

Streszczenie:

1 Wprowadzenie

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

2 Cele pracy

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

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

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

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

3 Materiał i metodyka

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

W badanym materiale oceniano:

3.1 czynniki kliniczne i laboratoryjne oraz badano zależności:

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

3.2 wskaźniki przeżycia:

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

4. Wyniki

1. Kompletność danych w zależności od analizowanego parametru lub zależności wahała się od 96,6% (399/413) ocenianych chorych dla analizy postaci klinicznej szpiczaka plazmocytozowego, do 15,2 % (31/204) przypadków dotyczących przyczyn zgonów.

2. W chwili rozpoznania 95,6% pacjentów miało fazę objawową szpiczaka plazmatycznego.
3. Postać IgG kappa stanowiła 38,8% (n=155) chorych i była postacią najczęstszą
4. Stopień zaawansowania klinicznego wg Durie Salmona w chwili ustalenia rozpoznania wynosił III A aż u 54,7 % (n=214) chorych.
5. Indeks prognostyczny ISS i indeks prognostyczny R-ISS wynosił odpowiednio 3 dla 55,9% (n=124) chorych i 2 dla 50% (n=21) chorych.
6. Aberracją cytogenetyczną stwierdzaną najczęściej była t(4;14) i stanowiła 25,6% ocenianych pacjentów (n=11), natomiast najczęstszy wynik badania cytogenetycznego to kariotyp prawidłowy stwierdzony u 51,1% (n=22) pacjentów.
7. Zastosowane schematy chemioterapii pozwoliły uzyskać odsetek całkowitych odpowiedzi (ORR) na poziomie 76% dla n=202, w tym CR/sCR na poziomie 22,6% dla n= 60.
8. Odsetek całkowitych remisji (CR) był statystycznie odpowiednio znamienne większy ($p<0.001$) w grupie leczonych bortezomib, talidomid, chemioterapia tradycyjna.
9. Chorzy leczeni byli maksymalnie do IX linii leczenia a ich czas obserwacji i całkowite przeżycie (OS) sięgały w badanym materiale 23 lat !
10. Informacje na temat przyczyn zgonów były skąpe i dostępne jedynie dla 15,2% przypadków, określane najczęściej jako progresja schorzenia podstawowego (7,84%) i jako powikłania infekcyjne w postaci zapalenia płuc (4,41%). Brak informacji o przyczynie zgonu dotyczył aż 84,8% (n=170) przypadków i wynikał często z faktu iż powikłania prowadzące do zgonu miały miejsce poza ośrodkiem prowadzącym i nie było informacji zwrotnej o ich przyczynie. Przyczyny zgonów w ośrodku prowadzącym miały jednak pewną powtarzającą się sekwencję wynikającego z siebie ciągu zdarzeń: progresja szpiczaka, powikłanie z tym związane (złamanie kości, unieruchomienie, niewydolność nerek, dializoterapia), powikłanie infekcyjne (zapalenie płuc, posocznica, niewydolność wielonarządowa) prowadzące do zgonu.
11. Występowanie zgonów wczesnych (< 6 m-cy od rozpoznania) było istotnie statystycznie większe w grupie: mężczyzn, pacjentów z niewydolnością nerek, oraz u chorych z większym białkomoczem, przy czym statystycznie istotny wpływ na występowanie zgonów wczesnych miało jedynie występowanie niewydolności nerek ($p=0,004$). Niewydolność nerek ($OR=9,1$) zwiększała szanse na wystąpienie zgonu

