

**lek. Michał Kwiatek**

**Analiza porównawcza skuteczności leczenia skojarzonego VTD (bortezomib – talidomid – deksametazon) oraz CTD (cyklofosfamid – talidomid – deksametazon) w terapii 1 linii szpiczaka plazmocytozowego – badanie retrospektywne**

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

**Promotor:**

**dr hab. n. med. Maciej Kaźmierczak**



**Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

## PODZIĘKOWANIA

Panu dr hab. n. med. Maciejowi Kaźmierczakowi za pomoc w przygotowaniu pracy doktorskiej oraz przekazanie pasji i praktycznej wiedzy hematologicznej

Panu prof. dr hab. n. med. Krzysztofowi Lewandowskiemu, kierownikowi Katedry Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP, za pomoc na każdym z etapów powstawania pracy doktorskiej.

Pani prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, kierownikowi Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP, za cenne uwagi i życzliwość.

## Spis treści

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. WSTĘP .....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7  |
| 1.1. Szpiczak plazmocytowy .....                                                                                                                                                                                                                                               | 7  |
| 1.1.1. Podstawowe informacje .....                                                                                                                                                                                                                                             | 7  |
| 1.1.2. Patofizjologia .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 8  |
| 1.1.3. Etiologia .....                                                                                                                                                                                                                                                         | 9  |
| 1.1.4. Epidemiologia .....                                                                                                                                                                                                                                                     | 9  |
| 1.1.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby .....                                                                                                                                                                                                                                | 11 |
| 1.1.6. Klasyfikacja i kryteria rozpoznania .....                                                                                                                                                                                                                               | 12 |
| 1.1.7. Kryteria prognostyczne .....                                                                                                                                                                                                                                            | 15 |
| 1.1.8. Leczenie .....                                                                                                                                                                                                                                                          | 19 |
| 1.1.9. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie .....                                                                                                                                                                                                                          | 21 |
| 2. CELE PRACY .....                                                                                                                                                                                                                                                            | 24 |
| 3. MATERIAŁY I METODY .....                                                                                                                                                                                                                                                    | 25 |
| 3.1. Charakterystyka grupy badanej .....                                                                                                                                                                                                                                       | 25 |
| 3.2. Dane kliniczne .....                                                                                                                                                                                                                                                      | 27 |
| 3.3. Analiza statystyczna .....                                                                                                                                                                                                                                                | 29 |
| 4. WYNIKI .....                                                                                                                                                                                                                                                                | 30 |
| 4.1. Porównanie odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedź na leczenie w zależności od zastosowania kuracji VTD lub CTD .....                                                                                                                                              | 30 |
| 4.2. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od zastosowanej terapii pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytoowego i uzyskanej odpowiedzi na leczenie .....                                                                                                       | 32 |
| 4.3. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym po zastosowanej kuracji pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytoowego w zależności od chemioterapii według schematu VTD lub CTD oraz od uzyskanej odpowiedzi na leczenie ..... | 36 |
| 4.4 Porównanie powikłań występujących w trakcie leczenia szpiczaka plazmocytoowego w zależności od zastosowanej kuracji VTD lub CTD .....                                                                                                                                      | 41 |
| 4.5 Ocena związku pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD i VTD .....                                                                                                                                                                   | 44 |
| 4.6 Ocena związku pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD .....                                                                                                                   | 47 |

|                                                                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.7 Ocena korelacji pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym a przeżyciem całkowitym oraz z przeżyciem wolnym od progresji po zastosowaniu kuracji VTD .....  | 48 |
| 4.8 Ocena korelacji pomiędzy wyjściowym zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon i ISS u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD ..... | 51 |
| 4.9 Ocena korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia szpiczaka plazmocytoowego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD .....                                               | 56 |
| 5. DYSKUSJA .....                                                                                                                                                                                              | 60 |
| 6. WNIOSKI .....                                                                                                                                                                                               | 69 |
| 7. STRESZCZENIE .....                                                                                                                                                                                          | 70 |
| 8. PIŚMIENNICTWO .....                                                                                                                                                                                         | 72 |

## Wykaz stosowanych skrótów

auto-HSCT – (ang. autologous stem cell transplantation) transplantacja autologicznych komórek hematopetycznych

allo-HSCT - (ang. allogeneic stem cell transplantation) transplantacja allogenicznych komórek hematopetycznych

białko M - białko monoklonalne

CR – (complete remission) remisja całkowita

CTD - schemat leczenia w oparciu o leki: cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

DS - klasyfikacja Prognostyczna wg Durie i Salmon

FLC – (ang. free light chain) wolny łańcuch lekki

GEP – (ang. gene expression profiling) profilowanie ekspresji genów

GKS – glikokortykosteroidy

IFM – Intergroupe Francophone du Myeloma

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

ISS – (ang. International Staging System) Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna

MM - multiple myeloma (szpiczak plazmocytowy)

MPT - schemat leczenia w oparciu o leki: melfalan, prednizon, talidomid

mSMART – (ang. Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy) klasyfikacja chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic

MVP - schemat leczenia w oparciu o leki: melfalan, prednizon, bortezomib

MPR - schemat leczenia w oparciu o leki: melfalan, prednizon, lenalidomid

MGUS – (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance) gammapatia monoklonalna nieokreślonego znaczenia

OPG - osteoprotegeryna

OS – (ang. overall survival) całkowite przeżycie

PAD - schemat leczenia w oparciu o leki: bortezomib, doksorubicyna, deksametazon

PCLI – (ang. plasma cell labeling index) indeks znakowania plazmocytoów

PD – (ang. progressive disease) progresja choroby

PFS – (ang. progression free survive) czas wolny od progresji choroby

PR – (ang. partial remission) remisja częściowa

RANKL – (ang. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$  B LIGAND) receptor aktywujący czynnik jądrowy  $\kappa$  B – LIGAND CZYNNIKA

Rd - schemat leczenia w oparciu o leki: lenalidomid, deksametazon

R-ISS – (ang. Revised International Staging System) Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna

sCR – (ang. strict complete remission) rygorystyczna remisja całkowita

SD – (ang. stable disease) stabilizacja choroby

VCD - schemat leczenia w oparciu o leki: bortezomib, cyklfosfamid, deksametazon

VGPR – (ang. very good partial response) bardzo dobra remisja częściowa

VTD - schemat leczenia w oparciu o leki: bortezomib, talidomid, deksametazon

## 1. Wstęp

### 1.1. Szpiczak plazmocytowy

#### 1.1.1. Podstawowe informacje

Szpiczak plazmocytowy (łac. *myeloma multiplex*, ang. *multiple myeloma*, MM) to choroba nowotworowa polegająca na proliferacji komórek plazmatycznych produkujących monoklonalne immunoglobuliny (1). Do nowotworów tej grupy, oprócz szpiczaka plazmocyтового należą izolowany guz plazmatyczno-komórkowy oraz zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach (2).

Szpiczak plazmocytowy po raz pierwszy został opisany w 1844 roku przez angielskiego lekarza Samuela Solly. Na pierwszą połowę dziewiętnastego wieku datowane są także opisy tego schorzenia autorstwa Johna Dalrymple, Williama MacIntyre i Henry'ego Bence-Jones, dotyczące przebiegu choroby u pacjenta: Thomasa Alexandra McBeana. Za osoby, które scharakteryzowały chorobę uważa się Otto Kahlera (przez wiele lat funkcjonowało zamiennie dla szpiczaka plazmocyowego pojęcie choroby Kahlera) oraz Osipa Rustickiego (wprowadził termin *myeloma multiplex*). Najbardziej dynamiczny rozwój diagnostyki i terapii MM przypada na drugą połowę XX wieku. Kamieniami milowymi w leczeniu było zastosowanie melfalanu (1958), sterydoterapii (1962) i talidomidu (1999), a w diagnostyce zidentyfikowanie podtypów łańcuchów lekkich immunoglobulin (1956) oraz opracowanie skali rokowniczej Durie-Salmon (1975). W 1983 po raz pierwszy wykonano procedurę auto-przeszczepienia szpiku kostnego, poprzedzonego wysokodawkową chemioterapią u pacjenta ze szpiczakiem plazmocytowym. Wiek XXI przyniósł nie tylko rewolucję terapeutyczną szpiczaka, gdyż w 2002 rozpoczęto stosowanie inhibitora proteasomu bortezomibu oraz nowego leku immunomodulującego lenalidomidu, ale także coraz większą wiedzę na temat czynników rokowniczych w tej grupie pacjentów - opracowano m.in. skalę ryzyka opierającą się o badania cytogenetyczne. W chwili obecnej jesteśmy świadkami dalszego postępu rozwoju immunoterapii szpiczaka plazmocyowego przy użyciu przeciwciała anti-CD38 - daratumumabu oraz opracowywania wielu nowych kombinacji wielolekowych, których zastosowanie wydłuża czas wolny od progresji choroby oraz znacząco zwiększa przeżycie pacjentów (3).

### 1.1.2. Patofizjologia

Szpiczak plazmocytowy to choroba o wieloetapowym rozwoju. Pierwsze stadium stanowi monoklonalna gammapatia o niezdefiniowanym znaczeniu klinicznym (MGUS) (4). Do jej powstania dochodzi wskutek translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, których pojawienie się doprowadza do unieśmiertelnienia komórki B i następnie jej klonalnego rozrostu (5). U blisko 50 % pacjentów z MGUS rozpoznaje się translokację pomiędzy genem łańcucha ciężkiego zlokalizowanego na chromosomie 14q32, a jednym z pięciu „chromosomów partnerskich”:

- 11q13 (CCND1, najczęstsza translokacja)
- 4p16.3 (FGFR-4 i MMSET)
- 6p21 (CCND3)
- 16q23 (c-maf)
- 20q11 (mafB) (4, 6)

Kolejny etap rozwoju choroby to przejście MGUS w szpiczaka plazmocytozy. Do czynników predysponujących ku temu należą niestabilność kariotypu oraz występowanie dodatkowych aberracji chromosomowych, skutkujących mutacjami w obrębie genów MYC, NRAS, KRAS, FGFR3, TP53, a także inaktywacja cyklino-zależnego inhibitora kinaz CDKN2A i CDKN2C (4, 7). Procesowi transformacji towarzyszą zmiany nie tylko w nowotworowych komórkach plazmatycznych, ale także w mikrośrodowisku szpiku kostnego, obejmujące indukcję angiogenezy, osłabienie odporności komórkowej oraz rozwój parakrynnych pętli sygnałowych z udziałem cytokin (interleukina-6, endotelialny czynnik wzrostu) (8, 9).

Zmiany kostne, które pojawiają się w przebiegu szpiczaka plazmocytozy spowodowane są zaburzeniem równowagi pomiędzy aktywnością osteoblastów i osteoklastów. Odpowiada za to szereg zmian zachodzących w mikrośrodowisku szpiku, m.in. zahamowanie ścieżki sygnałowej Wnt (powód zmniejszenia aktywności osteoblastów) oraz zwiększenie ekspresji ligandu receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$  B (RANKL) i obniżenie ekspresji osteoprotegeryny (OPG ; przyczyna zwiększenia aktywności osteoklastów). Wysoki stosunek stężenia RANKL/OPG stanowi negatywny czynnik rokowniczy, związany z cięższym przebiegiem choroby i krótszym przeżyciem całkowitym pacjentów (10).

### 1.1.3. Etiologia

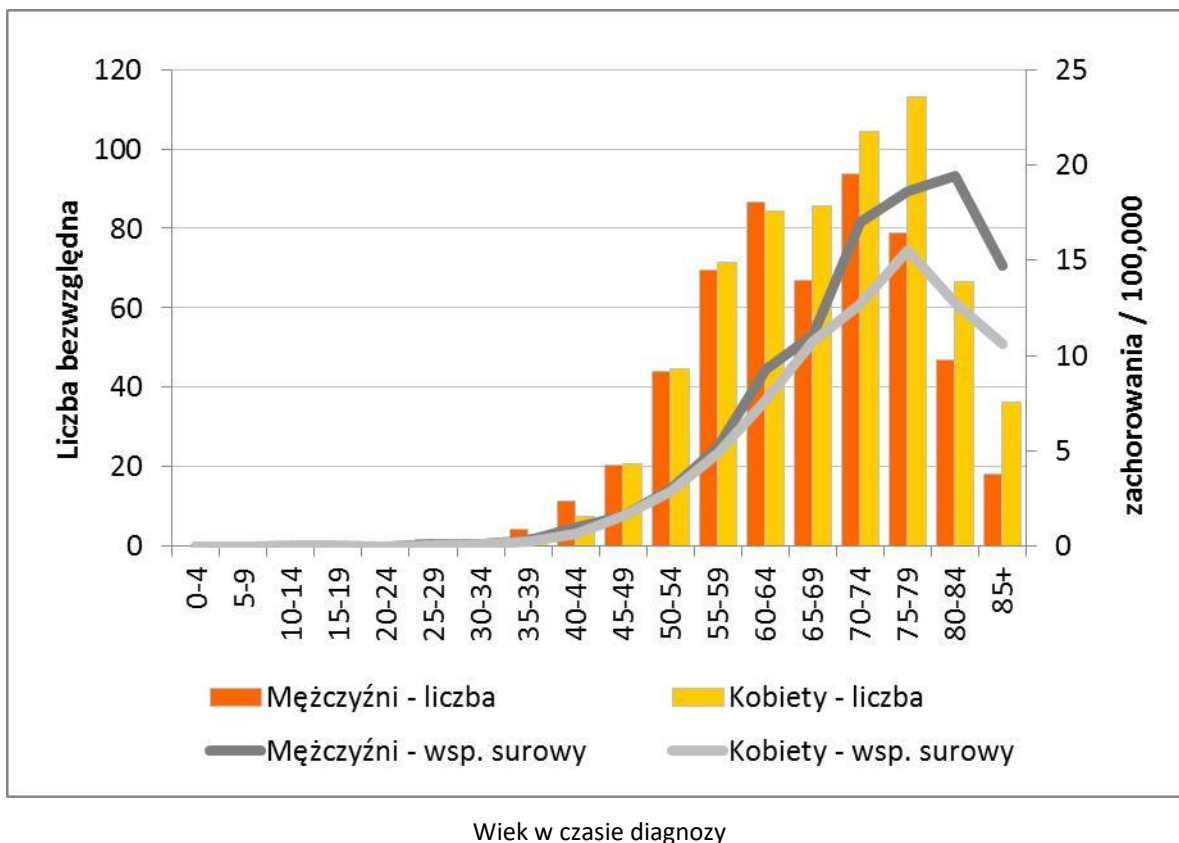
Nie ustalono czynników sprawczych, odpowiedzialnych za zachorowanie na szpiczaka plazmocytoowego. Do poznanych czynników ryzyka zachorowania należą: rasa czarna, wysoki indeks masy ciała (BMI) oraz płeć męska (11). Liczne analizy wykazały także występowanie rodzinne szpiczaka plazmocytoowego wśród krewnych pierwszego stopnia, u których ryzyko zachorowania wzrasta blisko czterokrotnie względem populacji pacjentów bez obciążonego wywiadu rodzinnego (12).

### 1.1.4. Epidemiologia

Analiza pacjentów chorych onkologicznie w Stanach Zjednoczonych wykazała, że szpiczak plazmocytoowy stanowi 1-2 % wszystkich rozpoznawanych chorób nowotworowych oraz 17 % nowotworów hematologicznych (13). Częstość zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w Europie wynosi 4-5 na 100 000 mieszkańców (14). Co roku na świecie rejestrowanych jest około 160 000 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego oraz stwierdzanych jest około 106 000 zgonów w przebiegu tej choroby (15). Powolny wzrost zachorowań jest także obserwowany w polskiej populacji pacjentów (16-18). Analiza zachorowań w naszym kraju w roku 2012 wskazuje na zapadalność u kobiet wynoszącą 8100, u mężczyzn 6100, natomiast śmiertelność to u kobiet 7400, a u mężczyzn 8300 (19).

Szpiczak plazmocytoowy występuje u pacjentów mieszkających na wszystkich szerokościach geograficznych, udowodniono jednak dwu do trzykrotnie częstsze występowanie choroby w populacji Afroamerykanów oraz mieszkańców Afryki rasy czarnej w stosunku do rasy białej (20, 21).

Zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego wzrasta w sposób znaczący z wiekiem pacjentów (Rycina 1), mediana wieku w momencie rozpoznania choroby wynosi 66 lat. Chorzy poniżej 50 i 40 roku życia stanowią jedynie odpowiednio 10 % i 2 % populacji pacjentów z MM (11, 22).



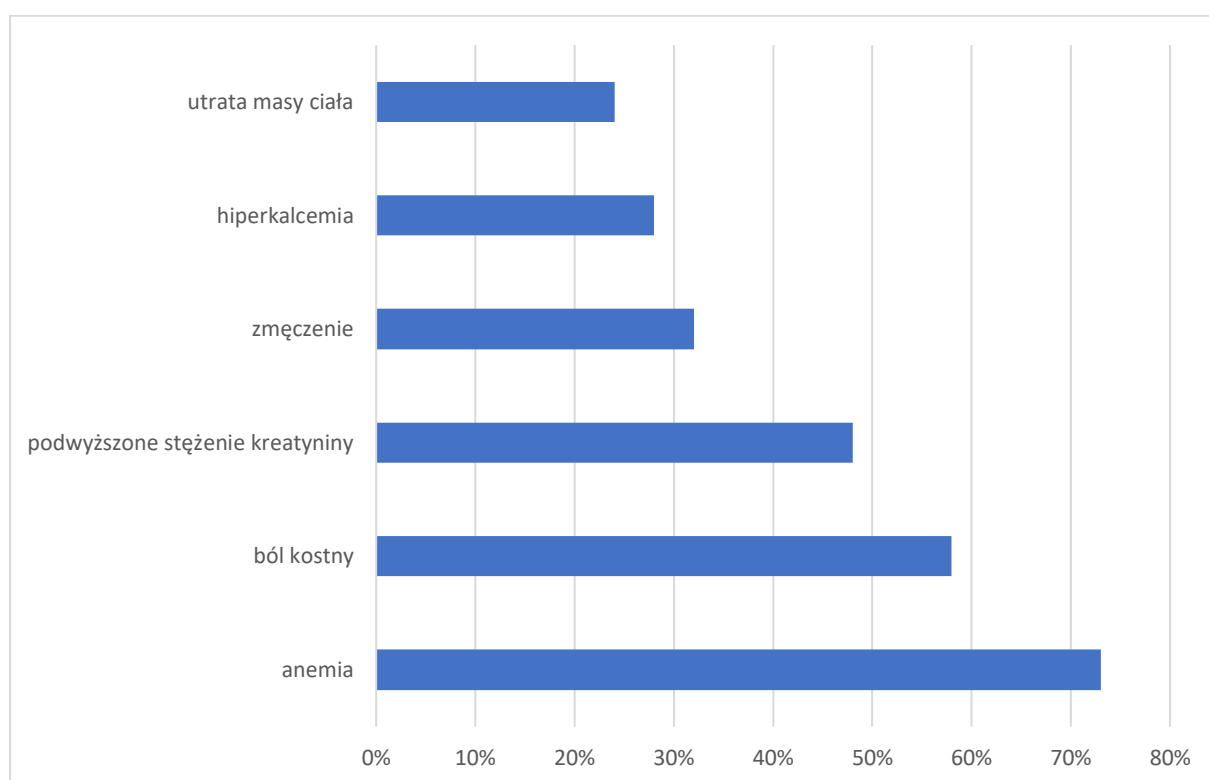
Ryc. 1. Zapadalność na szpiczaka plazmocytozy w zależności od wieku, w Polsce w latach 2008-2010. Grafika: Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl>

Zaobserwowano większą zapadalność na MM u mężczyzn (1,4 : 1 w odniesieniu do płci żeńskiej), wykazano także istotnie zwiększające się ryzyko zachorowania na szpiczaka wraz ze wzrostem indeksu masy ciała (23).

