

Konwencjonalna chemioterapia i długie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Maria Kraj, Ryszard Pogłód, Urszula Sokołowska, Barbara Kruk, Stanisław Maj

Wstęp. Celem badania było określenie rzeczywistej częstotliwości występowania długich przeżyć u chorych na szpiczaka plazmocytoowego oraz znalezienie wspólnych klinicznych i laboratoryjnych cech u osób z długim przeżyciem jako możliwych dobrych czynników prognostycznych.

Pacjenci i metody. Badaniom poddano 600 chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, ustalonym przed 2000 r. i leczonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w latach 1962-2009. Wszyscy chorzy z czasem przeżycia ponad 7 lat od rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego zostali poddani szczegółowej analizie.

Wyniki. Spośród poddanych badaniom 600 chorych na szpiczaka plazmocytoowego 88 przeżyło ponad 7 lat (14,7%), w tym 45 (7,5%) ponad 10 lat; 11 (1,8%) ponad 15 lat i 7 (1,1%) ponad 20 lat od rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. Chorych z wieloletnim przeżyciem cechował w czasie rozpoznania choroby niższy wiek (mediana 55 lat) niż w ogólnej populacji z tym rozpoznaniem oraz prawidłowe stężenie kreatyniny, wapnia i β_2 -mikroglobuliny w surowicy. Sześćdziesiąt osiem procent chorych wykazywało I lub II okres zaawansowania klinicznego choroby, 60% białko monoklonalne klasy IgG, 58% osteolizę. Osiemnaście chorych leczono wyłącznie melfalanem, 30 melfalanem, a następnie winkrystyną, cyklofosfamidem, BCNU, doksorubicyną i prednizonem lub deksametazonem. Polichemioterapię od rozpoznania choroby zastosowano u 16 chorych, u 15 poza chemioterapią stosowano napromienianie Rtx lub ^{60}Co , a u 9 nowe leki talidomid, bortezomib i lenalidomid. W 66% ocenianych przypadków stwierdzono „dobrą odpowiedź” na leczenie, a u 34% chorych wieloletnia konwencjonalna chemioterapia dawała tylko stabilizację choroby. Czas leczenia do uzyskania częściowej odpowiedzi wynosił średnio 10 miesięcy i wahał się od 2 do 89 miesięcy. Średnia czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 70 miesięcy. Dwunastu chorych nadal żyje i jest leczonych, 7 chorych pozostaje bez leczenia. Najdłuższe przeżycie żyjącej chorej na szpiczaka mnogiego wynosi 31 lat od wykrycia gammapatii monoklonalnej i 25 lat od rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego. Najdłuższy czas obserwacji żyjącego nadal chorego z pierwotnie odosobnioną postacią kostną szpiczaka wynosi 23 lata od wykrycia ogniska pierwotnego i 19 lat od uogólnienia procesu nowotworowego. U 6 chorych przyczyną zgonu była ostra białaczka szpikowa, u 5 nowotwór lity. U 2 chorych z białaczką szpikową w badaniu autopsyjnym nie stwierdzono nacieków plazmocytowych, co świadczy o wyleczeniu szpiczaka.

Wnioski. Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego z długim czasem przeżycia stanowią grupę, którą cechuje w czasie rozpoznania mediana wieku 55 lat, mała masa nowotworowa z prawidłowym obrazem cytogenetycznym, w surowicy prawidłowe stężenie wapnia, kreatyniny i β_2 -mikroglobuliny, izotyp białka monoklonalnego IgG. U 1/3 chorych wystąpiły długie przeżycia mimo osiągnięcia, w następstwie konwencjonalnej chemioterapii, jedynie stabilizacji choroby. Warunkiem uzyskania długich przeżyć była kontynuacja leczenia przeciwnowotworowego przez kilka lat.

Conventional chemotherapy and long-term survival in multiple myeloma patients

Objectives. The study was especially focused on the estimation of real frequency of long-term survivals in patients with multiple myeloma and finding common clinical and laboratory features present in long-term surviving patients as possible good prognostic factors.

Material and methods. The survey was carried out on 600 multiple myeloma patients diagnosed before the year 2000 and treated with conventional chemotherapy in the Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw in the years 1962-2009. All patients who had fulfilled the requirement of more than seven years of survival from the diagnosis and beginning of treatment for myeloma were included into the study group.