- wczesnego 9-ciokrotnie. Płeć męska zwiększała szanse wystąpienia zgonu wczesnego 1,4 krotnie, wydzielanie białka IgA 1,3 krotnie.
12. W analizowanym materiale wykazano korzystny wpływ osiągnięcia całkowitej remisji (CR) na całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji TTP
 13. Wykazano wpływ zastosowanego leczenia przeszczepowego, zarówno autoHSCT jak i przeszczepu tandemowego (auto-auto) na wydłużenie całkowitego przeżycia pacjentów na poziomie istotności statystycznej $p < 0,0001$.
 14. Poziom białka całkowitego u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek jest znamienne ($p < 0,001$) niższy niż u chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek (Tab. 9, ryc. 6). Występowanie niewydolności nerek zależało statystycznie znamienne ($p < 0,001$) od poziomu białkomoczu (Tab.10, ryc.7). W grupie chorych u których nie stwierdzono niewydolności nerek białkomocz < 1 g/l występował u 69,73% chorych a białkomocz > 2 g/l odnotowano tylko u 14,5% pacjentów podczas gdy u chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek białkomocz < 1 g/l miało tylko 26,76% chorych a białkomocz w stężeniu > 2 g/l występował aż u 40,85% pacjentów.
 15. Białkomocz wpływał istotnie statystycznie ($p = 0,027$) na OS chorych w badanym materiale - najlepsze OS występowały u chorych z białkomoczem < 1 g/l. Rodzaj białka monoklonalnego nie miał istotnego statystycznie wpływu na OS chorych w badanym materiale na poziomie istotności statystycznej.
 16. Powikłania zakrzepowe stwierdzono w 10,7% ($n = 38$) przypadków. W badanym materiale nie stwierdzono na poziomie istotności statystycznej związku występowania powikłań zakrzepowych z wiekiem badanych chorych, występowaniem niewydolności nerek, poziomem białkomoczu, rodzajem białka monoklonalnego, indeksem prognostycznym (ISS) ani rodzajem stosowanego leczenia indukcyjnego (chemioterapia tradycyjna, bortezomib, talidomid). Wyrównanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych u chorych starszych, mniej mobilnych, z wyższym stopniem zaawansowania schorzenia, leczonych talidomidem w porównaniu pozostałej grupy chorych wynika najpewniej z powszechnego stosowania leków przeciwplatek (ASA), heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) czy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – New Oral Anticoagulant), które mają już uznaną skuteczność w leczeniu i profilaktyce powikłań zakrzepowych w badaniach klinicznych w chorobach nowotworowych.
 17. Wykazano dodatnią korelację podwyższonego poziomu LDH (> 248 U/l) w surowicy krwi z poziomem leukocytów ($p = 0,037$), procentem nacieku

- plazmatycznokomórkowego w szpiku kostnym ($p=0,009$), indeksem prognostycznym ISS ($p=0,025$) oraz ujemną korelację z poziomem IgA ($p<0,001$) w surowicy krwi.
18. Występowanie zmian kostnych charakterystycznych dla szpiczaka plazmatycznego w chwili rozpoznania stwierdzono w 74,4% przypadków ($n=215$), statystycznie częściej występowały u mężczyzn ($p=0,002$), wiek chorych, odsetek nacieku plazmocytarnego w szpiku kostnym, indeks prognostyczny (ISS) nie miały wpływu na ich występowanie na poziomie istotności statystycznej.
 19. Spośród 303 przypadków analizowanych w aspekcie występowania i leczenia zmian kostnych 16,5% ($n=50$) z nich wymagało leczenia chirurgicznego. Spośród przypadków leczonych chirurgicznie 54% ($n=27$) stanowiły kobiety a 62% ($n=31$) stanowili pacjenci w wieku 60-75 lat.
 20. W ocenianych wskaźnikach przeżycia najistotniejszy to odsetek przeżyć całkowitych OS, którego mediana w badanej grupie wynosiła 4,08 lat. Wykazano niekorzystny wpływ występowania niewydolności nerek oraz wysokiego poziomu białkomoczu na OS z poziomami istotności statystycznej odpowiednio $p<0,001$ oraz $p=0,027$. Nie wykazano wpływu poziomu białka całkowitego TP na OS ani rodzaju białka monoklonalnego na OS ale przebieg analizowanych krzywych przeżycia sugeruje gorsze rokowanie co do OS w przypadku występowania białka typu IgA.
 21. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy osiągnięciem CR a wydłużeniem OS.
 22. Wykazano wpływ zaawansowania klinicznego schorzenia w chwili diagnozy na OS. Wykazano wpływ indeksu prognostycznego ISS na OS ($p=0,003$). Nie uzyskano zależności statystycznej OS od indeksu prognostycznego R-ISS najpewniej z powodu małej liczebności grupy - badanie cytogenetyczne wykonano u 43 (10,4%) badanych chorych.
 23. Nie wykazano wpływu stopnia nacieku plazmatycznokomórkowego w szpiku na OS na poziomie istotności statystycznej ale przebieg analizowanych krzywych przeżycia może sugerować taki związek.
 24. Wykazano korzystny wpływ leczenia indukującego w oparciu o inhibitor proteasomu - Bortezomib na OS na poziomie $p=0,044$.