Cały czas obszarem badań pozostaje rodzinne występowanie szpiczaka plazmocytozy. Na podstawie aktualnych danych ocenia się, że ryzyko wystąpienia jest 3,7-krotnie wyższe u osób spokrewnionych w pierwszej linii z pacjentami chorującymi na MM w porównaniu do nieobciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku tego nowotworu (12). Analiza piętnastu rodzin, wśród których znajdowały się osoby chore na szpiczaka plazmocytozy wskazuje na największe prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu u rodzeństwa (10 z 15 analizowanych przypadków). W siedmiu przypadkach, u chorego rodzeństwa występowało to samo białko monoklonalne – IgG kappa (24).

### 1.1.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby

U większości pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytoowego obserwuje się objawy kliniczne, a także odchylenia w badaniach laboratoryjnych, które poprzedzają rozpoznanie nowotworu, będąc najczęściej bezpośrednią przyczyną prowadzonej diagnostyki. Do najczęstszych symptomów towarzyszących MM należą: niedokrwistość (73 %), ból kostny (58 %), podwyższone stężenie kreatyniny (48 %), zmęczenie (32 %), hiperkalcemia (28 %) oraz utrata masy ciała bez diety (24 %) (11). Do rzadszych schorzeń towarzyszących MM należą: parestezje (5 %), powiększenie wątroby (4 %), splenomegalia (1 %), limfadenopatia (1%) i gorączka bez przyczyny infekcyjnej (0,7 %). Warto odnotować także, że 7 % pacjentów w momencie rozpoznania MM manifestuje jedynie chorobę pozaszpikową – diagnostyka obrazowa wykazuje u nich obecność plasmocytoma – guzów o utkaniu plazmocytoowym (11).



Ryc. 2. Częstość występowania objawów kliniczno – laboratoryjnych stwierdzanych u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego

Najczęstszy z wymienionych syndromów – niedokrwistość jest zazwyczaj normocytarna i normobarwliwa. Jej przyczyną może być zarówno nacieczenie szpiku kostnego przez plazmocyty, jak i uszkodzenie nerek, co prowadzi do zaburzeń produkcji erytropoetyny.

To właśnie zbyt niskie stężenie hemoglobiny jest zazwyczaj odpowiedzialne za jeden z pozostałych najczęściej występujących objawów – zmęczenie (25).

Pomimo tego, że ból kostny w wywiadzie podmiotowym pojawia się tylko u niewielu ponad połowy chorych, to badania obrazowe wykonywane w trakcie rozpoznania nowotworu wykazują, że zmiany kostne (zazwyczaj o charakterze osteolitycznym), dotyczą około 80 % pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (11).

Podwyższone stężenie kreatyniny w przebiegu MM to wykładnik niewydolności nerek, która może mieć w tym przypadku różną etiologię. Za postępujące pogorszenie funkcji nerek odpowiadać może: zniszczenie kanalików nerkowych poprzez przeciążenie ich ilością filtrowanego białka, odwodnienie, hiperkalcemia lub stosowanie leków nefrotoksycznych w związku z rozpoczętą terapią (26).

Hiperkalcemia wynikająca z nadmiernie uwalnianego wapnia ze zmienionych chorobowo kości to odchylenie laboratoryjne, które badamy przy pomocy oznaczenia wapnia całkowitego w surowicy oraz wapnia zjonizowanego. Wapń zjonizowany jako wskaźnik laboratoryjny używany jest do weryfikacji podwyższonego stężenia wapnia całkowitego przy braku klinicznej manifestacji hiperkalcemii.

Jedną z głównych przyczyn śmiertelności chorych na szpiczaka plazmocytowego stanowią infekcje, odpowiadające za blisko 50% wczesnych zgonów u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą. Pacjenci z MM znajdują się grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zarówno infekcji bakteryjnych, jak i wirusowych, rzadziej grzybiczych, co potwierdzono w wielu analizach retrospektywnych. Zwiększona podatność na zakażenia spowodowana jest przez dwa główne czynniki: zaburzenia układu odpornościowego w przebiegu choroby podstawowej oraz działania niepożądane stosowanego leczenia przeciwnowotworowego (27, 28).

#### 1.1.6 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Aby rozpoznać szpiczaka plazmocytowego należy wykazać obecność klonalnych plazmocytów przy pomocy badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsatu szpiku bądź materiału z biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytowego. Według zmodyfikowanych w 2014 roku kryteriów, do

rozpoznanie objawowego szpiczaka plazmocytozy uprawnia stwierdzenie dodatkowo przynajmniej jednego z kryteriów: hiperkalcemia, uszkodzenie nerek, niedokrwistość, zmiany osteolityczne w kościach, nacieczenie szpiku kostnego przez klonalne plazmocyty wynoszące  $\geq 60\%$  komórek jądrzastych, stosunek klonalnych do nieklonalnych wolnych lekkich łańcuchów  $> 100$  lub obecność zmian ogniskowych stwierdzona w rezonansie magnetycznym (Tabela 1) (29).

Tabela 1. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB) (29)

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

W klasyfikacji chorobowej wśród stanów poprzedzających rozwój szpiczaka plazmocytoowego wyróżnia się gammapatię monoklonalną o nieustalonym znaczeniu (MGUS), której rozpoznanie wiąże się z ryzykiem progresji do choroby objawowej. Wyróżniono również postać szpiczaka bezobjawowego (tłącego się - SMM) z obecnością białka monoklonalnego w surowicy  $>30$ g/l lub białka monoklonalnego w dobowej zbiorce moczu  $>500$ mg/24h lub

obecnością klonalnego nacieku w szpiku 10-60%, bez wykazania objawów świadczących o zajęciu narządowym. Wyróżnienie szpiczaka plazmocytoowego tłęcego jest istotne, ponieważ często wyprzedza ono rozpoznanie objawowego szpiczaka plazmocytoowego (ryzyko progresji w ciągu pierwszych pięciu lat wynosi ok. 10% rocznie). Obecność białka monoklonalnego (białko M) nie warunkuje rozpoznania szpiczaka objawowego. Nawet u około 3% chorych nie stwierdza się obecności białka M przy zwiększonym odsetku klonalnych łańcuchów lekkich lub nieprawidłowym stosunku łańcuchów kappa/lambda. Tę grupę w piśmiennictwie określa się jako chorych na szpiczaka niewydzielającego. Wyróżnia się również grono około 3-5% pacjentów z izolowanym szpiczakiem kości lub naciekiem pozaszpikowym. Obecność >20% klonalnych plazmocytoów w rozmazie krwi obwodowej lub  $2 \times 10^9/l$  plazmocytoów we krwi stanowi kryterium rozpoznania pierwotnej białaczki plazmatycznokomórkowej, charakteryzującej się zdecydowanie gorszym rokowaniem oraz niekorzystnym przebiegiem (dotyczy około 2-5% chorych z MM).

#### 1.1.7 Kryteria prognostyczne

Kluczowym zagadnieniem w prowadzeniu pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym jest zakwalifikowanie ich do właściwej grupy prognostycznej warunkującej przebieg choroby i przeżycie całkowite. Szczególne znaczenie ma wczesne skategoryzowanie chorego do grupy rokującej niekorzystnie. Pozwala to na modyfikację terapii, a w efekcie osiągnięcie lepszych wyników leczenia, a co za tym idzie wydłużenie czasu przeżycia.

Aktualnie za najważniejsze rokowniczo uważa się określenie ryzyka cytogenetycznego, które oparte jest o identyfikację konkretnych aberracji w plazmocytach szpiku kostnego. Analizując duże grupy chorych Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM) oraz Mayo Clinic (odpowiedzialne za stratyfikację mSMART - Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy) wyszczególniły trzy grupy ryzyka cytogenetycznego u pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym. Do grupy dużego ryzyka włączani są chorzy z niekorzystną sygnaturą GEP (profil ekspresji genów), delecją 17p, translokacją (14;16) oraz translokacją (14;20). Chory z obecnością delecji 13 oznaczanej metodą cytogenetyczną, hipoploidią, translokacją (4;14) lub indeksem znakowania plazmocytoów PCL1 > 3 % należą do grupy pośredniego ryzyka. Małym ryzykiem cytogenetycznym odznaczają się pacjenci, u których stwierdzono obecność translokacji (11;14), translokacji (6;14) oraz hiperploidii (29).

Przy ocenie rokowania przebiegu choroby pomocne są także inne czynniki, których obecność wpływa niekorzystnie na prognozę i które podzielono na cztery główne kategorie: ogólne (wiek > 65 lat, zły stan ogólny, niewydolność nerek, klasa IgA łańcucha ciężkiego, łańcuch lekki lambda), histologiczne (plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu, zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku), biochemiczne (duże stężenie B-2 mikroglobuliny, duże stężenie wolnych lekkich łańcuchów, podwyższone stężenia LDH, IL6 oraz CRP w surowicy, duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 NCAM w surowicy) oraz immunologiczne (mała ekspresja receptorów CD49e i CD11a na powierzchni komórek szpiczakowych, duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych, obniżenie liczby limfocytów CD4, zwiększenie liczby subpopulacji CD8, krążące plazmocyty we krwi).

Od prawie pięćdziesięciu lat stosuje się w szpiczaku plazmocytowym skale prognostyczne. W 1975 roku opracowano klasyfikację wg Durie i Salmona (DS), a w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. nazwaną Międzynarodową Klasyfikacją Prognostyczną (ISS). Aktualnie najczęściej używaną i zarazem najnowszą (z 2015 roku) jest Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (R-ISS). Szczegółowe parametry klasyfikacji DS, ISS oraz R-ISS przedstawiono w tabelach 2, 3 i 4.

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg Durie i Salmona (30, 31)

|                                                            | <b>Stadium I</b>                                                                                                               | <b>Stadium II</b>                          | <b>Stadium III</b>          |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|
| Hemoglobina                                                | >10 g/dl                                                                                                                       | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | <8,5 g/dl                   |
| Stężenie IgG w surowicy                                    | <5 g/dl                                                                                                                        | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | > 7 g/dl                    |
| Stężenie IgA w surowicy                                    | <3 g/dl                                                                                                                        | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | > 5 g/dl                    |
| Stężenie wapnia w surowicy                                 | $\leq 11$ mg/dl                                                                                                                | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | > 11 mg/dl                  |
| Dobowe wydalenie monoklonalnych łańcuchów lekkich z moczem | < 4 g                                                                                                                          | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | > 12 g                      |
| Obecność zmian osteolitycznych w kościach                  | Brak zmian lub pojedyncze zmiany osteolityczne                                                                                 | Parametry nieodpowiadające stadium I i III | Liczne zmiany osteolityczne |
| Wydolność nerek                                            | A: stężenie kreatyniny (surowica) < 2 mg/dl (< 1,73 mmol/l)<br><br>B: stężenie kreatyniny (surowica) > 2 mg/dl (> 1,73 mmol/l) |                                            |                             |

Tabela 3. Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (31)

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

Tabela 4. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (32)

| Stadium | Parametr                                                                                                                    | Odsetek 5-letniego przeżycia |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| R-ISS 1 | $\beta 2$ -M <3,5 mg/l<br>albumina > 3,5 g/dl<br>brak aberacji wysokiego<br>ryzyka (jak w R-ISS 3)<br>stężenie LDH w normie | 82 %                         |
| R-ISS 2 | Niespełniający kryteriów R-<br>ISS 1 lub R-ISS 3                                                                            | 62 %                         |
| R-ISS 3 | $\beta 2$ -M >5,5 mg/l i<br>del 17p i/lub t (4;14) i/lub t<br>(14;16) i/lub<br>stężenie LDH powyżej normy                   | 40 %                         |

### 1.1.8 Leczenie

Wszyscy pacjenci z objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinni być leczeni. Dobór właściwej strategii terapeutycznej rozpoczyna się od przyporządkowania chorego do jednej z dwóch grup w zależności od wieku i stanu ogólnego: pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do leczenia konsolidującego remisję za pomocą transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT) poprzedzonego megachemioterapią z użyciem dużych dawek melfalanu (33).

Pacjenci niekwalifikujący się do procedury auto-HSCT leczeni są melfalanem w małych dawkach w skojarzeniu z nowszymi lekami: inhibitorem proteasomu bortezomibem oraz lekami immunomodulującymi: talidomidem i lenalidomidem. Używane są także protokoły leczenia z użyciem cyklofosfamid w zredukowanych dawkach. Najczęściej używane schematy terapii to: MVP (melfalan, prednizon, bortezomib), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), Rd (lenalidomid, deksametazon), MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid).

Chorzy, u których rozważana jest konsolidacja remisji w oparciu o wysokie dawki melfalanu z następczym auto-HSCT powinni być leczeni w pierwszej linii jednym z czterech schematów leczenia indukującego remisję: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon) lub CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Pomimo niższej rekomendacji schematu CTD w porównaniu do schematów opierających się na bortezomibie (34), kuracja ta jest cały czas stosowana w pierwszej linii leczenia MM w Polsce, głównie z uwagi na możliwość prowadzenia pacjentów w warunkach ambulatoryjnych. Przekłada się to na niższe koszty leczenia oraz większą dostępność pacjentów do terapii, która ograniczona jest przez limitowaną możliwość hospitalizacji na oddziałach hematologicznych. W tabeli 5 zestawiono ze sobą dwa najpopularniejsze w Polsce schematy leczenia pierwszoliniowego pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do auto-HSCT. Bardzo istotnym aspektem prowadzenia pacjentów z rozpoznaniem MM jest toksyczność zastosowanego leczenia, najczęstszym powikłaniem powtarzającym się u pacjentów przyjmujących bortezomib jest obwodowa polineuropatia. Ograniczenie występowania tego działania niepożądanego uzyskano dzięki formie podskórnej leku, która jest obecnie preferowana.

Tabela 5. Dwa najpopularniejsze w Polsce schematy trójkowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

| Schemat | Leki i dawkowanie                                                                    | Droga podania        | Dzień podania                         | Uwagi                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| VTD     | bortezomib: 1.3 mg/m <sup>2</sup><br>talidomid: 100-200 mg<br>deksametazon: 20-40 mg | s.c.<br>p.o.<br>p.o. | 1,4,8,11<br>1-21<br>1,2,4,5,8,9,11,12 | cykle<br>powtarzane co<br>3 tygodnie |
| CTD     | cyklofosfamid: 625 mg/m <sup>2</sup><br>talidomid: 100 mg<br>deksametazon: 20 mg/d   | p.o.<br>p.o.<br>p.o. | 1-4<br>w sposób ciągły<br>1-4, 9-12   | cykle<br>powtarzane co<br>3 tygodnie |

Prowadzone są aktualnie wieloośrodkowe badania kliniczne, badające skuteczność nowych leków: inhibitorów proteasomu, immunomodulatorów drugiej i trzeciej generacji, przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów kinazy Brutona oraz inhibitorów deacetylazy (35-37). Coraz częściej w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego stosowana jest metoda CAR-T, która wykorzystuje zmodyfikowane limfocyty T pobrane od pacjenta. O jej wysokiej skuteczności informują liczne doniesienia literaturowe (38-40).

Jedną z opcji terapeutycznych opornego szpiczaka plazmocytozowego pozostaje także transplantacja allogenicznym komórek hematopoetycznych (allo-HSCT). Jest to jednak metoda obciążona wysokim ryzykiem zarówno okołoprzeszczepowym jak i okresu potransplantacyjnego, podczas którego pacjenci narażeni są na skutki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Dlatego kwalifikuje się do nich obecnie jedynie młodszych chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, którzy nie odpowiadają na inne metody terapii. Rola allo-HSCT cały czas maleje wraz z opracowywaniem kolejnych leków, których stosowanie znosi niekorzystne rokowanie przebiegu choroby (16, 41, 42).

Stosowanie radioterapii wydłuża przeżycie młodszych chorych, u których naświetleniami leczy się szpiczaka odosobnionego (43). Połączenie radioterapii z leczeniem systemowym wydłuża natomiast czas wolny od progresji choroby (44). Swoje zastosowanie radioterapia znalazła także w paliatywnym leczeniu szpiczaka plazmocytozowego. Jej użycie

pozytywnie wpływa na zmiany kostne, zmniejsza dolegliwości bólowe, a tym samym poprawia sprawność i jakość życia pacjentów. Dawkowanie i frakcjonowanie radioterapii są uzależnione od zaawansowania choroby i stanu klinicznego pacjenta. W przypadku powikłań neurologicznych wynikających z uszkodzenia nerwów w przebiegu szpiczaka plazmocytowego leczenie radioterapią kojarzy się z glikokortykosteroidami podawanymi systemowo (45-47).

Przedmiotem ciągłych badań jest także zastosowanie terapii celowanej szpiczaka plazmocytowego w oparciu o profil genetyczny klonalnych plazmocytoów (GEP) (48, 49). Obecnie barierą jednak do upowszechnienia tej strategii terapeutycznej są wysokie koszty, które nie pozwalają na jej wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej.

Bardzo istotne z punktu widzenia klinicznego jest leczenie towarzyszący, takie jak stosowanie bisfosfonianów, które pozytywnie wpływają na stan tkanki kostnej nie tylko w ocenie bieżącej, ale także w prowadzonych analizach długofalowych. Terapia bisfosfonianami obarczona jest możliwością wystąpienia istotnego działania niepożądanego w postaci jałowej martwicy żuchwy. W trakcie jego stosowania należy zatem pamiętać o zachowaniu wszelkich środków ostrożności w przypadku konieczności interwencji stomatologicznej (50-52). Zmiany kostne niejednokrotnie doprowadzają do złamań. Szczególnie narażone są na nie kręgi. Złamania kręgosłupa w przebiegu szpiczaka plazmocytowego mogą przebiegać z towarzyszącymi objawami kompresji rdzenia kręgowego, co objawia się bólem i deficytami neurologicznymi. W tym przypadku kluczowe jest szybkie rozważenie interwencji chirurgicznej lub radioterapii oraz zastosowanie glikokortykosteroidów (16). Leczenie ortopedyczne szpiczaka plazmocytowego polega również na wykorzystaniu metod mało inwazyjnych takich jak kyfoplastyka i vertebroplastyka.

#### 1.1.8 Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie

Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie szpiczaka plazmocytowego opiera się o ściśle opisane kryteria, które w 2006 roku zaproponowała International Myeloma Working Group (IMWG) i które zaktualizowano w latach 2014 i 2016 r. Uwzględniając te ujednolicone kryteria możemy wyróżnić następujące kryteria odpowiedzi: remisja całkowita (CR), rygorystyczna remisja całkowita (sCR), immunofenotypowa remisja całkowita, molekularna remisja całkowita, bardzo dobra remisja częściowa (VGPR), remisja częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), nawrót z CR. Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie indukujące szpiczaka plazmocytowego w postaci wydzielającej opisuje

Tabela 6. W roku 2016 wprowadzono także kryteria odpowiedzi w oparciu o obecność minimalnej choroby resztkowej, która pozwala na monitorowanie głębokiej odpowiedzi po zastosowaniu skutecznego leczenia. W Polsce metoda ta jest używana jedynie w badaniach klinicznych, jej stosowanie wymaga na obecnym etapie standaryzacji (53).