Results. Out of 600 studied patients with multiple myeloma 88 (14.7%) survived over 7 years including 45 (7.5%) over 10 years, 11 (1.8%) over 15 years and 7 (1.1%) over 20 years from the disease diagnosis and beginning of antitumor treatment. Patients with long survival were younger (median age 55 years) at the time of diagnosis than the whole studied group and

had normal serum creatinine, calcium and beta₂-microglobulin levels. Sixty eight percent of these patients had stage I or II clinical progression, 60% presented with IgG monoclonal protein and 58% with osteolysis. Treatment with melphalan only was given to 18 patients, 30 were treated with melphalan, followed by vincristine, cyclophosphamide, BCNU, doxorubicin and prednisone or dexamethasone. Polychemotherapy was given from the time of the diagnosis to 16 patients, 15 received radiotherapy or ⁶⁰Co irradiation besides chemotherapy and 9 received new agents: thalidomide, bortezomib, lenalidomide. In 66% of the evaluated cases response to treatment was good and in another 34% stabilization of the proliferative process was achieved. The mean duration of treatment till the achievement of partial response was 10 months, range: 2 – 89 months. The mean duration of good therapeutic response was 70 months. Twelve patients are alive and treated, 7 patients remain without treatment. The longest follow up of a still-living patient surviving multiple myeloma is 31 years since the detection of monoclonal protein and 25 years since the beginning of antitumor treatment. The longest follow-up of a still-living patient with initially isolated bone involvement is 23 years since the detection of the first bone lesion and 19 years since the generalization of the process. In 6 cases acute myeloid leukaemia and in 5 cases solid tumors were the causes of death. In 2 patients with myeloid leukemia no plasma cell infiltrates were found at autopsy; this confirms multiple myeloma cure.

Conclusions. Long-term multiple myeloma survivors are a subset of patients with the following characteristics at diagnosis: median age 55 years, small tumor burden and normal cytogenetics, normal serum calcium, creatinine and β₂M concentration, IgG M-protein isotype. In one-third of patients prolonged survival occurred despite achieving only disease stabilization on conventional treatment. Continuation of anti-tumor treatment for several years is a prerequisite for long-term survival.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy, leczenie, długie przeżycia

Key words: multiple myeloma, therapy, long-term survival

Wstęp

Przed wprowadzeniem do leczenia środków alkilujących mediana przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytozowego nie przekraczała jednego roku. Przełomowe dla poprawy przeżycia było zastosowanie melfalanu w latach 60. XX w. Bardziej intensywne metody chemioterapii wiązały się ze zwiększeniem odsetka odpowiedzi, ale w porównaniu z melfalanem i prednizonem nie wpływały na wydłużenie przeżycia [1]. Grupa znana jako Myeloma Trialists Collaborative Group przeprowadziła analizę przeżycia na 3967 przypadkach chorych na szpiczaka plazmocytozowego, leczonych na całym świecie w ramach 27 badań randomizowanych i stwierdziła, że w badanej grupie mediana przeżycia całkowitego wynosiła 29 miesięcy, jak również, że po upływie 6 lat żyło 19% chorych [1]. Odsetek prawdziwych przeżyć wieloletnich jest mały. W badaniach obejmujących ponad 2500 osób zaledwie 2-3% przeżywało 10 lat od momentu wdrożenia leczenia przeciwszpiczakowego [2-7]. W trzech prospektywnych próbach klinicznych prowadzonych przez Finnish Leukaemia Group, obejmujących 324 chorych w wieku poniżej 70 lat, leczonych z zastosowaniem chemioterapii pierwszego rzutu na bazie melfalanu i bez antracyklin, 13% przeżyło 10 lat od momentu rozpoczęcia leczenia. [8].

Od 1962 r. Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie prowadzi badania mające na celu optymalizację metod leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Badania skuteczności konwencjonalnej chemioterapii były prowadzone w ramach struktur programu Ministerstwa Zdrowia MZ-VIII-2 „Choroby krwi i transfuzjologia”, programu rządowego PR-6 „Zwalczanie chorób nowotworowych” oraz Centralnego Programu Badawczo-Rozwojowego (CPBR-11.5), a ich wyniki zostały opublikowane [9-14]. Długotrwałe przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytozowego leczo-

nych w naszym ośrodku również stanowiły przedmiot wcześniejszych publikacji [15-18]. Od samego początku chorzy na szpiczaka mnogiego, kierowani do Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, stanowili podmiot analiz przez cały czas trwania choroby, co umożliwiło zgromadzenie wiedzy o coraz dłuższych przeżyciach w coraz liczniejszej grupie chorych.

