118(6):1585-92.
123. Dunavin NC, Wei L, Elder P, Phillips GS, Benson DM, Hofmeister CC, et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1658-64.
124. Richardson PG, Laubach JP, Munshi NC, Anderson KC. Early or delayed transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapy: does one size fit all? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):255-61.
125. Brioli A. First line vs delayed transplantation in myeloma: Certainties and controversies. *World J Transplant*. 2016;6(2):321-30.
126. Boccadoro M, Palumbo A, Bringhen S, Merletti F, Ciccone G, Richiardi L, et al. Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma. *Haematologica*. 2002;87(8):846-50.
127. Martinez-Lopez J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3073-9.

128. Paiva B, Chandia M, Puig N, Vidriales MB, Perez JJ, Lopez-Corral L, et al. The prognostic value of multiparameter flow cytometry minimal residual disease assessment in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(2):e53-5.
129. Jamroziak K, Krzyw dzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, et al. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia*. 2017;8(4):246-54.
130. Solarska I, Puła B, Krzywdzińska A, Jamroziak K. Zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji do oceny heterogenności klonalnej oraz minimalnej choroby resztkowej u chorych na szpiczaka plazmocykowego. *Hematologia*. 2019;10(2):75-86.
131. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Terpos E, Repoussis P, Zomas A, Katodritou E, et al. Primary treatment with pulsed melphalan, dexamethasone and thalidomide for elderly symptomatic patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2006;91(2):252-4.
132. Leczenie szpiczaka plazmocykowego - program lekowy Ministerstwa Zdrowia, (2012).
133. Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, Butrym A, Legieć W, Hus M, Dmoszyńska A, et al. Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients-- Report of the Polish Myeloma Group. *Leuk Res*. 2016;40:90-9.
134. Walter-Croneck A, Grzasko N, Soroka-Wojtaszko M, Jurczynszyn A, Torosian T, Rymko M, et al. Case-adjusted bortezomib-based strategy in routine therapy of relapsed/refractory multiple myeloma shown to be highly effective--a report by Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res*. 2014;38(7):788-94.
135. Yalınz FF, Akkoç N, Salihoğlu A, Ar MC, Öngören Ş, Eşkazan AE, et al. Clinical Outcomes Related to the Use of Bendamustine Therapy for Multiple Myeloma Patients Relapsed/Refractory to Immunomodulatory Drugs and Proteasome Inhibitors. *Turk J Haematol*. 2017;34(3):233-8.
136. Gentilini F, Brunetti G, Finsinger P, Chisini M, Cartoni C, Foà R, et al. Bendamustine and dexamethasone are an effective salvage regimen for patients with advanced multiple myeloma in a Home Care Unit program. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(7):1716-8.
137. Papanikolaou X, Szymonifka J, Rosenthal A, Heuck CJ, Mitchell A, Johann D, et al. Metronomic therapy is an effective salvage treatment for heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(7):1147-53.
138. Gentry S, Badrinath P. Defining Health in the Era of Value-based Care: Lessons from England of Relevance to Other Health Systems. *Cureus*. 2017;9(3):e1079.
139. WHO. Noncommunicable diseases prematurely take 16 million lives annually, WHO urges more action. World Health Organisation; 2015.