Tabela 6. Definicje odpowiedzi na leczenie postaci wydzielających szpiczaka plazmocytowego wg International Myeloma Working Group (IMWG)

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remisja całkowita               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2x)</li> <li>- &lt;5 % plazmocytów w szpiku</li> <li>- całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Rygorystyczna remisja całkowita | <ul style="list-style-type: none"> <li>- prawidłowy współczynnik wolnych łańcuchów lekkich (FLC)</li> <li>- nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Immunofenotypowa remisja        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Molekularna remisja całkowita   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bardzo dobra remisja częściowa  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub &gt;90 % redukcji białka M w surowicy</li> <li>- białko M w moczu &lt; 100 mg/24 h</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Remisja częściowa               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 50 % redukcji białka M w surowicy</li> <li>- &gt; 90 % redukcji białka M w moczu/ 24h lub białko M w moczu &lt;200 mg/24h</li> <li>- w przypadku obecności plazmocytoma przy rozpoznaniu, redukcja &gt;50 % ich rozmiaru</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Stabilizacja choroby            | nie spełnione kryteria remisji lub progresji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Progresja choroby               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt;25 % wzrost białka M w surowicy, minimum wzrost o 0,5 g/dl</li> <li>- jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, progresję definiuje wzrost o &gt;1 g/dl</li> <li>- &gt;25 % wzrostu białka M w moczu / 24 h</li> <li>- &gt;25 % wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym</li> <li>- &gt;25 % wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku kostnym</li> <li>- nowe zmiany kostne lub plazmocytoma lub powiększenie zmian występujących wyjściowo</li> <li>- hiperkalcemia jednoznacznie związana z proliferacją</li> </ul> |

## 2. Cele pracy

### Cel główny:

Porównanie odpowiedzi na zastosowaną terapię 1 linii w grupie chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym leczonych chemioterapią według schematu CTD lub VTD z intencją wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych.

### Cele pomocnicze:

1. Ocena wpływu odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe oraz leczenie konsolidujące za pomocą megachemioterapii i transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych na przeżycie całkowite i na czas wolny od progresji choroby.
2. Ocena związku pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym (wg IFM i Mayo Clinic) a odpowiedzią na terapię VTD.
3. Ocena zależności pomiędzy wyjściowym ryzykiem przebiegu choroby określonym przy pomocy skali prognostycznej według Durie-Salmon i ISS, a odpowiedzią na chemioterapię według schematów CTD lub VTD.
4. Ocena toksyczności kuracji VTD i CTD na podstawie danych klinicznych zebranych w trakcie prowadzonej analizy.

### 3. Materiał i metody

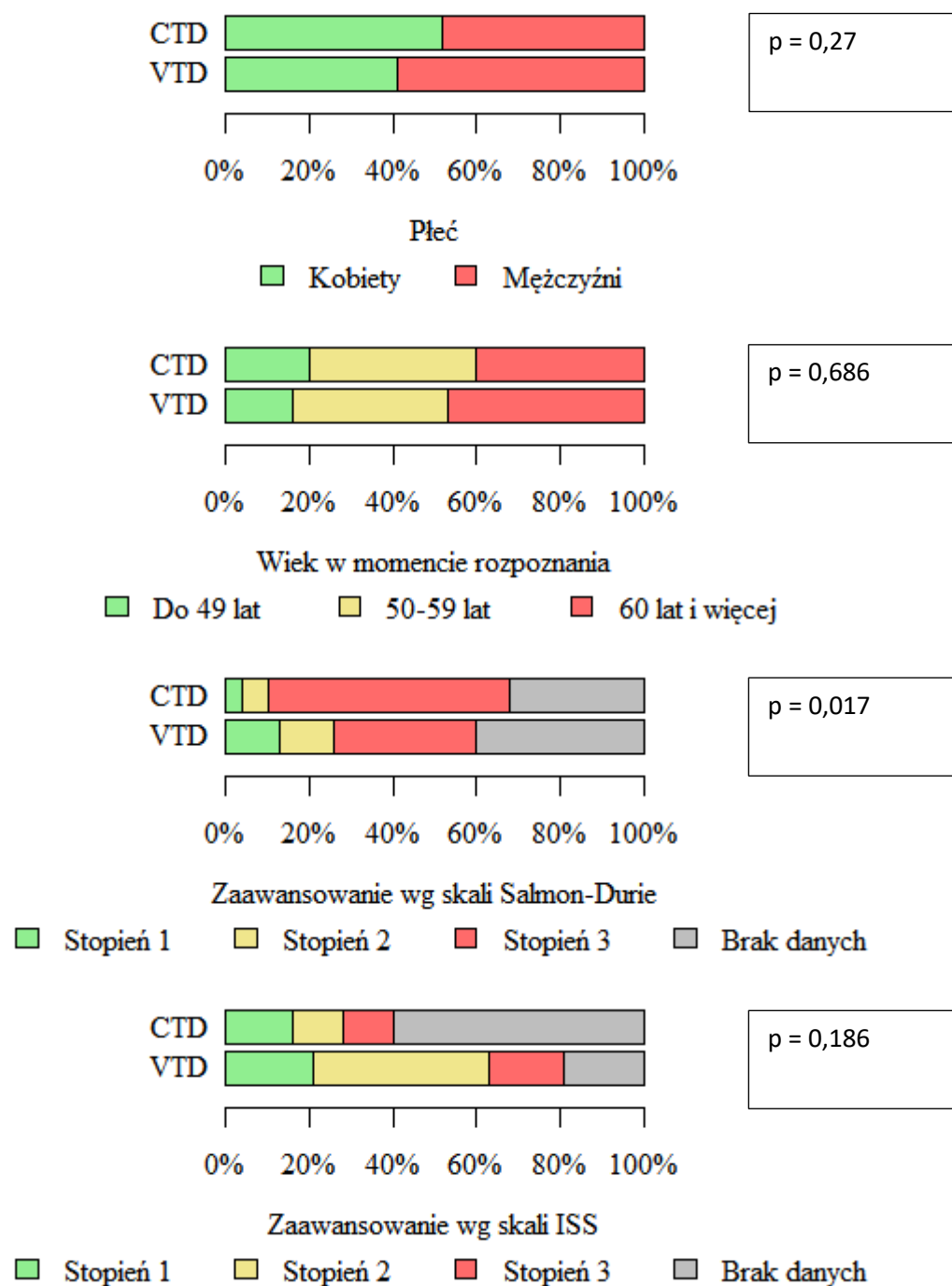
#### 3.1. Charakterystyka grupy badanej.

Analizie poddano grupę 150 chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, którzy leczeni byli w Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku oraz w Poradni Hematologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, u których chorobę zdiagnozowano w latach 2009 – 2017. Wszyscy pacjenci leczeni byli z intencją wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych jako konsolidacji uzyskanej odpowiedzi na leczenie. Auto-HSCT udało się przeprowadzić u 114 chorych. Wydzielono dwie grupy badawcze ze względu na wybraną kurację pierwszoliniową MM: u 100 pacjentów zastosowano kurację według schematu VTD a 50 chorych leczono według schematu CTD. Rozkład pacjentów z uwagi na płeć, wiek oraz zaawansowanie choroby w momencie jej rozpoznania zaprezentowano w Tabeli 7 oraz na Rycinach 3-6.

Tabela 7. Rozkład obydwu grup badanych ze względu na płeć, wiek w momencie rozpoznania oraz zaawansowanie choroby podstawowej

| Cecha                               |                 | CTD<br>(N=50) | VTD<br>(N=100) | Łącznie<br>(N=150) | p *           |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|
| Płeć                                | Kobiety         | 26 (52%)      | 41 (41%)       | 67 (45%)           | 0,27<br>chi2  |
|                                     | Mężczyźni       | 24 (48%)      | 59 (59%)       | 83 (55%)           |               |
| Wiek w momencie rozpoznania         | Do 49 lat       | 10 (20%)      | 16 (16%)       | 26 (17%)           | 0,686<br>chi2 |
|                                     | 50-59 lat       | 20 (40%)      | 37 (37%)       | 57 (38%)           |               |
|                                     | 60 lat i więcej | 20 (40%)      | 47 (47%)       | 67 (45%)           |               |
| Zaawansowanie wg skali Salmon-Durie | Stopień 1       | 2 (4%)        | 13 (13%)       | 15 (10%)           | 0,017<br>chi2 |
|                                     | Stopień 2       | 3 (6%)        | 13 (13%)       | 16 (11%)           |               |
|                                     | Stopień 3       | 29 (58%)      | 34 (34%)       | 63 (42%)           |               |
|                                     | Brak danych     | 16 (32%)      | 40 (40%)       | 56 (37%)           |               |
| Zaawansowanie wg skali ISS          | Stopień 1       | 8 (16%)       | 21 (21%)       | 29 (19%)           | 0,186<br>F    |
|                                     | Stopień 2       | 6 (12%)       | 42 (42%)       | 48 (32%)           |               |
|                                     | Stopień 3       | 6 (12%)       | 18 (18%)       | 24 (16%)           |               |
|                                     | Brak danych     | 30 (60%)      | 19 (19%)       | 49 (33%)           |               |

\* chi2 = test chi-kwadrat, F = dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

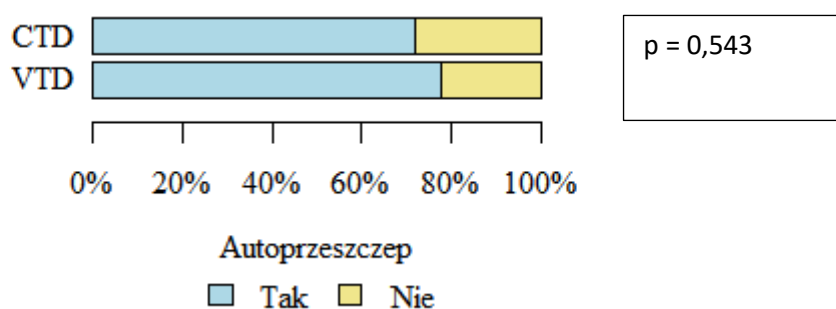


Ryciny 3-6. Rozkład populacji grup badanych ze względu na płeć, wiek oraz zaawansowanie choroby podstawowej.

Tabela 8. Rozkład obydwu grup badanych ze względu na wykonanie transplantacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT)

| auto-HSCT | Grupa      |             |                 | P*      |
|-----------|------------|-------------|-----------------|---------|
|           | CTD (N=50) | VTD (N=100) | Łącznie (N=150) |         |
| Tak       | 36 (72%)   | 78 (78%)    | 114 (76%)       | p=0,543 |
| Nie       | 14 (28%)   | 22 (22%)    | 36 (24%)        |         |

\* test chi-kwadrat



Rycina 7. Rozkład obydwu grup badanych ze względu na wykonanie transplantacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT)

### 3.2 Dane kliniczne

Na potrzeby pracy retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów włączonych do obydwu grup badawczych pod względem: danych demograficznych, daty rozpoznania MM, rodzaju białka monoklonalnego wydzielanego przez patologiczne plazmocyty, zaawansowania choroby w momencie rozpoznania (przy użyciu skali prognostycznych DS, ISS), obecności jednego z czterech objawów choroby należących do grupy CRAB (hiperkalcemia, niewydolność nerek, anemia, zmiany kostne), ryzyka cytogenetycznego w momencie rozpoznania, obecności chorób współistniejących, rodzaju zastosowanego leczenia pierwszoliniowego wraz z ilością kuracji oraz uzyskaną odpowiedzią na leczenie (za pomocą kryteriów odpowiedzi zgodnie z zaleceniami IMWG z 2014r.) i

powikłaniami w trakcie terapii. Okres obserwacji pacjentów obejmował czas od daty włączenia leczenia pierwszoliniowego do 31.07.2020 roku.

Wyniki badań cytogenetycznych, które pozwoliły na określenie ryzyka cytogenetycznego wykonano w Pracowni Cytogenetycznej Laboratorium Diagnostyki Hematologicznej Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu. W ocenie uwzględniono badania wykonane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) wykrywające niekorzystnie rokujące aberracje takie jak: t(4;14), t(14;16), del(17p). Na podstawie analizy cytogenetycznej zakwalifikowano pacjentów do grup ryzyka cytogenetycznego wg klasyfikacji IFM i mSMART. Niestety badania cytogenetyczne wykonane były jedynie u 42 pacjentów leczonych terapią według schematu VTD. Wśród chorych, u których zastosowano CTD nie przeprowadzano badań cytogenetycznych, co uniemożliwiło pełną analizę obydwu grup pod kątem związku ryzyka cytogenetycznego a odpowiedzią na zastosowane leczenie pierwszoliniowe.

### 3.3 Analiza statystyczna

Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie liczebności oczekiwane.

Porównanie krzywych Kaplana-Meiera wykonano za pomocą testu log-rank (LR).

Współczynniki HR (hazard ratio) wyznaczono za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa i przedstawiono wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. Wszystkie wartości  $p < 0,05$  interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Analizę wykonano w programie R, wersja 3.5.3, którego twórcą jest The R Foundation for Statistical Computing (USA).

## 4. Wyniki

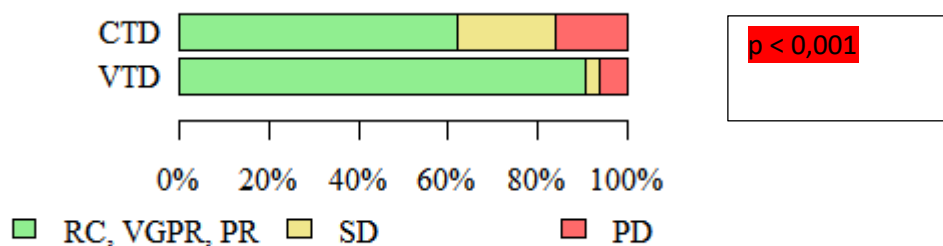
### 4.1 Porównanie odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedź na leczenie w zależności od zastosowania kuracji VTD lub CTD

W analizowanych grupach pacjentów, znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ) wyższą skuteczność leczenia mierzoną odsetkiem uzyskanej odpowiedzi na leczenie (jako odpowiedź uznano w tym wypadku remisję całkowitą /RC/, bardzo dobrą remisję częściową /VGPR/ i remisję częściową /PR/) stwierdzono po zastosowaniu chemioterapii według schematu VTD niż CTD. Tak wyrażoną odpowiedź na leczenie w obydwu grupach zaobserwowano odpowiednio u 91 % i 62 % pacjentów poddanych leczeniu. Wyniki analizy zaprezentowano w Tabeli 9 oraz na Rycinie 8. Analizując skuteczność każdej z kuracji wzięto pod uwagę także bardziej rygorystyczne kryteria odpowiedzi na leczenie: bardzo dobrą remisję częściową /VGPR/ lub remisję całkowitą /RC/ (Tabela 10 i Rycina 9) oraz wyłącznie remisję całkowitą po pierwszoliniowym leczeniu szpiczaka plazmocytozy (Tabela 11 i Rycina 10). W obydwu przypadkach nie stwierdzono znamienności statystycznej.

Tabela 9. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD (remisja całkowita /RC/, bardzo dobra odpowiedź częściowa /VGPR/, remisja częściowa /PR/ vs stabilizacja choroby /SD/ vs progresja choroby /PD/).

| Odpowiedź na leczenie | CTD (N=50) | VTD (N=100) | Łącznie (N=150) | p *    |
|-----------------------|------------|-------------|-----------------|--------|
| RC, VGPR, PR          | 31 (62%)   | 91 (91%)    | 122 (81%)       | <0,001 |
| SD                    | 11 (22%)   | 3 (3%)      | 14 (9%)         |        |
| PD                    | 8 (16%)    | 6 (6%)      | 14 (9%)         |        |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

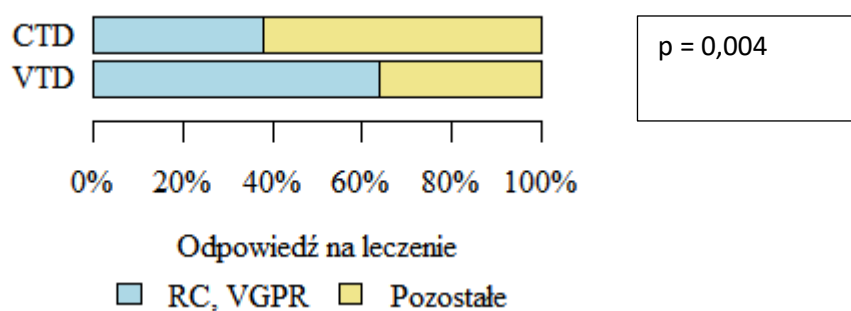


Rycina 8. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD (remisja całkowita /RC/, bardzo dobra odpowiedź częściowa /VGPR/, remisja częściowa /PR/ vs stabilizacja choroby /SD/ vs progresja choroby /PD/).

Tabela 10. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD w odniesieniu do uzyskania remisji całkowitej /RC/ i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej /VGPR/.

| Odpowiedź na leczenie | Grupa      |             |                 | P*      |
|-----------------------|------------|-------------|-----------------|---------|
|                       | CTD (N=50) | VTD (N=100) | Łącznie (N=150) |         |
| RC, VGPR              | 19 (38%)   | 64 (64%)    | 83 (55%)        | p=0,004 |
| Pozostałe             | 31 (62%)   | 36 (36%)    | 67 (45%)        |         |

\* test chi-kwadrat

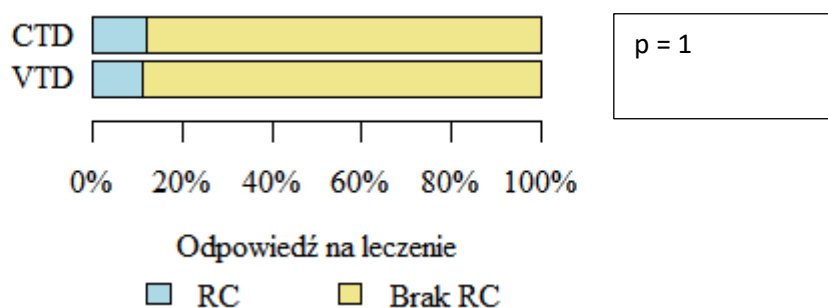


Rycina 9. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD w odniesieniu do uzyskania remisji całkowitej /RC/ i bardzo dobrej odpowiedzi częściowej /VGPR/.

Tabela 11. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD w odniesieniu do uzyskania remisji całkowitej (RC).

| Odpowiedź na leczenie | Grupa      |             |                 | P*  |
|-----------------------|------------|-------------|-----------------|-----|
|                       | CTD (N=50) | VTD (N=100) | Łącznie (N=150) |     |
| RC                    | 6 (12%)    | 11 (11%)    | 17 (11%)        | p=1 |
| Brak RC               | 44 (88%)   | 89 (89%)    | 133 (89%)       |     |

\* test chi-kwadrat



Rycina 10. Porównanie skuteczności kuracji VTD i CTD w odniesieniu do uzyskania remisji całkowitej (RC).

#### 4.2 Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od zastosowanej terapii pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytowego i uzyskanej odpowiedzi na leczenie

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy całkowitym przeżyciem pacjentów, u których zastosowano kurację VTD lub CTD w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego. Mediana przeżycia to odpowiednio 84 i 72 miesiące w poszczególnych grupach pacjentów (Tabela 12 i Rycina 11).