Przedmiotem niniejszej pracy jest przedstawienie przeżyć wieloletnich w grupie 600 chorych na szpiczaka plazmocytozowego, leczonych chemioterapią konwencjonalną i pozostających w obserwacji, przez co najmniej 10 lat. Skoncentrowaliśmy się przede wszystkim na ocenie częstości występowania przeżyć wieloletnich oraz na wyodrębnieniu potencjalnych czynników korzystnych rokowniczo, czyli wspólnych wykładników klinicznych i laboratoryjnych występujących u chorych na szpiczaka, którzy osiągają długotrwałe przeżycia.

Materiał i metody

Badaniem objęto 600 chorych na szpiczaka plazmocytozowego, u których rozpoznanie zostało postawione przed rokiem 2000 i którzy leczeni byli w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w latach 1962-2009. Do badania włączono wszystkich chorych, którzy spełnili podstawowe kryterium, tj. przeżyli ponad siedem lat od momentu postawienia rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Kryteria rozpoznania szpiczaka obejmowały: obecność co najmniej 10% nieprawidłowych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i/lub histopatologiczne potwierdzenie pozaszpikowego umiejscowienia szpiczaka; obecność białka monoklonalnego we krwi i/lub w moczu lub w plazmocytach za pomocą technik elektroforezy, immunoelektroforezy, immunofiksacji lub immunofluorescencji, jak również, w większości przypadków, obecność zmian osteolitycznych.

Okres choroby określano zgodnie z klasyfikacją Durie-Salmona [19] oraz, również w większości przypadków, zgodnie z Międzynarodowym Systemem Stopniowania dla Szpiczaka Mnożnego [20]. Ocena beta-2-mikroglobuliny była możliwa, ponieważ dysponujemy bankiem surowic, w którym od 1968 r. gromadzimy próbki pozyskane od chorych na szpiczaka.

Stężenie beta-2-mikroglobuliny w surowicy oznaczano za pomocą analizatora ARRAY 360 firmy Beckman. Badania cytogenetyczne wykonywano stosując metodę prążkową GTG.

Przyjęto następujące kryteria dla „dobrej odpowiedzi” (częściowej odpowiedzi) na leczenie: zmniejszenie odsetka plazmacytów w szpiku o 50%, zmniejszenie stężenia komponentu M w surowicy i/lub moczu o 50% i brak progresji osteolizy. Termin „odpowiedź całkowita” definiowano jako całkowite zniknięcie białka monoklonalnego z krwi i moczu, obecność mniej niż 5% plazmacytów w szpiku kostnym, poprawa w zakresie wszystkich zmian poza zmianami osteolitycznymi oraz utrzymywanie się wyżej wymienionych parametrów klinicznych przez ponad cztery tygodnie. „Odpowiedź prawie całkowita” definiowano jako zniknięcie białka monoklonalnego z krwi i moczu, stwierdzone w badaniu elektroforetycznym, ale przy wyniku dodatnim immunofiksacji. Choroba określana była jako stabilna, jeśli stężenie komponentu M nie zmniejszyło się o 25%, ale również nie ulegało zwiększeniu przez okres trzech miesięcy i nie obserwowano innych cech progresji.

Wyniki

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi skuteczności prospektywnych randomizowanych badań porównawczych, prowadzonych na grupie 322 chorych, wykazano, że od momentu wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego mediana przeżycia dla chorych leczonych melfalanem wyniosła 42 miesiące, a dla chorych leczonych według programu VMBCP (winkrystyna, melfalan, BCNU, cyklofosfamid, prednizon) – 33 miesiące [12]; stosowanie leczenia sekwencyjnego początkowo melfalanem, potem, w razie jego nieskuteczności, według

programu VMBCP, a następnie VABCP (winkrystyna, dokсорubicyna, BCNU, cyklofosfamid, prednizon) zapewniała medianę przeżycia 47 miesięcy [11]. Porównanie skuteczności naprzemiennego leczenia według programów VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon) oraz VBAP (winkrystyna, BCNU, dokсорubicyna, prednizon) oraz leczenie według programu VMBCP w przypadku 141 chorych ze złym rokowaniem (stadium III choroby, niewydolność nerek) wykazało, że mediana przeżycia w przypadku naprzemiennego schematu VMCP/VBAP wynosi 19 miesięcy, podczas gdy w przypadku VMBCP jest podobna do obserwowanej poprzednio i wynosi 33 miesiące [13, 14].

Spośród 600 chorych leczonych z powodu szpiczaka plazmacytowego, 88 chorych (14,7%) przeżyło ponad siedem lat od momentu wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, a spośród nich 45 chorych (7,5%) osiągnęło przeżycie całkowite powyżej 10 lat, 11 chorych (1,8%) powyżej 15 lat i 7 chorych (1,1%) powyżej 20 lat. Więcej dokładnych danych dotyczących wieloletnich przeżyć chorych na szpiczaka zawarto w Tabelach I-V.