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

25. W grupie 50 pacjentów po przeszczepie było 7 (3+4) pacjentów żyjących dłużej niż 5 lat i 29 (18+11) pacjentów żyjących w momencie badania (obserwacje ucięte). Razem w grupie 50 chorych po przeszczepie dłużej niż 5 lat i możliwe, że dłużej niż 5 lat żyło w sumie 36 (72%) pacjentów.
26. Nie stwierdzono zależności przeżycia całkowitego OS grupy pacjentów po autoHSCT od płci.
27. Nie stwierdzono wpływu wieku chorych poniżej 60 rż w porównaniu do grupy wiekowej 61-75 lat poddanych autoHSCT na OS.
28. Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między podwyższonym powyżej normy poziomem LDH a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT.
29. Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między występowaniem niewydolności nerek a czasem całkowitego przeżycia OS pacjentów poddanych autoHSCT chociaż przebieg analizowanych krzywych może sugerować taką zależność.
30. Nie stwierdzono korelacji między poziomami białkomoczu w przedziałach < 1 ; $(1-2)$; > 2 g/l; a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT. (Ryc.39)
31. Analiza przeżycia całkowitego OS pacjentów po autoHSCT w zależności od poziomów TP < 100 ; $(101-120)$; > 120 g/l nie nosiła znamion istotności statystycznej.
32. Analiza przeżycia całkowitego pacjentów po autoHSCT w zależności od ISS nie wykazała korelacji. Taki wynik może sugerować wyrównywanie szans całkowitego przeżycia w grupie poddanej autoHSCT pomimo wyjściowo różnych indeksów prognostycznych, warto jednak podkreślić niewielką ($n=14$) grupę poddanej tej analizie.
33. Analiza przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT w zależności od odsetka nacieku plazmocytów w szpiku kostnym w przedziałach < 40 ; $(41-59)$; $> 60\%$ nie wykazała istotnych korelacji.
34. Nie stwierdzono korelacji między wystąpieniem powikłań zakrzepowych a czasem całkowitego przeżycia OS w grupie poddanej autoHSCT.
35. Analiza przeżycia całkowitego pacjentów poddanych autoHSCT w zależności uzyskania CR po leczeniu I linii nie wykazała istotnych korelacji.

5. Wnioski

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

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

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

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

Odsetek całkowitych remisji (CR) był statystycznie większy w grupie leczonych chemioterapią opartą na inhibitor proteasomu – Bortezomib w porównaniu do leczenia opartego o Talidomid, chemioterapię tradycyjną.

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

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

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

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

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

W ostatnich latach dokonuje się istotny postęp w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego dzięki wprowadzeniu „nowych leków” i ich kolejnych generacji, w tym leków immunomodulujących (IMiDs: talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomów (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) a także przeciwciał monoklonalnych anty CD38 (daratumumab), antySLAMF7 (elotuzumab), i blokerów szlaków sygnałowych (panobinostat) oraz leczenie CAR T-cell (o swoistości anty BCMA), które jest immunoterapią genetycznie zmodyfikowanymi autologicznymi limfocytami T.

Historyczna decyzja została podjęta w sierpniu 2017 roku, kiedy to Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała terapię CAR T-cells (limfocytami T

cytotoksycznymi z wbudowanych chimerycznym receptorem antygenowym swoistym wobec antygenu nowotworowego) leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). W 2019 roku ta metoda leczenia znalazła się w zaleceniach NCCN 1.2019 w leczeniu nawrotowej postaci chłoniaka DLBCL, trwają badania nad zastosowaniem mieszaniny limfocytów CAR T o bispecyficznej swoistości działania jednej populacji CAR T-cells.

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

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