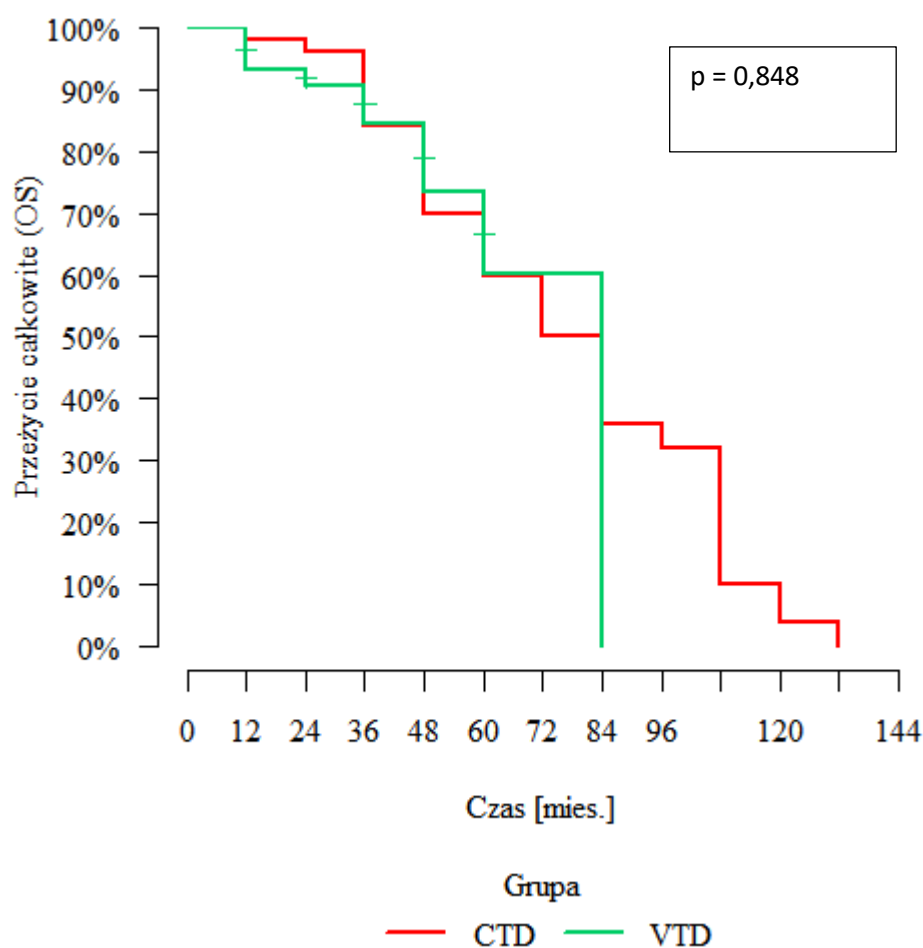
Tabela 12. Całkowite przeżycie pacjentów w zależności od zastosowanego schematu leczenia pierwszoliniowego szpiczaka plazmocytoowego (CTD, VTD)

| Grupa | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie całkowite |          |          |                 | P*      |
|-------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|       |                  |                | 12 mies.            | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| CTD   | 50               | 50             | 98,00%              | 84,00%   | 60,00%   | 72              | p=0,848 |
| VTD   | 100              | 20             | 93,00%              | 84,34%   | 60,10%   | 84              |         |

\* test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy VTD w porównaniu z CTD)

wynosi 1,07 (95%CI: 0,56-2,03, p=0,842)



Rycina 11. Całkowite przeżycie pacjentów w zależności od zastosowanego schematu leczenia pierwszoliniowego szpiczaka plazmocytoowego (CTD,VTD)

W Tabeli 13 i na Rycinie 12 przedstawiono wyniki porównania przeżycia całkowitego pacjentów, którzy po leczeniu pierwszoliniowym MM uzyskali remisję całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową oraz pacjentów z gorszą odpowiedzią na zastosowaną terapię.

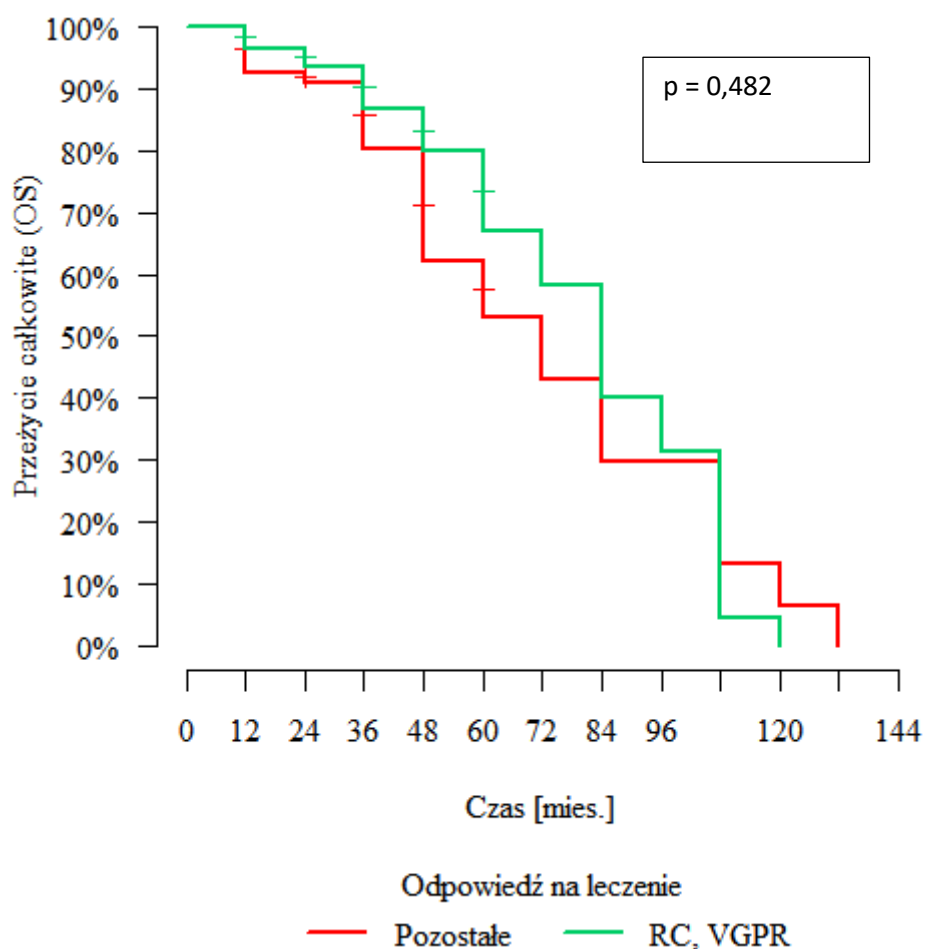
W Tabeli 14 i na Rycinie 13 zestawiono porównanie całkowitego przeżycia pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą choroby po zastosowanej terapii VTD lub CTD oraz wszystkich pozostałych chorych, z gorszą oceną odpowiedzi na leczenie. W obydwu analizach porównawczych nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów.

Tabela 13. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe (remisja całkowita /RC/ lub bardzo dobra odpowiedź częściowa /VGPR/).

| Odpowiedź na leczenie | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie całkowite |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.            | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| RC, VGPR              | 83               | 31             | 96,39%              | 86,66 %  | 67,05 %  | 84              | p=0,482 |
| Pozostałe             | 67               | 39             | 92,54%              | 80,31 %  | 53,10 %  | 72              |         |

\* test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy z RC lub VGPR w porównaniu z pozostałymi odpowiedziami) wynosi 0,89 (95%CI: 0,55-1,44, p=0,626)



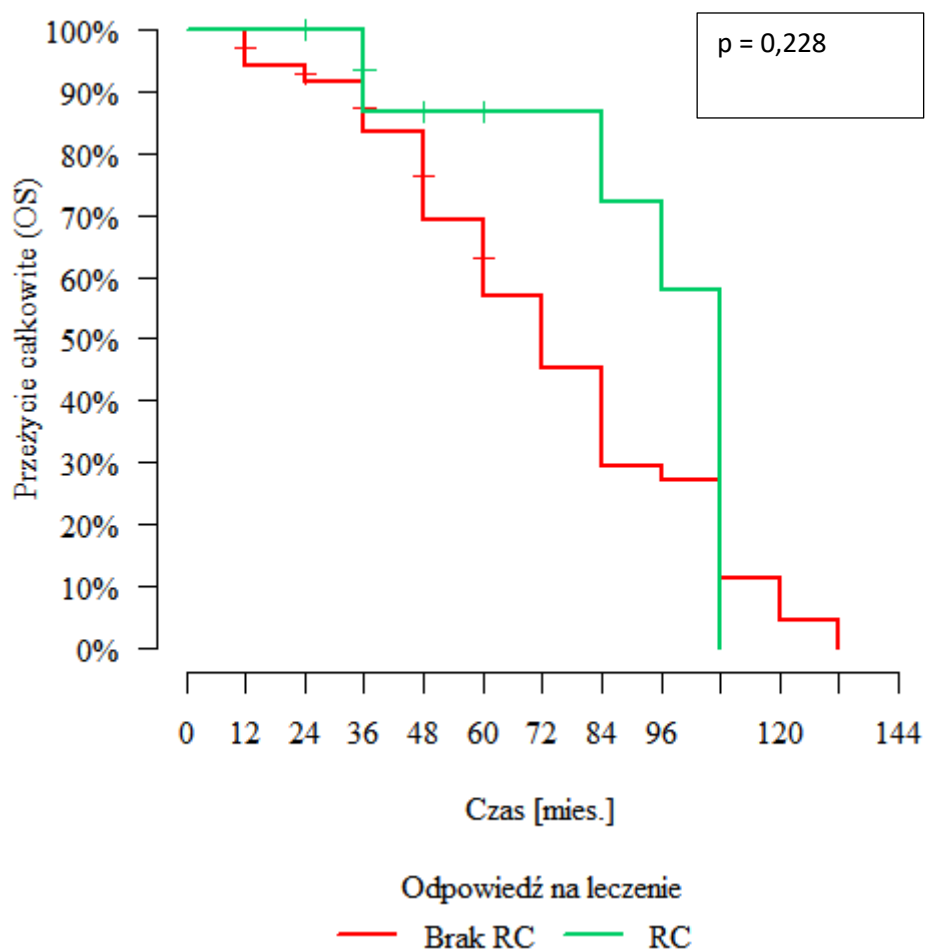
Rycina 12. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe (remisja całkowita /RC/ lub bardzo dobra odpowiedź częściowa /VGPR/).

Tabela 14. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od uzyskanej remisji całkowitej (RC) po leczeniu pierwszoliniowym.

| Odpowiedź na leczenie | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie całkowite |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.            | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| RC                    | 17               | 8              | 100,00%             | 86,67%   | 86,67%   | 108             | p=0,228 |
| Brak RC               | 133              | 62             | 93,98%              | 83,36%   | 56,82%   | 72              |         |

\*test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy z RC w porównaniu z grupą bez RC) wynosi 0,704 (95%CI: 0,33-1,49,  $p=0,358$ )



Rycina 13. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w zależności od uzyskanej remisji całkowitej (RC) po leczeniu pierwszoliniowym.

4.3 Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po zastosowanej kuracji pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytowego w zależności od chemioterapii według schematu VTD lub CTD oraz od uzyskanej odpowiedzi na leczenie.

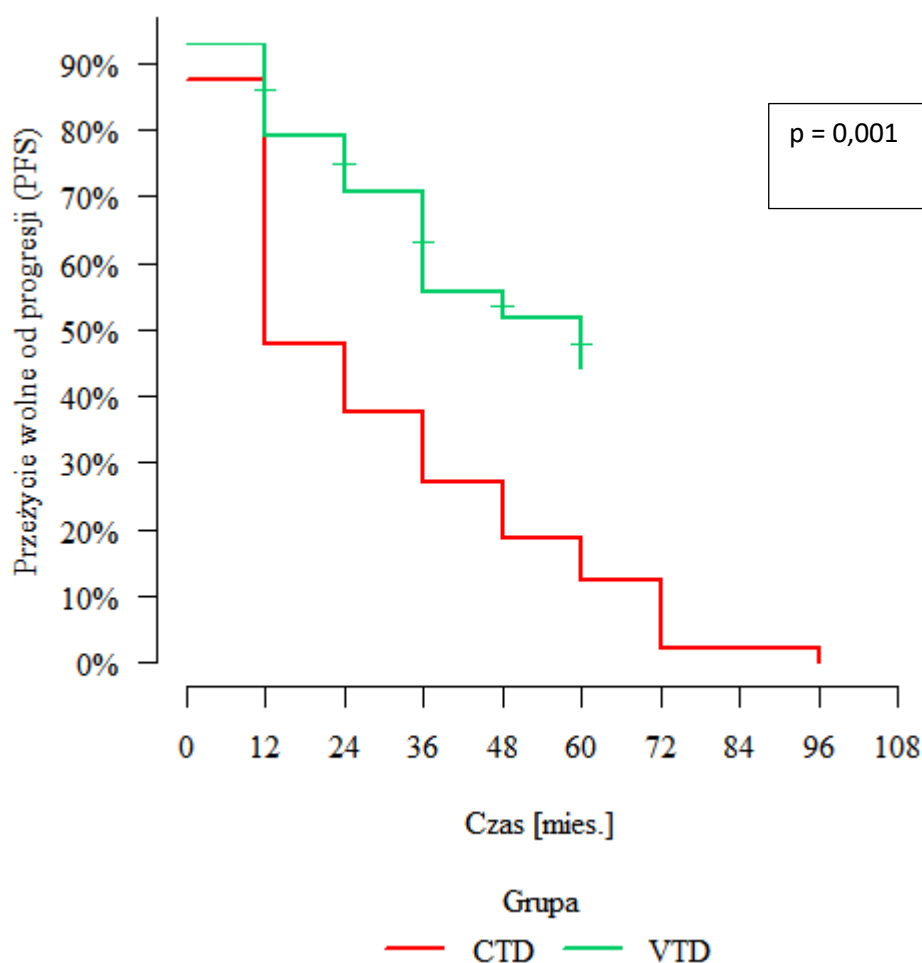
W Tabeli 15 i na Rycinie 14 przedstawiono wyniki analizy związku pomiędzy zastosowaną kuracją pierwszoliniową a PFS. Stwierdzono znamienne ( $p=0,001$ ) dłuższe przeżycie wolne od progresji po leczeniu kuracją VTD.

Tabela 15. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od zastosowania kuracji VTD i CTD w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego

| Grupa | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie wolne od progresji |          |          |                 | P*      |
|-------|------------------|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|       |                  |                | 12 mies.                     | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| CTD   | 48               | 48             | 47,92%                       | 27,08 %  | 12,50 %  | 12              | p=0,001 |
| VTD   | 100              | 39             | 79,00%                       | 55,59 %  | 44,24 %  | 60              |         |

\*test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy VTD w porównaniu z CTD) wynosi 0,4 (95%CI: 0,25-0,62, p=0,001).



Rycina 14. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od zastosowania kuracji VTD i CTD w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego

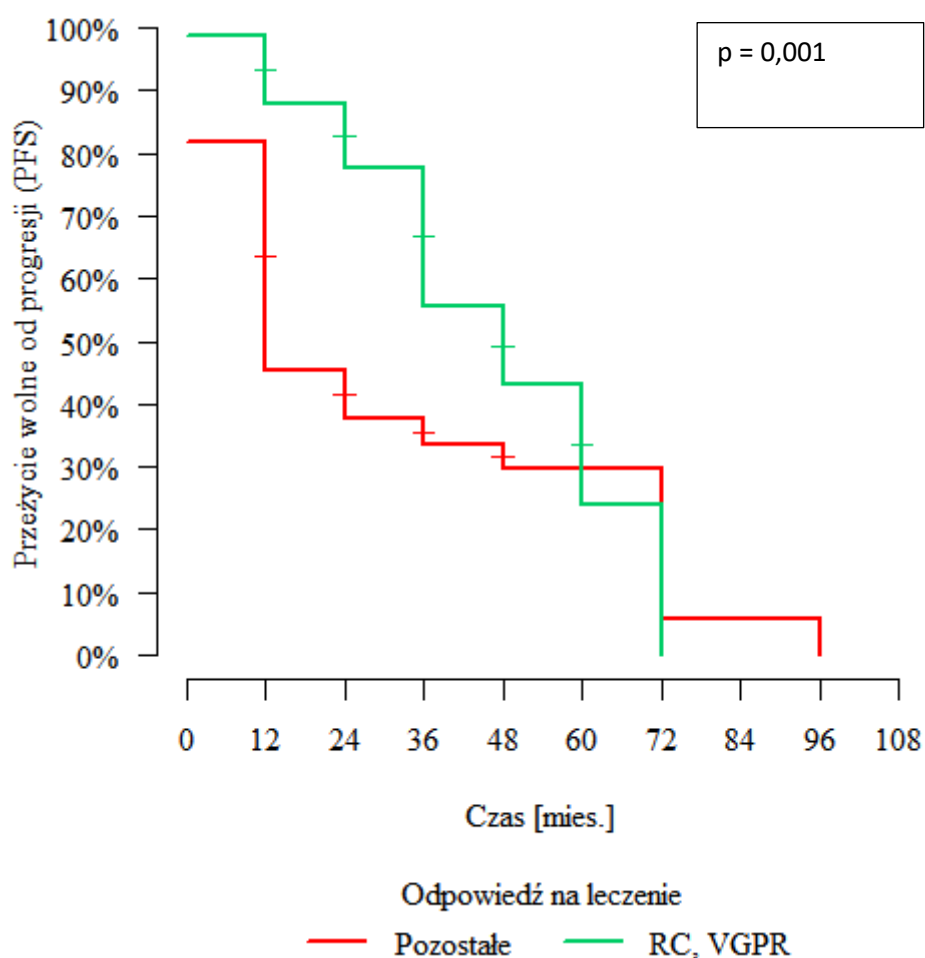
W Tabeli 16 i na Rycinie 15 przedstawiono wyniki analizy porównawczej PFS w grupie pacjentów, która uzyskała RC lub VGPR po pierwszej linii leczenia oraz w grupie chorych z gorszą odpowiedzią na leczenie. Chorzy, którzy uzyskali bardzo dobrą odpowiedź na leczenie prezentowali istotnie statystycznie ( $p=0,001$ ) dłuższe przeżycie wolne od progresji.

Tabela 16. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od uzyskanej remisji całkowitej /RC/ lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej /VGPR/ po leczeniu pierwszoliniowym.

| Odpowiedź na leczenie | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie wolne od progresji |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.                     | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| Pozostałe             | 66               | 49             | 45,45%                       | 33,44 %  | 29,72 %  | 12              | p=0,001 |
| RC, VGPR              | 82               | 38             | 87,80%                       | 55,52 %  | 23,99 %  | 48              |         |

\*test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy z RC lub VGPR w porównaniu z pozostałymi odpowiedziami) wynosi 0,48 (95%CI: 0,31-0,75,  $p=0,001$ )



Rycina 15. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od uzyskanej remisji całkowitej /RC/ lub bardzo dobrej odpowiedzi częściowej /VGPR/ po leczeniu pierwszoliniowym.