Porównanie wyników badań wykonywanych w momencie rozpoznania szpiczaka u chorych osiągniętych wieloletnie przeżycia przedstawiono w Tabeli I. W porównaniu z ogólną populacją chorych na szpiczaka plazmacytowego osoby, które osiągnęły wieloletnie przeżycia, były młodsze i miały w momencie postawienia rozpoznania prawidłowe stężenie kreatyniny, wapnia i $\beta 2$ M w surowicy. U 60 chorych (68%) kliniczny sto-

Tab. I. Wyniki badań w chwili rozpoznania szpiczaka plazmacytowego u chorych z długim czasem przeżycia

Parametr	Chorzy z przeżyciem			
	>7 lat n=88	>10 lat n=45	>15 lat n=11	>20 lat n=7
Mężczyźni (liczba chorych)	43	19	4	2
Kobiety (liczba chorych)	45	26	7	5
Wiek, mediana (lata)	55	52	52	43
Kreatynina w surowicy > 2 mg/dl (liczba chorych)	2 (2,3%)	1	0	0
Wapń w surowicy > 2,75 mmol/l (liczba chorych)	0	0	0	0
Izotyp białka monoklonalnego (liczba chorych)				
IgG	53 (60%)	27 (60%)	8 (72%)	4 (57%)
IgA	20	9	1	1
IgM	3	2	0	0
Choroba łańcucha lekkiego	6	2	1	1
Szpiczak niewydzielający	6	5	1	1
Okres choroby wg Durie i Salmona (liczba chorych)				
I	32 (36%)	24 (53%)	7 (63%)	5 (71%)
II	28 (32%)	11 (24%)	2 (18%)	0
III	28	10	2	2
$\beta 2$ M w surowicy > 3,0 mg/l (liczba chorych)	4	1	0	0
Obecna osteoliza (liczba chorych)	51 (58%)	22 (50%)	3 (27%)	2 (29%)
Odsetek plazmacytów w szpiku (mediana)	20%	20%	14%	14%

Tab. II. Metody leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego z różnie długim czasem przeżycia

Metoda leczenia	Liczba chorych z przeżyciem (%)			
	>7 lat	>10 lat	>15 lat	>20 lat
Melfalan	18 (20)	10 (20)	2 (18)	2 (28,6)
Melfalan a następnie polichemioterapia	30 (35)	13 (30)	5 (46)	2 (28,6)
Polichemioterapia VMBCP/VABCP VMCP/VBAP	16 (18)	6 (14)	1 (9)	1 (14,2)
Chemioterapia i napromienianie ⁶⁰ Co, Rtx	15 (17)	10 (22)	3 (27)	2 (28,6)
Chemioterapia i talidomid, bortezomib	9 (10)	6 (14)		
Razem	88 (100)	45 (100)	11 (100)	7 (100,0)

Objaśnienia skrótów: V – winkrystyna, M – melfalan, B – BCNU, C – cyklofosfamid, P – prednizon, A – adriblastyna

pień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania zaklasyfikowano jako I lub II, a u wszystkich 55 ocenianych chorych jako stopień I według ISS. W przypadku 53 chorych (60%) stwierdzono obecność białka monoklonalnego IgG. W przypadku 51 spośród 55 badanych chorych stężenie $\beta 2$ M w surowicy nie przekroczyło 3,0 mg/l, a u 5 badanych chorych nie stwierdzono anomalii cytogenetycznych.

Metody leczenia oraz odpowiedź na zastosowane leczenie przedstawiono w Tabelach II i III. 18 chorych (20%) otrzymywało tylko melfalan, 30 (35%) – melfalan, a następnie winkrystynę, cyklofosfamid, BCNU, adriblastynę i prednizon (lub deksametazon) zgodnie ze schematami VMBCP, VABCP, VMCP/VBAP. Od momentu postawienia rozpoznania 16 chorych (18%) otrzymało wielolekową chemioterapię, a 15 (17%) poza chemioterapią zostało napromienionych promieniami X lub ⁶⁰Co. 9 chorych (10%) otrzymało konwencjonalną chemioterapię, a następnie talidomid lub bortezomib. W przypadku 66% chorych obserwowano częściową odpowiedź na leczenie. Mediana przeżycia do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie wynosiła 10 miesięcy (zakres: 2-89 miesięcy). Czas trwania odpowiedzi na leczenie wahał się od 6 do 120 miesięcy, osiągając medianę 40 miesięcy. Czas trwania stabilizacji procesu proliferacyjnego wahał

się od 6 do 240 miesięcy, osiągając średnią 52 miesiące (Tab. III).