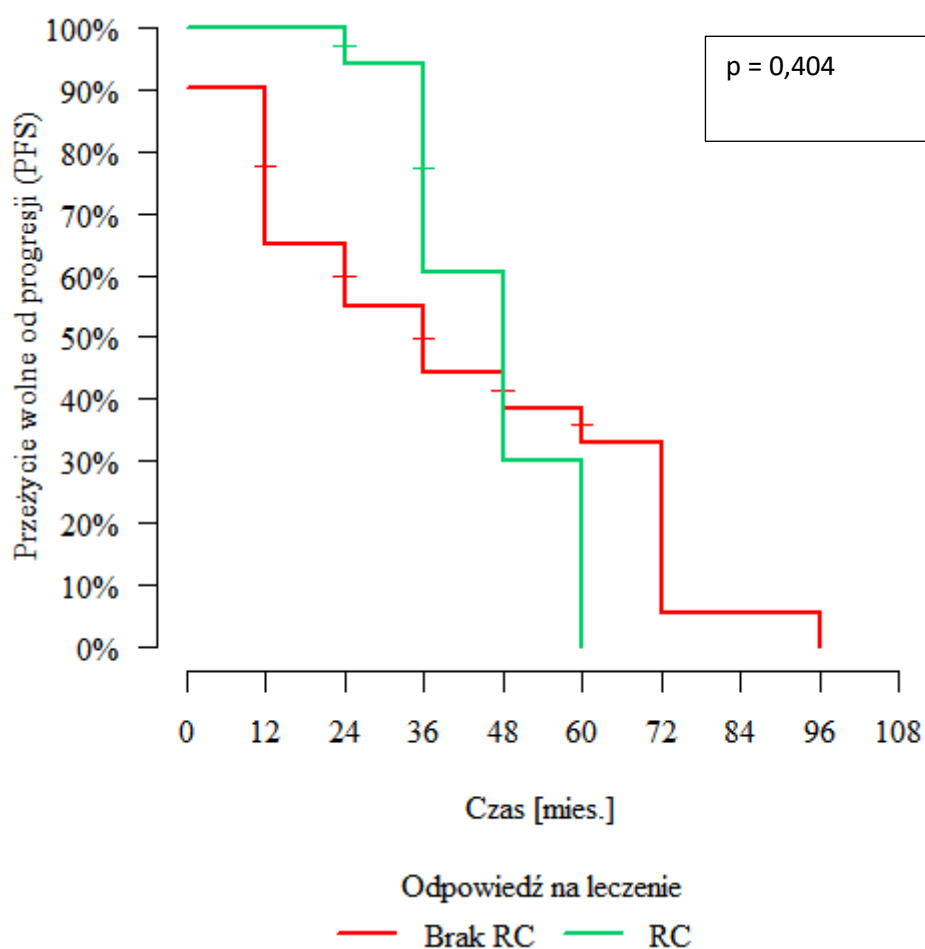
W Tabeli 17 i na Rycinie 16 przedstawiono wyniki analizy porównawczej PFS w grupie pacjentów, która uzyskała RC po pierwszej linii leczenia oraz w grupie chorych z gorszą odpowiedzią na leczenie. Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie.

Tabela 17. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od uzyskanej remisji całkowitej /RC/.

| Odpowiedź na leczenie | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie wolne od progresji |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.                     | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| RC                    | 17               | 10             | 100,00%                      | 60,50%   | 0,00%    | 48              | p=0,404 |
| Brak RC               | 131              | 77             | 64,89%                       | 44,33%   | 33,04%   | 36              |         |

\*test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy z RC w porównaniu z grupą bez RC) wynosi 0,757 (95%CI: 0,39-1,47, p=0,413)



Rycina 16. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od uzyskanej remisji całkowitej /RC/.

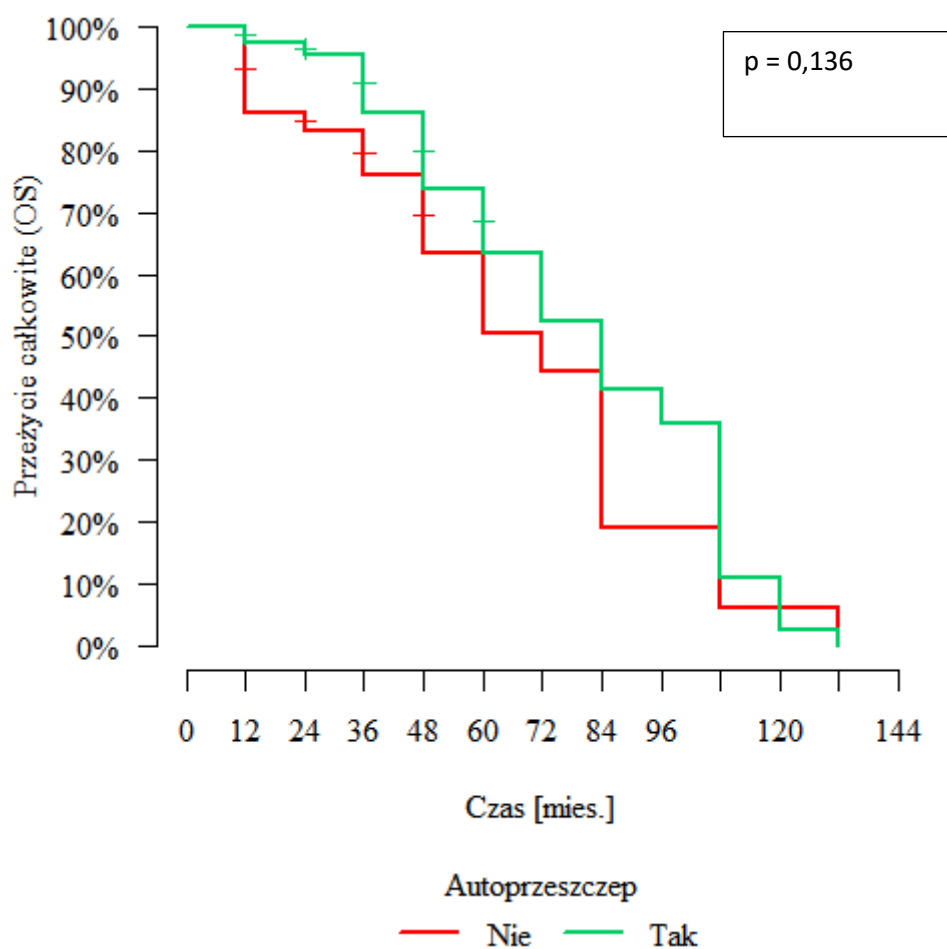
4.4 Porównanie przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu wolnego do progresji choroby (PFS) po zastosowaniu kuracji pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytoowego w zależności od wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT) jako leczenia konsolidującego.

W Tabeli 18 i na Rycinie 17 zestawiono porównanie przeżycia całkowitego w zależności od wykonania auto-HSCT jako terapii konsolidującej. Nie wykazano istotnych różnic w analizie statystycznej.

Tabela 18. Porównanie przeżycia całkowitego (OS) w zależności od wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT)

| auto-HSCT | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie całkowite |          |          |                 | P*      |
|-----------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|           |                  |                | 12 mies.            | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| Tak       | 114              | 49             | 97,37%              | 86,13 %  | 63,38 %  | 84              | p=0,136 |
| Nie       | 36               | 21             | 86,11%              | 75,91 %  | 50,61 %  | 72              |         |

\*test LR (log-rank)



Rycina 17. Porównanie przeżycia całkowitego (OS) w zależności od wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT)

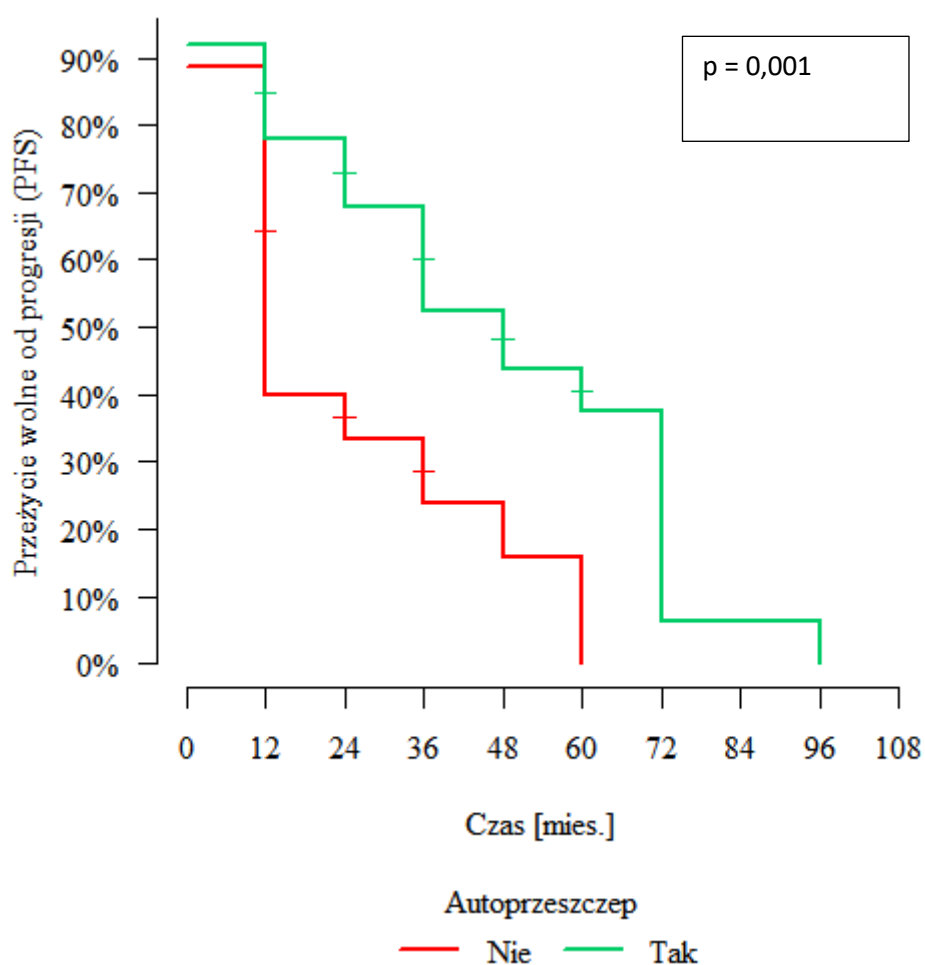
W Tabeli 19 i na Rycinie 18 zestawiono porównanie czasu wolnego do progresji choroby w zależności od wykonania auto-HSCT jako terapii konsolidującej, wykazano różnice istotne statystycznie ( $p=0,001$ ) wskazujące na dłuższe przeżycie wolne od progresji po wykonaniu przeszczepienia autologicznych komórek hematopoetycznych.

Tabela 19. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT)

| auto-HSCT | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie wolne od progresji |          |          |                 | P*      |
|-----------|------------------|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|           |                  |                | 12 mies.                     | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| Tak       | 113              | 59             | 77,88%                       | 52,52 %  | 37,51 %  | 48              | p=0,001 |
| Nie       | 35               | 28             | 40,00%                       | 23,81 %  | 0,00%    | 12              |         |

\*test LR (log-rank)

HR z modelu hazardów proporcjonalnych Coxa (dla grupy z autoprzeszczepem w porównaniu z grupą bez autoprzeszczepu) wynosi 0,362 (95%CI: 0,23-0,58, p=0,001)



Rycina 18. Porównanie czasu wolnego do progresji choroby (PFS) w zależności od wykonania transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT)

#### 4.5 Ocena związku pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD i VTD

W analizowanej populacji pacjentów większość stanowili chorzy z postacią wydzielającą szpiczaka plazmocytozy. Białko M w surowicy w klasie IgG stwierdzono u 84 a IgA u 30 pacjentów. Chorobę lekkiego łańcucha rozpoznawano u 26 chorych. U dziesięciu pacjentów zdiagnozowano postać niewydzielającą szpiczaka plazmocytozy - nie zostali oni uwzględnieni w tej analizie porównawczej. Oceniono wpływ typu białka monoklonalnego na efektywność leczenia w grupie leczonej kuracją CTD lub VTD, jak i niezależnie od typu chemioterapii.

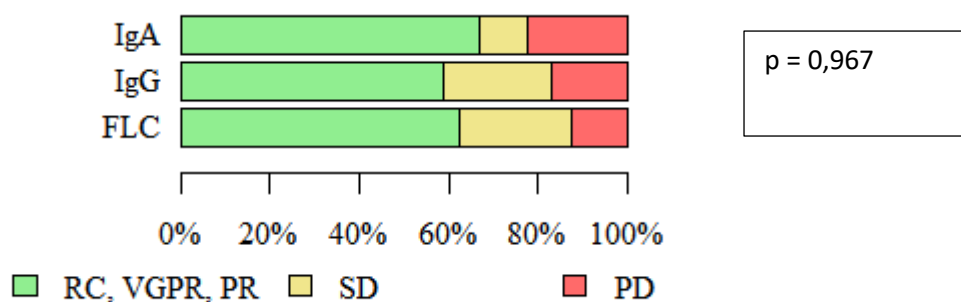
Spośród pacjentów leczonych CTD u 29 chorych wykryto obecność białka monoklonalnego w klasie IgG a u 9 chorych w klasie IgA, u 8 chorych zdiagnozowano chorobę łańcucha lekkiego. Nie wykazano znamionnego statystycznie związku pomiędzy rodzajem białka monoklonalnego a skutecznością prowadzonej kuracji (Tabela 20, Rycina 19).

Tabela 20. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

| Odpowiedź na leczenie | IgA (N=9)  | IgG (N=29)  | FLC (N=8)  | p *   |
|-----------------------|------------|-------------|------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 6 (66,67%) | 17 (58,62%) | 5 (62,50%) | 0,967 |
| SD                    | 1 (11,11%) | 7 (24,14%)  | 2 (25,00%) |       |
| PD                    | 2 (22,22%) | 5 (17,24%)  | 1 (12,50%) |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 19. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

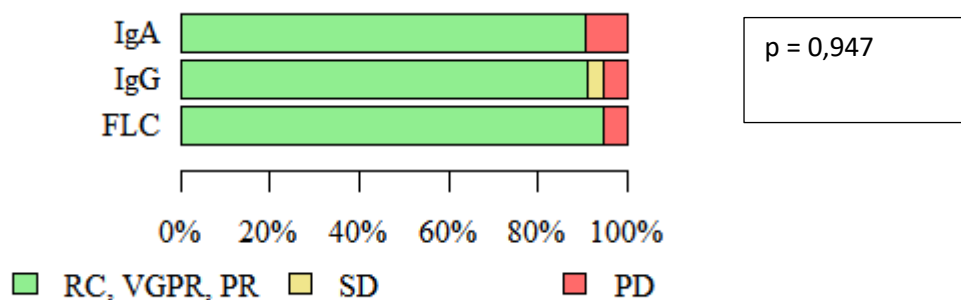
Spośród pacjentów leczonych VTD u 55 chorych wykryto obecność białka monoklonalnego w klasie IgG, u 21 chorych w klasie IgA, 18 chorych zostało zdiagnozowanych jako choroba łańcucha lekkiego. Nie wykazano znamiennej statystycznie związku pomiędzy rodzajem białka monoklonalnego a skutecznością prowadzonej kuracji (Tabela 21, Rycina 20).

Tabela 21. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD

| Odpowiedź na leczenie | IgA (N=21)  | IgG (N=55)  | FLC (N=18)  | p *   |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 19 (90,48%) | 50 (90,91%) | 17 (94,44%) | 0,947 |
| SD                    | 0 (0,00%)   | 2 (3,64%)   | 0 (0,00%)   |       |
| PD                    | 2 (9,52%)   | 3 (5,45%)   | 1 (5,56%)   |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 20. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD

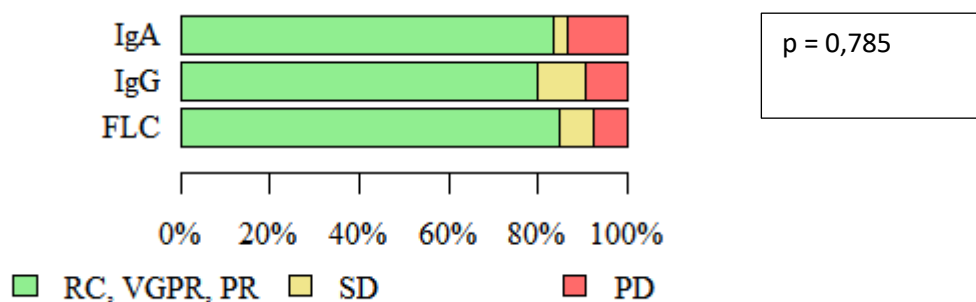
W analizie łącznej pacjentów leczonych kuracją CTD lub VTD u 84 chorych wykryto obecność białka monoklonalnego w klasie IgG, u 30 chorych w klasie IgA, 26 chorych zostało zdiagnozowanych jako choroba łańcucha lekkiego. Nie wykazano znamiennej statystycznie związku pomiędzy rodzajem białka monoklonalnego a skutecznością prowadzonej kuracji (Tabela 22, Rycina 21).

Tabela 22. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD lub CTD.

| Odpowiedź na leczenie | IgA (N=30)  | IgG (N=84)  | FLC (N=26)  | p *   |
|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 25 (83,33%) | 67 (79,76%) | 22 (84,62%) | 0,785 |
| SD                    | 1 (3,33%)   | 9 (10,71%)  | 2 (7,69%)   |       |
| PD                    | 4 (13,33%)  | 8 (9,52%)   | 2 (7,69%)   |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 21. Związek pomiędzy typem białka monoklonalnego a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD lub CTD.

#### 4.6 Ocena związku pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD

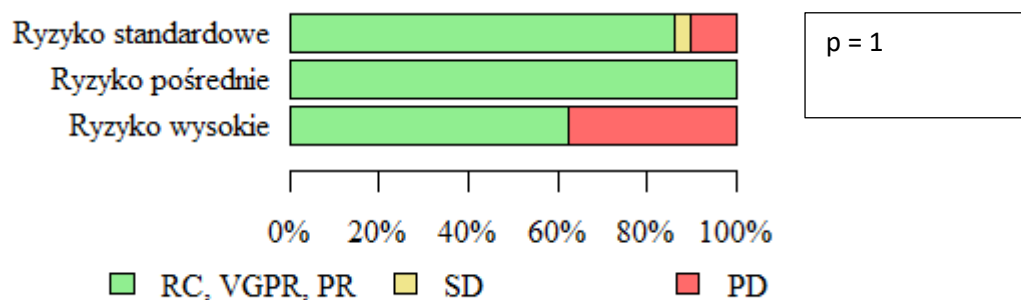
Analizie poddano jedynie populację pacjentów leczonych schematem VTD, gdyż pacjenci leczeni kuracją CTD często diagnozowani byli w warunkach ambulatoryjnych, które nie pozwalały na badanie kariotypu i określenie ryzyka cytogenetycznego przebiegu choroby. Ocena statystyczna wpływu ryzyka cytogenetycznego na efektywność leczenia przy pomocy kuracji VTD nie wykazała znamienności (Tabela 23 oraz Rycina 22).

Tabela 23. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

| Odpowiedź na leczenie | Ryzyko standardowe (N=68) | Ryzyko pośrednie (N=8) | Ryzyko wysokie (N=14) | p * |
|-----------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|-----|
| RC, VGPR, PR          | 62 (91,18%)               | 8 (100,00%)            | 13 (92,86%)           | 1   |
| SD                    | 1 (1,47%)                 | 0 (0,00%)              | 0 (0,00%)             |     |
| PD                    | 5 (7,35%)                 | 0 (0,00%)              | 1 (7,14%)             |     |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 22. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

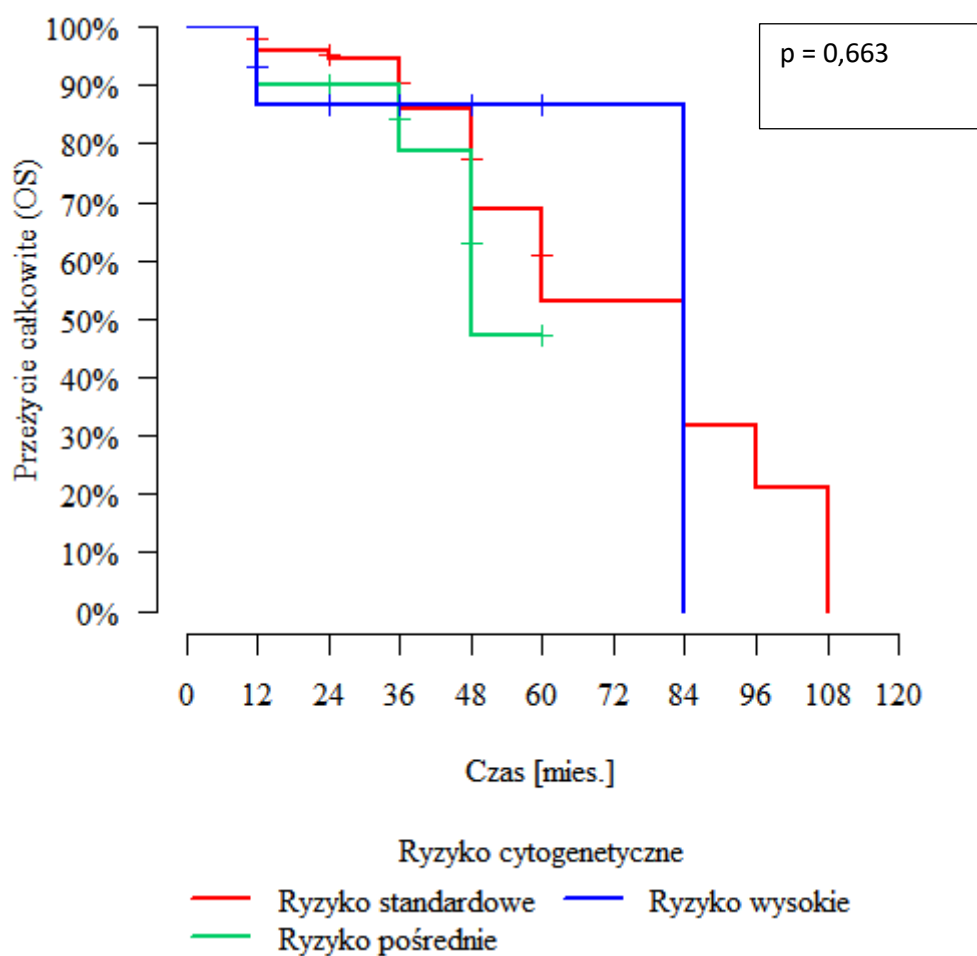
4.7 Ocena korelacji pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym a przeżyciem całkowitym oraz z przeżyciem wolnym od progresji po zastosowaniu kuracji VTD

Analiza przeżycia całkowitego populacji pacjentów leczonej kuracją VTD nie wykazała znamienych różnic w zależności od wyjściowego ryzyka cytogenetycznego. Wyniki przedstawiono w Tabeli 24 oraz na Rycinie 23.

Tabela 24. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a przeżyciem całkowitym pacjentów po leczeniu VTD.

| Ryzyko cytogenetyczne | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie całkowite |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.            | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| Ryzyko standardowe    | 75               | 21             | 96,00%              | 86,08%   | 52,97%   | 84              | p=0,663 |
| Ryzyko pośrednie      | 10               | 4              | 90,00%              | 78,75%   | 47,25%   | 48              |         |
| Ryzyko wysokie        | 15               | 3              | 86,67%              | 86,67%   | 86,67%   | 84              |         |

\* - test LR (log-rank)



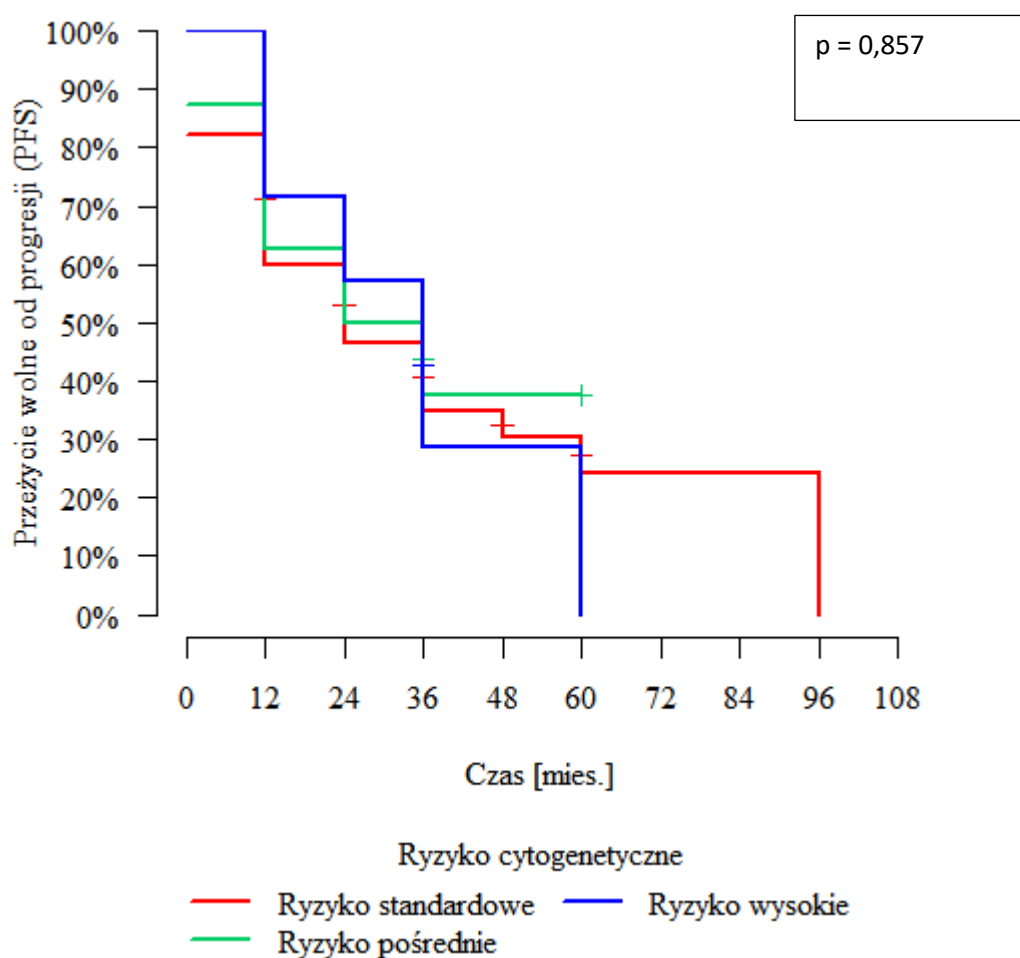
Rycina 23. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a przeżyciem całkowitym pacjentów po leczeniu VTD.

Populację pacjentów leczonych kuracją VTD przeanalizowaną także pod kątem obecności korelacji pomiędzy wyjściowym ryzykiem cytogenetycznym a przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) po zastosowaniu leczenia. Nie wykazano związku pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a PFS (Tabela 25, Rycina 24).

Tabela 25. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a przeżyciem wolnym od progresji choroby u pacjentów po leczeniu VTD

| Ryzyko cytogenetyczne | Liczba pacjentów | Liczba zdarzeń | Przeżycie wolne od progresji |          |          |                 | P*      |
|-----------------------|------------------|----------------|------------------------------|----------|----------|-----------------|---------|
|                       |                  |                | 12 mies.                     | 36 mies. | 60 mies. | Mediana [mies.] |         |
| Ryzyko standardowe    | 45               | 29             | 60,00%                       | 34,77%   | 24,34%   | 24              | p=0,857 |
| Ryzyko pośrednie      | 8                | 5              | 62,50%                       | 37,50%   | 37,50%   | 24              |         |
| Ryzyko wysokie        | 7                | 6              | 71,43%                       | 28,57%   | 0,00%    | 36              |         |

\* - test LR (log-rank)



Rycina 24. Związek pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a przeżyciem wolnym od progresji choroby u pacjentów po leczeniu VTD.

#### 4.8 Ocena korelacji pomiędzy wyjściowym zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon i ISS u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD

W analizowanej populacji pacjentów nie wszyscy chorzy przy rozpoznaniu mieli ustalone zaawansowanie choroby według jednej z dwóch stosowanych skal: według Durie - Salmon oraz według ISS, co spowodowało, że w badaniu korelacji pomiędzy zaawansowaniem klinicznym a skutecznością leczenia CTD lub VTD wzięto pod uwagę tylko część każdej z grup. Poddano ocenie wpływ zaawansowania choroby na wyniki leczenia w zależności od stosowanej kuracji (CTD lub VTD), jak również od chemioterapii niezależnie od schematu leczenia.

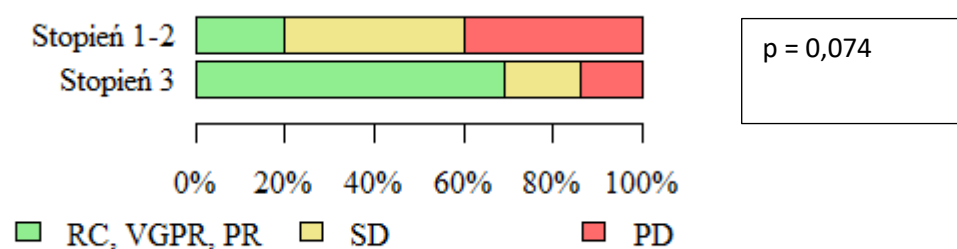
W grupie chorych leczonych chemioterapią według schematu CTD analiza statystyczna wykazała brak istotnego wpływu zaawansowania choroby według skali Durie - Salmon na skuteczność terapii (Tabela 26, Rycina 25).

Tabela 26. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1-2 (N=5) | Stopień 3 (N=29) | p *   |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 1 (20,00%)        | 20 (68,97%)      | 0,074 |
| SD                    | 2 (40,00%)        | 5 (17,24%)       |       |
| PD                    | 2 (40,00%)        | 4 (13,79%)       |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa,  
SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 25. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

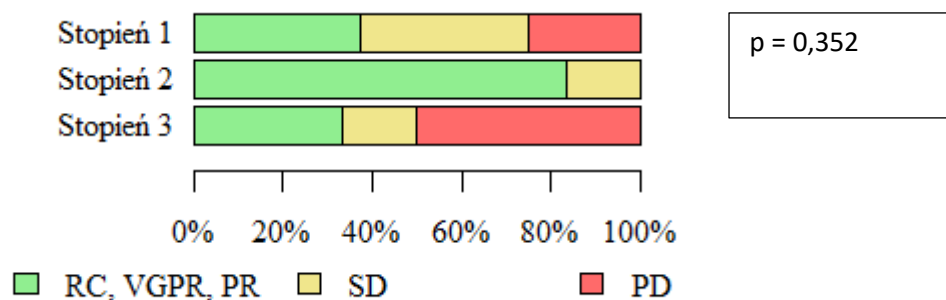
Podobnie nie wykazano statystycznie znamiennej korelacji zaawansowania choroby według ISS ze skutecznością leczenia kuracją CTD (Tabela 27, Rycina 26).

Tabela 27. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1 (N=8) | Stopień 2 (N=6) | Stopień 3 (N=6) | p *   |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 3 (37,50%)      | 5 (83,33%)      | 2 (33,33%)      | 0,352 |
| SD                    | 3 (37,50%)      | 1 (16,67%)      | 1 (16,67%)      |       |
| PD                    | 2 (25,00%)      | 0 (0,00%)       | 3 (50,00%)      |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa,  
SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 26. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

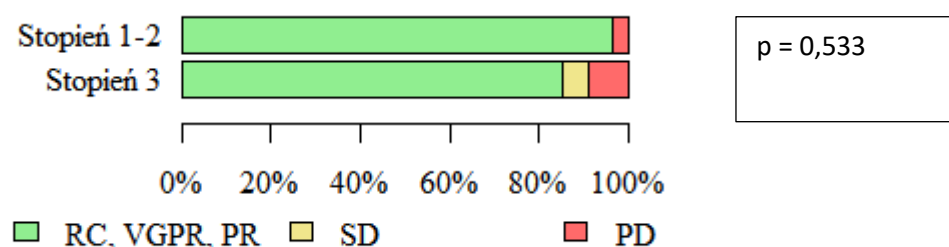
Taką samą analizę statystyczną wyjściowego zaawansowania choroby według skali Durie-Salmon i ISS a odpowiedzią na zastosowaną terapię przeprowadzono w grupie pacjentów leczonych schematem VTD. Nie wykazano istotnie znamiennej statystycznej korelacji między badanymi parametrami (Tabela 28, Rycina 27 oraz Tabela 29, Rycina 28).

Tabela 28. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1-2 (N=26) | Stopień 3 (N=34) | p *   |
|-----------------------|--------------------|------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 25 (96,15%)        | 29 (85,29%)      | 0,533 |
| SD                    | 0 (0,00%)          | 2 (5,88%)        |       |
| PD                    | 1 (3,85%)          | 3 (8,82%)        |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

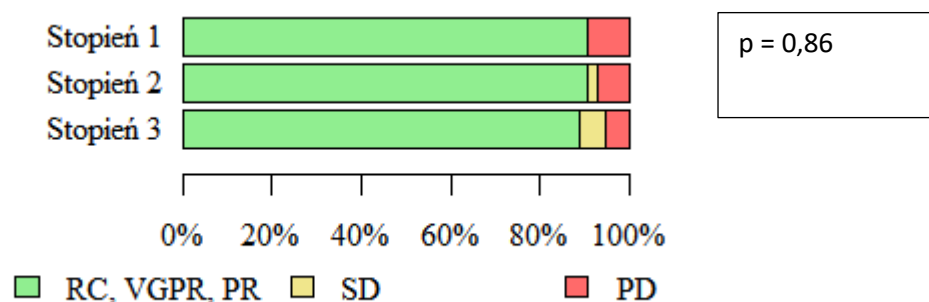
Rycina 27. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

Tabela 29. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1 (N=21) | Stopień 2 (N=42) | Stopień 3 (N=18) | p *  |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------|
| RC, VGPR, PR          | 19 (90,48%)      | 38 (90,48%)      | 16 (88,89%)      | 0,86 |
| SD                    | 0 (0,00%)        | 1 (2,38%)        | 1 (5,56%)        |      |
| PD                    | 2 (9,52%)        | 3 (7,14%)        | 1 (5,56%)        |      |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 28. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

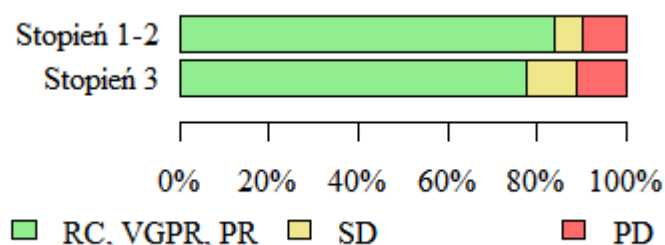
Poddano ocenie również wpływ zaawansowania choroby według Durie-Salmon i ISS na efekty zastosowanej chemioterapii, niezależnie od schematu. W tym przypadku również nie stwierdzono znamienności statystycznej (Tabela 30, Rycina 29 i Tabela 31, Rycina 30).

Tabela 30. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD.

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1-2 (N=31) | Stopień 3 (N=63) | p *   |
|-----------------------|--------------------|------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 26 (83,87%)        | 49 (77,78%)      | 0,852 |
| SD                    | 2 (6,45%)          | 7 (11,11%)       |       |
| PD                    | 3 (9,68%)          | 7 (11,11%)       |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



p = 0,852

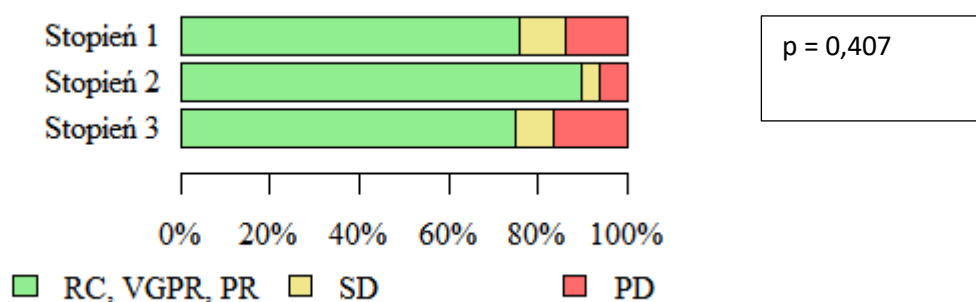
RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 29. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali Durie-Salmon a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD.

Tabela 31. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD.

| Odpowiedź na leczenie | Stopień 1 (N=29) | Stopień 2 (N=48) | Stopień 3 (N=24) | p *   |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 22 (75,86%)      | 43 (89,58%)      | 18 (75,00%)      | 0,407 |
| SD                    | 3 (10,34%)       | 2 (4,17%)        | 2 (8,33%)        |       |
| PD                    | 4 (13,79%)       | 3 (6,25%)        | 4 (16,67%)       |       |

\* Dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 30. Związek pomiędzy zaawansowaniem choroby według skali ISS a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD lub CTD.

#### 4.9 Ocena korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia szpiczaka plazmocytoowego a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD

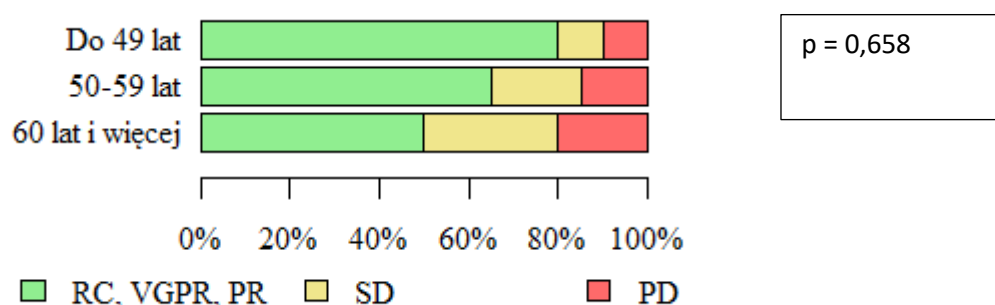
Analizowano populację pacjentów w trzech grupach wiekowych – do 49 roku życia, w przedziale 50 do 59 lat oraz wieku 60 lat i wyższym. Wiek chorych leczonych kuracjami CTD nie korelował z odpowiedzią na u ten schemat leczenia. Uzyskano jednak istotny trend wskazujący na gorszą odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe w grupie chorych 60 lat i powyżej (Tabela 32, Rycina 31).

Tabela 32. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD

| Odpowiedź na leczenie | Do 49 lat (N=10) | 50-59 lat (N=20) | 60 lat i więcej (N=20) | p *   |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 8 (80,00%)       | 13 (65,00%)      | 10 (50,00%)            | 0,658 |
| SD                    | 1 (10,00%)       | 4 (20,00%)       | 6 (30,00%)             |       |
| PD                    | 1 (10,00%)       | 3 (15,00%)       | 4 (20,00%)             |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa,  
SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa,  
SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 31. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD.

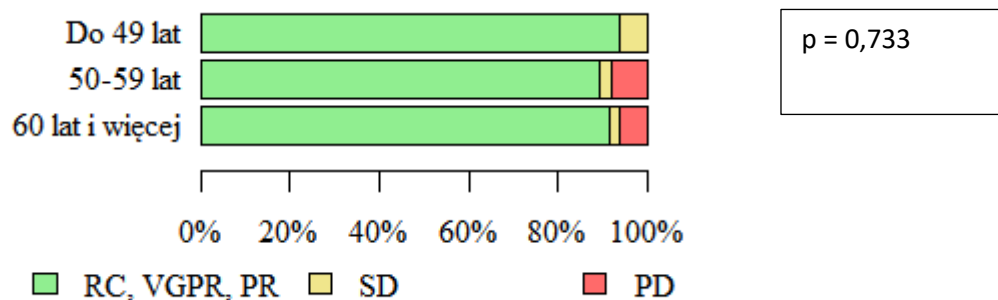
U chorych leczonych według schematu VTD nie wykazano także znamienności statystycznej pomiędzy wiekiem chorych a skutecznością leczenia (Tabela 33, Rycina 32).

Tabela 33. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

| Odpowiedź na leczenie | Do 49 lat (N=16) | 50-59 lat (N=37) | 60 lat i więcej (N=47) | p *   |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------------|-------|
| RC, VGPR, PR          | 15 (93,75%)      | 33 (89,19%)      | 43 (91,49%)            | 0,733 |
| SD                    | 1 (6,25%)        | 1 (2,70%)        | 1 (2,13%)              |       |
| PD                    | 0 (0,00%)        | 3 (8,11%)        | 3 (6,38%)              |       |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa,  
SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 32. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD.

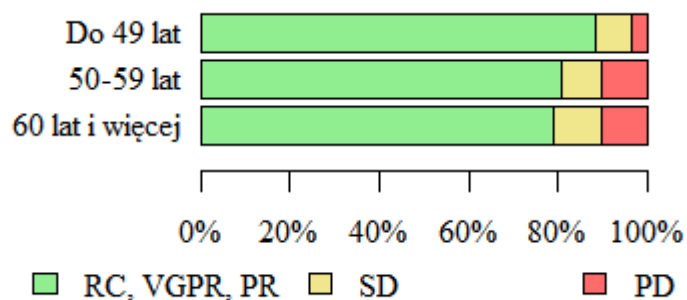
Podobnie jak w poprzednich analizach również nie występowała znamienność statystyczną, kiedy wiek chorych korelowano z chemioterapią niezależnie od schematu (CTD lub VTD; Tabela 34, rycina 33).

Tabela 34. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD.

| Odpowiedź na leczenie | Do 49 lat (N=26) | 50-59 lat (N=57) | 60 lat i więcej (N=67) | p *  |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------------|------|
| RC, VGPR, PR          | 23 (88,46%)      | 46 (80,70%)      | 53 (79,10%)            | 0,89 |
| SD                    | 2 (7,69%)        | 5 (8,77%)        | 7 (10,45%)             |      |
| PD                    | 1 (3,85%)        | 6 (10,53%)       | 7 (10,45%)             |      |

\* dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby



RC - remisja całkowita, VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR - remisja częściowa, SD - stabilizacja choroby, PD - progresja choroby

Rycina 33. Związek pomiędzy wiekiem pacjentów a odpowiedzią na zastosowane leczenie CTD lub VTD.

#### 4.4 Porównanie powikłań występujących w trakcie leczenia szpiczaka plazmocytozowego w zależności od zastosowanej kuracji VTD lub CTD

W Tabeli 35 przedstawiono zestawienie powikłań jakie odnotowano w trakcie leczenia analizowanej grupy pacjentów. Zdecydowana większość powikłań jakie odnotowano w trakcie leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym to polineuropatie, które wystąpiły aż u 20 % pacjentów leczonych kuracją VTD i u 10 % leczonych kuracją CTD. Nie jest to różnica znamienna statystycznie w odniesieniu do badanej populacji, jednak stanowi istotny trend, którego obecność potwierdza codzienna obserwacja w praktyce klinicznej.

Tabela 35. Powikłania leczenia szpiczaka plazmocytozowego w zależności od zastosowania kuracji VTD lub CTD.

| Powikłania                              | CTD (N=50) | VTD (N=100) | Łącznie (N=150) | p       |
|-----------------------------------------|------------|-------------|-----------------|---------|
| Powikłania kardiologiczne               | 1 (2%)     | 1 (1%)      | 2 (1%)          | *1      |
| Toksyczność hematologiczna: neutropenia | 0 (0%)     | 1 (1%)      | 1 (1%)          | *1      |
| Polineuropatia                          | 5 (10%)    | 20 (20%)    | 25 (17%)        | **0,188 |
| Toksyczność wątrobowa                   | 1 (2%)     | 1 (1%)      | 2 (1%)          | *1      |
| Incydent zakrzepowo-zatorowy            | 1 (2%)     | 2 (2%)      | 3 (2%)          | *1      |
| Powikłania infekcyjne                   | 0 (0%)     | 3 (3%)      | 3 (2%)          | *0,551  |

\* test chi-kwadrat , \*\*dokładny test Fishera (niskie wartości oczekiwane w tabeli)

## 5. Dyskusja

Z uwagi na częstość występowania szpiczaka plazmocytoowego, leczenie tej jednostki chorobowej stanowi obecnie jedno z kluczowych wyzwań współczesnej hematologii. Dostępność wielu nowych leków, skuteczniejsze metody precyzyjnej diagnostyki, opracowanie skal rokowniczych, umiejętność bardzo dokładnej weryfikacji odpowiedzi na leczenie i wiedza dotycząca powikłań stosowanych terapii sprawiły, że obecnie prowadzenie pacjenta chorego na szpiczaka plazmocytoowego to proces wymagający od lekarza zarówno ogromnej wiedzy jak i doświadczenia klinicznego. W tym kontekście retrospektywna analiza przeprowadzona w prezentowanej pracy stanowi podłoże do dyskusji na temat prowadzonych terapii pierwszoliniowych szpiczaka plazmocytoowego oraz dostarcza cennej wiedzy klinicznej, która może zostać wykorzystana w terapii kolejnych pacjentów.

W niniejszej pracy przeanalizowano efektywność dwóch schematów chemioterapii stosowanych u chorych z objawową postacią szpiczaka plazmocytoowego kwalifikowanych do intensywnej terapii – CTD oraz VTD. Wybór ten wynikał z realnej sytuacji organizacyjnej w Polsce na przestrzeni ostatnich lat. Bortezomib będący głównym elementem kuracji VTD został wprowadzony do katalogu chemioterapii w 2015 roku (wcześniej dostępny był w programie lekowym), co umożliwiło stosowanie tego typu leczenia w oddziałach hematologicznych. Pacjenci prowadzeni ambulatoryjnie niejednokrotnie rozpoczynali leczenie od schematu CTD, który z uwagi na swój „tabletkowy” charakter mógł być realizowany w poradniach hematologicznych w krótkim czasie od zdiagnozowania choroby, z pominięciem długotrwałego oczekiwania na przyjęcie do oddziału hematologii. Istotnym elementem pozwalającym na zestawienie ze sobą tych dwóch schematów chemioterapii jest na pewno homogenna grupa pacjentów - byli to chorzy, u których dalszą intencją terapeutyczną była konsolidacja uzyskiwanej odpowiedzi poprzez wysokodawkową chemioterapię wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek hematopoetycznych (auto-HSCT). O dodatkowej wartości przedstawianej pracy świadczy, według wiedzy autora, brak zestawienia skuteczności i bezpieczeństwa kuracji CTD i VTD w literaturze polskiej oraz światowej.

Zalety płynące z wybrania analizy retrospektywnej jako metody badania to dostępność do dużych grup badanych oraz możliwość oceny dalszych losów pacjentów. Pozwala to na sprawdzenie korelacji pomiędzy wyborem terapii pierwszoliniowej a całkowitym przeżyciem pacjenta i przeżyciem wolnym od progresji choroby. Metoda ta jednak posiada także wady. W

porównaniu z analizą prospektywną zbierane dane oparte są na dokumentacji medycznej prowadzonej przez wielu lekarzy często według niezunifikowanych standardów, co zwłaszcza w odniesieniu do działań niepożądanych może powodować pewne rozbieżności pomiędzy wynikami badań a stanem rzeczywistym. Należy także wskazać na mniej skrupulatną dokumentację leczenia ambulatoryjnego w porównaniu z lecznictwem szpitalnym co było bezpośrednią przyczyną mniejszej ilości danych dotyczących leczenia pacjentów, u których zastosowano kurację CTD. Analiza prospektywna pozwoliłaby także na przyjęcie jednej możliwej oceny obrazowej pacjentów (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny lub PET-CT) co jeszcze bardziej ujednoliciłoby ocenę skuteczności leczenia.

Wspomniana już umiejętność dokładnego określania uzyskanej odpowiedzi na leczenie szpiczaka plazmocytoowego sprawia, że możliwe jest wiarygodne i bardzo dokładne porównanie skuteczności terapii. Prezentowane we wstępie niniejszej pracy definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie (Tabela 6) zawierają w sobie zarówno ocenę białkową oraz status zmian kostnych powstałych w przebiegu choroby podstawowej. Zestawiając ze sobą kurację CTD i VTD w prezentowanej pracy doktorskiej użyłem ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ORR), czyli sumy pozytywnych odpowiedzi na leczenie tj. remisji całkowitej, bardzo dobrej remisji częściowej i remisji częściowej. Uzyskane wyniki oceny efektywności terapii wskazują, że znamienne statystycznie, wyższy odsetek pacjentów uzyskał ORR po leczeniu według schematu VTD w porównaniu do kuracji CTD (91% vs 62%). Potwierdza to wcześniej opisywaną skuteczność każdego z wymienionych schematów leczenia. W wykonanej analizie wykorzystano również bardziej rygorystyczny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, uwzględniający jedynie bardzo dobrą odpowiedź częściową oraz remisję całkowitą, których uzyskanie było także znamienne statystycznie częściej spotykane w grupie pacjentów leczonych schematem VTD. Nie wykazano takiej korelacji porównując uzyskane remisje całkowite w dwóch grupach badanych.

W badaniu prospektywnym Cavo i wsp. stwierdzili odpowiedź (ORR) na leczenie VTD u 93 % spośród 236 pacjentów (54). Jest to wynik porównywalny do uzyskanego w niniejszej pracy. ORR po chemioterapii CTD na poziomie 62% w badanej przeze mnie grupie chorych jest znacznie niższa niż opisywana w prospektywnej próbie Morgan i wsp. Według tych autorów 82,5 % z 555 chorych uzyskało odpowiedź na leczenie (55). Trudno jednoznacznie wskazać przyczynę różnicy w ocenie skuteczności kuracji CTD. Być może niski odsetek odpowiedzi na leczenie w analizowanej przeze mnie grupie chorych wynika ze znacznie mniejszej populacji pacjentów.

Przy ocenie wyboru terapii pierwszoliniowej szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów kwalifikowanych docelowo do megachemioterapii z następowym auto-HSCT najważniejszym wskaźnikiem oceniającym słuszność podejmowanych decyzji powinny być dane dotyczące dalszych losów chorego, czyli wskaźniki określające przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite pacjentów (OS). PFS u pacjentów leczonych schematem CTD i VTD, a następnie megachemioterapią i auto-HSCT różnił się statystycznie na korzyść kuracji VTD. Zarówno dane dotyczące kuracji VTD jak i CTD w prezentowanej pracy wskazują na istotnie krótszy średni okres przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z pracami opisującymi większe grupy chorych. Zachowana jest jednak proporcja wskaźnika PFS w odniesieniu pomiędzy dwoma analizowanymi schematami leczenia - we wszystkich analizowanych przeze mnie badaniach osiągnęto lepsze wyniki po VTD w porównaniu do schematu CTD (54, 55). Całkowite przeżycie pacjentów, będące dużo mniej wartościowym wskaźnikiem przy porównaniu dwóch terapii pierwszoliniowych (z uwagi na mnogość możliwości w leczeniu nawrotów choroby) w mojej analizie nie różni się statystycznie pomiędzy dwiema grupami pacjentów (VTD – 84 miesiące, CTD – 72 miesiące).

Podsumowując porównanie skuteczności obydwu terapii wyniki wskazują jednoznacznie na wyższość schematu z zastosowaniem inhibitora proteasomu, jako leczenia, którego zastosowanie wiąże się z lepszym efektem terapeutycznym. Brak istotnych różnic pomiędzy całkowitym przeżyciem pacjentów w obydwu grupach nie jest, według mojej opinii, wskaźnikiem wiarygodnym, głównie z uwagi na bardzo różnorodne dalsze losy chorych. Część z nich bowiem na dalszych etapach choroby nie mogła być leczona z powodu schorzeń współistniejących, niektórzy pacjenci po rozpoznaniu nawrotu choroby kwalifikowani byli do prób klinicznych, a u części natomiast zakończono aktywną terapię i stosowano jedynie leczenie paliatywne. Wyniki te całkowicie odpowiadają dostępnej literaturze naukowej oraz utwierdzają w przekonaniu o słuszności wyboru kuracji VTD jako najsilniej rekomendowanej w pierwszoliniowym leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (54, 56-58).

Bardzo ważna jest także analiza porównawcza dalszych losów pacjentów, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe szpiczaka plazmocytoowego. Istotny statystycznie, dłuższy czas wolny do progresji choroby w grupie chorych, którzy uzyskali remisję całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź częściową wskazuje, że wybór chemioterapii indukującej remisję jest kluczowy w leczeniu tego schorzenia.

Wskazana przeze mnie różnica w czasie wolnym do progresji choroby w wykonanej analizie porównawczej grup pacjentów poddanych i niepoddanych autologicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach konsolidacji leczenia

pierwszoliniowego szpiczaka plazmocytoowego potwierdza słuszność stosowanej strategii terapeutycznej, w której procedura ta jest stałym elementem leczenia.

Śród czynników prognostycznych ocenianych w trakcie diagnozy u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym największe znaczenie przypisuje się obecnie badaniom cytogenetycznym. Kwalifikacja pacjentów do jednej z trzech grup ryzyka pozwala na dobranie odpowiedniej strategii terapeutycznej, a co za tym idzie wyrównanie szans na długie przeżycie pacjentów należących do niekorzystnej rokowniczo populacji (59). Dokonana przeze mnie analiza dotycząca korelacji ryzyka cytogenetycznego a odpowiedzi (ORR) na zastosowane leczenie VTD nie wykazuje tej zależności. Wyniki te pokrywają się z danymi przedstawionymi w pracy Boyd i wsp., którzy wskazali na istotny wpływ ryzyka cytogenetycznego na całkowite przeżycie pacjentów, ale brak korelacji pomiędzy poszczególnymi grupami rokowniczymi a odpowiedzią na terapię indukującą remisję całkowitą (60).

Analizując korelację pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią na zastosowane leczenie VTD wykorzystałem także możliwość oceny innych wskaźników - całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji. Wyniki mojej pracy wskazują na brak korelacji pomiędzy wysokim ryzykiem cytogenetycznym, a krótszym OS i PFS. Nie jest to zbieżne z danymi literaturowymi dotyczącymi tego typu zależności (5, 54, 60-64). Nadmienić należy, że w tych pracach oceniano znacznie większe grupy chorych na szpiczaka plazmocytoowego w porównaniu do niniejszej dysertacji, szczególnie z wysokim i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Z uwagi na brak wstępnej diagnostyki cytogenetycznej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie, nie było możliwe porównanie skuteczności kuracji CTD i VTD u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Oczekiwanym byłoby wówczas wykazanie wyższości stosowania bortezomibu w schematach chemioterapii. Inhibitor proteasomu jest bowiem jednym z czynników, który poprawia wyniki leczenia właśnie u pacjentów źle rokujących na podstawie badań cytogenetycznych. Coraz częściej przy doborze strategii terapeutycznej dla grupy cytogenetycznie niekorzystnej rokowniczo rozważa się także wykonanie tandemowego przeszczepienia autologicznych komórek hematopoetycznych w ramach konsolidacji remisji uzyskanej kuracją indukującą.

Podczas oceny rokowania przebiegu szpiczaka plazmocytoowego wykorzystuje się obecnie skalę prognostyczną R-ISS, na którą składają się nie tylko markery laboratoryjne, ale przede wszystkim określone ryzyko cytogenetyczne. Oceniając populację pacjentów na potrzeby tej pracy doktorskiej, sięgając retrospektywnie po dane klinicznie musiałem posłużyć się skalami wykorzystywanymi w badanym okresie, czyli skalami Durie-Salmon oraz ISS. Wykonana przeze mnie analiza wykazała brak korelacji pomiędzy wyjściowym stopniem

zaawansowania choroby (zarówno według jednej jak i drugiej skali prognostycznej), a odpowiedzią na leczenie pierwszej linii szpiczaka plazmocytoowego. Nie stwierdziłem także żadnego związku pomiędzy wiekiem pacjenta w momencie rozpoznania oraz rodzajem wydzielanego białka monoklonalnego, a odpowiedzią uzyskaną po leczeniu VTD lub CTD. Wyniki te są zgodne z danymi literaturowymi. Wszystkie dotychczasowe analizy, w tym największa dokonana przez Palumbo i wsp. wykazują, że skale prognostyczne istotne są w odniesieniu do całkowitego przeżycia pacjentów lub przeżycia wolnego od progresji, nie mają jednak zastosowania przy wyborze konkretnej kuracji w pierwszej linii leczenia (32).

Oceniając terapie stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego dużo uwagi należy poświęcić powikłaniom leczenia, które są znacznie częstszą przyczyną śmierci pacjentów od samej choroby podstawowej. Według dostępnej literatury najczęstszymi powikłaniami w przebiegu terapii bortezomibem jest neuropatia, infekcje wirusem Herpes Zoster oraz działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (58, 65, 66). Porównanie bezpieczeństwa stosowania kuracji CTD i VTD wykonałem zestawiając ze sobą występowanie powikłań leczenia w obydwu grupach pacjentów dzieląc je ze względu na rodzaj schorzenia na kategorie: kardiologiczne, neurologiczne (polineuropatia), hematologiczne (neutropenia), infekcyjne, incydenty zakrzepowo – zatorowe oraz toksyczność wątrobową.

Powikłanie kardiologiczne w postaci bradykardii wystąpiło zaledwie u jednego pacjenta, który był leczony według schematu CTD. Działania niepożądane o tym profilu nie są też często opisywane w innych analizach poświęconych bezpieczeństwu leczenia szpiczaka plazmocytoowego. Heckmann i wsp. w swojej analizie zwracają uwagę na dalece wyższe bezpieczeństwo stosowania leków z grupy inhibitorów proteasomu w porównaniu do antracyklin (67).

Największym wyzwaniem z jakim mierzą się klinicyści leczący szpiczaka plazmocytoowego jest zdecydowanie polineuropatia obwodowa, która może wynikać z nagromadzenia białka monoklonalnego w przebiegu choroby podstawowej. Najczęściej jednak jest działaniem niepożądanym obserwowanym w trakcie stosowanego leczenia. Leki, którym przypisuje się największą ilość powikłań ze strony układu nerwowego to talidomid (stosowany zarówno w kuracji CTD jak i VTD) oraz bortezomib (VTD) (68-72). Zgodnie z oczekiwaniami dane te potwierdzają się w mojej analizie populacji pacjentów leczonych na MM. W grupie leczonych kuracjami VTD lub CTD stwierdzano polineuropatię obwodową odpowiednio u 20 (20 %) i 5 (10 %) chorych. Niestety dane kliniczne, na podstawie których powstała moja analiza nie zawierały w sobie dokładnych ocen nasilenia polineuropatii, co nie pozwala mi ocenić wpływu stosowanych kuracji na ciężkość tego najczęściej występującego powikłania. Różnica

w występowaniu polineuropatii między badanymi grupami nie była w tym przypadku także znamienna statystycznie. Odsetek występowania polineuropatii obwodowej w analizowanej przez mnie populacji pacjentów otrzymujących kurację VTD jest mniejszy niż dane literaturowe pochodzące w większości z prospektywnych badań klinicznych, które wykazują aż 31 do 45 % częstości występowania tego powikłania podczas terapii inhibitorem proteasomu (73). Analiza pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, leczonych przy użyciu bortezomibu, wykonana przez Intergroupe Francophone du Myelome na podstawie danych z badań klinicznych trzeciej fazy HOVON-65/GMMG-HD4 wykazała występowanie polineuropatii jako powikłania leczenia aż u 47 % pacjentów, z czego 16 % chorych prezentowało objawy w stopniu nasilenia 3 i 4 (74). Dużą nadzieję pokłada się w nowej generacji leków tej samej grupy. Oceny dotyczące stosowania karfilzomibu wykazują odsetek występowania polineuropatii na poziomie 13 % (75, 76). Polineuropatia obwodowa występująca jako powikłanie kuracji CTD wynika z zastosowania leku immunomodulującego – talidomidu (obecnego także w schemacie VTD). W przypadku tej grupy lekowej kluczowe są negatywne skutki kumulacji otrzymanych dawek, co skutkuje objawami niepożądanymi zazwyczaj w końcowych etapach leczenia. Występowanie polineuropatii obwodowej zaledwie u 10 % pacjentów leczonych kuracją CTD jest znacznie mniejszym odsetkiem niż opisywane to jest w literaturze. W zależności od badanych grup pacjentów autorzy wskazują na to działanie niepożądane u 20 – 70 % chorych otrzymujących talidomid (77-80).

Opisywana w literaturze oraz potwierdzona w mojej analizie częstość występowania polineuropatii obwodowej utwierdza tylko w słuszności obecnych zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej, wedle których wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia MM powinni zostać poddani szczegółowej ocenie neurologicznej. Bardzo istotna jest także redukcja dawki leków neurotoksycznych jako narzędzie, które nie tylko pozwala na złagodzenie tego działania niepożądanego, ale często umożliwia kontynuację terapii.

Toksyczność hematologiczna, rozumiana jako małopłytkowość, neutropenia lub niedokrwistość polekowa, nie jest częstym powikłaniem leczenia szpiczaka plazmocytoowego przy użyciu schematów CTD i VTD, co wykazuje zarówno moja analiza jak i potwierdza się w dostępnych publikacjach (81).

Jednym z groźniejszych dla pacjentów i jednocześnie jednym z częstszych powikłań szpiczaka plazmocytoowego są incydenty zakrzepowo – zatorowe, których występowanie wynika z zaburzeń krzepnięcia w przebiegu tej choroby nowotworowej lub jest działaniem niepożądanym stosowanego leczenia. Z dostępnych danych literaturowych wynika, że aż u

10 % pacjentów z MM stwierdzono w przebiegu choroby zakrzepicę żylną (82-85). Moja analiza populacji pacjentów leczonych kuracjami VTD i CTD wykazuje, że jedynie u 2 % chorych w każdej z grup stwierdzono zakrzepicę żylną. Wyniki nie wskazują także korelacji pomiędzy wyborem jednej z dwóch kuracji a występowaniem tego powikłania. Przeanalizowano również częstość występowania zakrzepicy w trakcie terapii poszczególnymi lekami, będącymi składowymi kuracji VTD i CTD. W obydwu schematach chemioterapii występują wysokie dawki deksametazonu, którego stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy (86). Istotną korelację pomiędzy wysokością dawki glikokortykosteroidów (GKS), a ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych wykazał Rajkumar i wsp. (57). W prowadzonym przez nich badaniu pacjenci otrzymujący lenalidomid w ramach leczenia MM przydzieleni byli do dwóch grup: jedno ramię badawcze otrzymywało 40 mg deksametazonu dwanaście razy w ciągu 28-dniowego cyklu, drugie ramię otrzymywało 40 mg deksametazonu cztery razy w ciągu 28 dniowego cyklu. W grupie pacjentów eksponowanych na wyższą dawkę GKS zakrzepicę stwierdzono u 18,2 % pacjentów, natomiast w grupie przyjmującej niższą dawkę było to jedynie 3,7 % populacji (87). Zarówno w kuracji VTD jak i CTD pacjenci leczeni są także talidomidem – lekiem immunomodulującym. Jego stosowanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo – zatorowych. Dostępne analizy prospektywnych badań klinicznych wykazują dużą rozpiętość częstości tych powikłań w zależności od schematów leczenia z zastosowaniem talidomidu. W przypadku połączenia z deksametazonem było to 2-17 % a w przypadku stosowania w kombinacji z chemioterapią (w tym cyklofosfamidem, czyli trzecią składową kuracji CTD) aż 10-58 % (77, 88-97). Zdecydowanie niższe ryzyko incydentu zakrzepowo – zatorowego jest związane ze stosowaniem bortezomibu, będącego podstawowym lekiem w kuracji VTD. W analizie dokonanej przez Zangari i wsp. zakrzepica w trakcie leczenia schematami wykorzystującymi ten inhibitor proteasomu występowała w badanej populacji pacjentów z częstością mniejszą niż 5 % (98). Zestawiając zatem częstość występowania powikłań zakrzepowo – zatorowych w analizowanej przez mnie grupie chorych można wyciągnąć wniosek, że odsetek pacjentów u których pojawił się ten objaw uboczny leczenia jest niższy niż opisywany w literaturze medycznej. Z pewnością kluczowe znaczenie ma stosowana profilaktyka przeciwkrzepliwa, która prowadzona jest zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (33).

Infekcje są jedną z głównych przyczyn śmiertelności chorych na szpiczaka plazmocytoowego, odpowiadając za blisko 50% wczesnych zgonów (99). W badanej grupie zakażenia zostały odnotowane jedynie u trzech pacjentów. Niski odsetek tych chorych wynika prawdopodobnie z niecałkowitego raportowania wszystkich epizodów infekcyjnych,

występujących pomiędzy wizytami pacjentów związanymi z leczeniem VTD lub CTD, a także z wysokich standardów profilaktycznych, które stosowane zgodnie z aktualnymi zaleceniami pozwalają na zminimalizowanie ryzyka tych powikłań. Analizy dotyczące przebiegu leczenia przy pomocy bortezomibu i leków immunomodulujących wykazują, że ich użycie w codziennej praktyce wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań infekcyjnych, których specyfika jest inna dla każdej z grup stosowanych leków (100). Pacjenci leczeni bortezomibem są ponad dwukrotnie bardziej narażeni na zakażenia wirusami z rodziny *Herpes*, a do manifestacji zakażenia dochodzi zazwyczaj na początkowych etapach terapii. Bardzo podobne doniesienia dotyczą pozostałych inhibitorów proteasomu - iksazomibu oraz karfilzomibu (101). Powikłania infekcyjne są obserwowane także w trakcie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi i klasycznymi, stosowanymi od lat metodami leczenia. Częstość ich występowania ściśle wiąże się z rodzajem prowadzonej terapii. Przeanalizowali to Teh i wsp. wykazując, iż najwyższe ryzyko infekcji jest związane ze stosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów, melfalanu, dożylnego cyklofosfamidu oraz intensywnej wielolekowej chemioterapii (100).

Podsumowując można stwierdzić, że stosowane obecnie w Polsce leczenie pierwszoliniowe szpiczaka plazmocytowego, czyli kuracja VTD jest leczeniem optymalnym. Uzyskane wyniki wykazały, że jest ono skuteczniejsze od stosowanego wcześniej schematu CTD, dając wyższy odsetek odpowiedzi na indukcję remisji choroby. Dodatkowo obydwie kuracje wykazują podobny profil bezpieczeństwa, chociaż wyraźnie zaznacza się trend zwiększonego występowania polineuropatii obwodowej w trakcie stosowania leczenia VTD w porównaniu do CTD. Właśnie to powikłanie jest największym wyzwaniem dla lekarzy w codziennej praktyce klinicznej.

W niniejszej pracy nie wykazano korelacji pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym a odpowiedzią na leczenie (zarówno odsetka uzyskanych odpowiedzi jak i długości przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego). Jednak jestem przekonany, że ocena ryzyka cytogenetycznego ma i będzie mieć wielkie znaczenie w tej jednostce chorobowej. W oparciu o dane literaturowe możemy być pewni, że to właśnie na podstawie identyfikacji poszczególnych aberracji chromosomowych powinno i będzie odbywać się w przyszłości planowanie leczenia szpiczaka plazmocytowego. Mniej istotne znaczenie wydają się mieć skale prognostyczne stosowane dotychczas, które w mniej precyzyjny sposób określają ryzyko przebiegu choroby. Bortezomib, będący podstawą schematu leczenia VTD z pewnością jeszcze przez wiele lat będzie złotym standardem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Przeprowadzone badania kliniczne wskazują na to, że najlepszym rozwiązaniem dla pacjentów będzie jednak modyfikacja schematu leczenia pierwszoliniowego, rozszerzenie schematów

terapii o leki immunomodulujące nowszej generacji (lenalidomid) oraz przeciwciała monoklonalne anty-CD38 (daratumumab). Cały czas prowadzone są także porównania bortezomibu z karfilzomibem (inhibitor proteasomu nowszej generacji), które wykazują wyższy profil bezpieczeństwa karfilzomibu. Wszystkie badania oraz analizy retrospektywne takie jak moja praca dają nadzieję, że szpiczak plazmocytowy będzie chorobą nie tylko dobrze poznaną, ale także leczoną z coraz większą skutecznością przy zachowaniu wysokiej jakości życia pacjentów.

## 6. Wnioski

- dotyczące celu głównego:

Terapia 1 linii według schematu VTD nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego jest skuteczniejsza w porównaniu z kuracją CTD, dając nie tylko statystycznie znamienne wyższy odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie, ale także dłuższy czas wolny od progresji choroby.

- dotyczące celów pomocniczych:

1. Uzyskanie remisji całkowitej lub bardzo dobrej remisji częściowej po pierwszoliniowej chemioterapii a także zastosowanie leczenia konsolidującego za pomocą megachemioterapii i transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych znamienne statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby nie wpływając na przeżycie całkowite.
2. W analizowanej grupie chorych na szpiczaka plazmocytoowego nie stwierdzono związku pomiędzy ryzykiem cytogenetycznym (wg IFM i Mayo Clinic) a odpowiedzią na terapię VTD.
3. Nie obserwowano związku pomiędzy wyjściowym ryzykiem przebiegu choroby określonym przy pomocy skali prognostycznej Durie-Salmon i ISS, a efektywnością leczenia chemioterapią według schematów CTD lub VTD.
4. Stosowanie kuracji VTD i CTD wiąże się z działaniami niepożądanymi - toksyczność obydwu kuracji wykazuje podobny profil powikłań oraz częstość ich występowania.

## 7. Streszczenie

W pracy przedstawiono retrospektywną analizę porównawczą dwóch schematów pierwszoliniowej chemioterapii CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) szpiczaka plazmocytowego. Oceniono wyniki 150 pacjentów leczonych w latach 2009-2017 na Oddziale Hematologii i Transplantacji Szpiku lub w Poradni Hematologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Terapia 1 linii według schematu VTD nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytowego jest skuteczniejsza w porównaniu z kuracją CTD, dając nie tylko statystycznie znamienne wyższy odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie, ale także dłuższy czas wolny od progresji choroby. Uzyskanie remisji całkowitej lub bardzo dobrej remisji częściowej po pierwszoliniowej chemioterapii a także zastosowanie leczenia konsolidującego za pomocą megachemioterapii i transplantacji autologicznych komórek hematopoetycznych znamienne statystycznie wydłuża czas wolny od progresji choroby nie wpływając na przeżycie całkowite. Analiza poszczególnych czynników prognostycznych, w tym między innymi ryzyka cytogenetycznego, nie pozwoliła na znalezienie korelacji pomiędzy określonymi parametrami przy rozpoznaniu choroby a odpowiedzią na uzyskane leczenie. Oba zastosowane schematy chemioterapii wykazały podobny profil bezpieczeństwa, prezentując ten sam charakter występujących działań niepożądanych.

Dokonana analiza retrospektywna utwierdza w przekonaniu, że zmiany jakie nastąpiły w leczeniu szpiczaka plazmocytowego wraz z dołączeniem inhibitora proteasomu są pozytywne dla pacjentów. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań pozwalających na lepsze poznanie biologii choroby, jej przebiegu oraz doskonalenie metod terapii. Służą temu też prowadzone badania kliniczne nowych leków mogących poprawić rokowanie u chorych na szpiczaka plazmocytowego.

## Abstract

The doctoral thesis presents a retrospective comparative analysis of two first-line chemotherapy regimens (CTD and VTD) of multiple myeloma based on the assessment of the results of treatment in 150 patients, treated in 2009-2017 at the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation or in Outpatient Hematology Department of the Lord's Transfiguration Clinical Hospital of Poznan University of Medical Sciences. The therapy with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) was found to be significantly more effective than the treatment with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) and has significant impact on the progression free survival. Achieving complete remission or very good partial remission after first-line chemotherapy as well as consolidation treatment with megachemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation statistically prolongs progression free survival without affecting overall survival. The analysis of individual prognostic factors, including cytogenetic risk, did not allow to find a correlation between specific parameters at the diagnosis of the disease and the response to the treatment obtained. In comparison, both treatments show a similar safety profile, presenting the same nature of the side effects.

The performed retrospective analysis confirms that the changes that occurred in the treatment of multiple myeloma with the addition of a proteasome inhibitor are positive for patients. Further assessments of the course of the disease and its treatment are very important, allowing for even better understanding of the biology of multiple myeloma, the course of the disease and the issues associated with the therapy. Furthermore, there are ongoing clinical trials of novel drugs which may improve the prognosis of patients suffering from multiple myeloma.

## 8. Piśmiennictwo

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1860-73.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6):2962-72.
4. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175-87.
5. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, Charbonnel C, Garban F, Hulin C, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*. 2007;109(8):3489-95.
6. Seidl S, Kaufmann H, Drach J. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2003;4(9):557-64.
7. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6333-8.
8. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri A, et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2210-6.
9. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):585-98.
10. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. New insights into the pathophysiology and management of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;123(5):758-69.
11. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
12. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(19):1479-83.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
14. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.

15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
16. Dmoszynska A, al e. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica.* 2017.
17. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Cancer in Poland - five-year survival rates by regions. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut; 2010.
18. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. In: Krajowy Rejestr Nowotworów COI, editor. 2014.
19. 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.
20. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;116(25):5501-6.
21. Buadi F, Hsing AW, Katzmann JA, Pfeiffer RM, Waxman A, Yeboah ED, et al. High prevalence of polyclonal hypergamma-globulinemia in adult males in Ghana, Africa. *Am J Hematol.* 2011;86(7):554-8.
22. Blade J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma.* 1998;30(5-6):493-501.
23. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(2):88-112.
24. Grosbois B, Jegou P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Fuzibet JG, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol.* 1999;105(3):768-70.
25. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol.* 2006;77(5):378-86.
26. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337-41.
27. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United

kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9219-26.

28. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107-13.

29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48.

30. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.

31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-20.

32. 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.

33. Dmoszyńska A ea. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol* 2017.

34. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(2):232-42.

35. Chim CS, Kumar SK, Orlowski 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.

36. 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\\_QFsQEPwJ:www.managingmyeloma.com/component/mams/%3Ftask%3Ddownload.file%26format%3Draw%26dlid%3D1284+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=safari](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Uhx_QFsQEPwJ:www.managingmyeloma.com/component/mams/%3Ftask%3Ddownload.file%26format%3Draw%26dlid%3D1284+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=safari).

37. 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.

38. Maus MV, June CH. Zoom Zoom: racing CARs for multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):1917-9.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(5):548-67.
43. 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.
44. 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).
45. 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.
46. 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.
47. 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>.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e46.
54. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
55. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012;97(3):442-50.
56. Ghobrial J, Ghobrial IM, Mitsiades C, Leleu X, Hatjiharissi E, Moreau AS, et al. Novel therapeutic avenues in myeloma: changing the treatment paradigm. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(7):785-92; discussion 98-800.
57. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-20.
58. Mateos MV. Role of bortezomib for the treatment of previously untreated multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2008;1(1):17-28.

59. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
60. Boyd KD, Ross FM, Tapper WJ, Chiecchio L, Dagrada G, Konn ZJ, et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(10):765-74.
61. Binder M, Rajkumar SV, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Occurrence and prognostic significance of cytogenetic evolution in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6:e401.
62. Chng WJ, Santana-Davila R, Van Wier SA, Ahmann GJ, Jalal SM, Bergsagel PL, et al. Prognostic factors for hyperdiploid-myeloma: effects of chromosome 13 deletions and IgH translocations. *Leukemia*. 2006;20(5):807-13.
63. Gonsalves WI, Rajkumar SV, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Clinical course and outcomes of patients with multiple myeloma who relapse after autologous stem cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(8):1156-8.
64. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, Dispenzieri A, Gonsalves WI, Larson D, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(8):1738-44.
65. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4784-90.
66. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906-17.
67. Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, Lehmann LH. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 35):S4296-S305.
68. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-88.
69. Drappatz J, Batchelor T. Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin Lymphoma*. 2004;5(3):163-71.
70. Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol*. 1991;30(1):54-61.
71. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology*. 1981;31(1):24-31.

72. Kyle RA. Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol Clin.* 1992;10(3):713-34.
73. Argyriou AA, Cavaletti G, Bruna J, Kyritsis AP, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: an update. *Arch Toxicol.* 2014;88(9):1669-79.
74. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2946-55.
75. Ale A, Bruna J, Navarro X, Uchina E. Neurotoxicity induced by antineoplastic proteasome inhibitors. *Neurotoxicology.* 2014;43:28-35.
76. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98(11):1753-61.
77. Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris C, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol.* 2001;12(7):991-5.
78. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2006;132(5):584-93.
79. Prince HM, Mileskin L, Roberts A, Ganju V, Underhill C, Catalano J, et al. A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2005;11(15):5504-14.
80. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, Naumann R, Bargou R, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2008;81(4):247-52.
81. Bang SM, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar S. Treatment patterns and outcomes in elderly patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2013;27(4):971-4.
82. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;115(24):4991-8.
83. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, Mandala M, Debourdeau P, Cajfinger F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4919-26.
84. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 1999;93(1):55-65.

85. Eby C. Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol*. 2009;145(2):151-63.
86. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jorgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):743-52.
87. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29-37.
88. Ailawadhi S, Mikhael JR, LaPlant BR, Laumann KM, Kumar S, Roy V, et al. Pomalidomide-dexamethasone in refractory multiple myeloma: long-term follow-up of a multi-cohort phase II clinical trial. *Leukemia*. 2018;32(3):719-28.
89. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1021-30.
90. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1568-74.
91. Schutt P, Ebeling P, Buttkeireit U, Brandhorst D, Opalka B, Poser M, et al. Thalidomide in combination with dexamethasone for pretreated patients with multiple myeloma: serum level of soluble interleukin-2 receptor as a predictive factor for response rate and for survival. *Ann Hematol*. 2005;84(9):594-600.
92. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98(5):1614-5.
93. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, Anagnostopoulos A, Papaioannou M, Mitsouli C, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol*. 2004;15(1):134-8.
94. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol*. 2001;28(6):577-82.
95. Bennett CL, Schumock GT, Desai AA, Kwaan HC, Raisch DW, Newlin R, et al. Thalidomide-associated deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med*. 2002;113(7):603-6.

96. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004;89(7):826-31.
97. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4319-23.
98. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):228-36.
99. Jacobson DR, Zolla-Pazner S. Immunosuppression and infection in multiple myeloma. *Semin Oncol*. 1986;13(3):282-90.
100. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 2015;171(1):100-8.
101. Bringhen S, De Wit E, Dimopoulos MA. New Agents in Multiple Myeloma: An Examination of Safety Profiles. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(7):391-407 e5.