W przypadku niektórych chorych osiągających wieloletnie przeżycia chemioterapia konwencjonalna podawana była przez wiele lat; dawki stosowanych leków i przerwy w leczeniu dostosowywane były do stopnia wydolności szpiku kostnego (tj. wartości leukocytozy i liczby płytek krwi). W przypadku 34% chorych w trakcie długotrwałego leczenia osiągnięto wyłącznie stabilizację procesu nowotworowego, utrzymując stężenie białka monoklonalnego w surowicy na poziomie 3,0 g/dl.

W przypadku 5 chorych pierwotnie leczonych z zastosowaniem chemioterapii konwencjonalnej, z uzyskaniem jedynie stabilizacji procesu proliferacyjnego, zastosowanie w fazie progresji choroby bortezomibu i talidomidu doprowadziło do odpowiedzi na leczenie pod postacią prawie całkowitej remisji trwającej przez wiele miesięcy.

Najdłuższe, bo aż 33-letnie przeżycie osiągnęła 40-letnia kobieta, lekarka, u której szpiczaka plazmocytozowego rozpoznano w 1975 r. W momencie rozpoznania stwierdzano u niej nacieczenie szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne w stopniu sięgającym 24% wszystkich komórek jądrzastych, obecność białka monoklonalnego IgAk w surowicy o stężeniu 2,8 g/dl oraz brak

Tab. III. Metody leczenia i odpowiedź na leczenie u chorych na szpiczaka plazmocytozowego z długim czasem przeżycia

Metoda leczenia	Liczba chorych (%)	Liczba chorych z „dobrą odpowiedzią”	Liczba chorych z stabilizacją choroby	Czas leczenia do osiągnięcia <i>plateau</i> (miesiące, zakres)	Czas trwania <i>plateau</i> (miesiące, zakres)	Najdłuższe przeżycie (miesiące)
Melfalan	18 (20)	8	10	3-89	22-240	396
Melfalan, a następnie polichemioterapia	30 (35)	12	18	5-82	6-104	236
Polichemioterapia VMBCP/VABCP, VMCP/VBAP	16 (18)	15	1	5-28	14-96	265
Chemioterapia i ⁶⁰ Co, Rtx	15 (17)	8	7	2-8	7-58	264
Chemioterapia i talidomid, bortezomib	9 (10)	8	1	2-5	6-60	>155
Razem	88 (100%)	51 (66%)	37 (34%)	Mediana 10		

Objaśnienia skrótów: V – winkrystyna; M – melfalan; B – BCNU; C – cyklofosfamid, P – prednizon, A – adriblastyna

zmian osteolitycznych (stopień I choroby wg klasyfikacji D.S i ISS). Rozpoznanie potwierdzono w renomowanym ośrodku paryskim, prowadzonym przez prof. Seligmana. Chora otrzymała trzy kursy leczenia melfalanem, a następnie pozostawała bez leczenia aż do 2004 r., pracując aktywnie w zawodzie. Stężenie białka M w surowicy utrzymywało się na poziomie 2,0-3,0 g/dl. Od 2000 r. stężenia białka M przekraczały 3 g/dl. Cechy progresji zaobserwowano w grudniu 2004 r.; w tym czasie odsetek komórek plazmatycznych w szpiku sięgnął 57%, stężenie białka M IgAk w surowicy osiągnęło 3,6 g/dl i pojawiły się ogniska osteolityczne. W latach 2005-2008 chora otrzymywała leczenie melfalanem i prednizonem; nie wyraziła zgody na inne metody leczenia. Pacjentka zmarła we wrześniu 2008 r., wśród objawów progresji szpiczaka plazmocytozowego.

W przypadku 9 chorych rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego poprzedzone było wystąpieniem białka monoklonalnego w surowicy. Przedział czasowy od momentu stwierdzenia białka monoklonalnego w surowicy do momentu postawienia rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego wahał się od 6 miesięcy do 7 lat. U 2 chorych pierwotnie stwierdzono obecność białka monoklonalnego w moczu; u chorych tych szpiczaka plazmocytozowego rozpoznano odpowiednio po upływie 12 i 18 miesięcy.

W przypadku nadal żyjącej chorej, która obecnie osiągnęła 25-letnie przeżycie, licząc od momentu wdrożenia leczenia przeciwnowotworowego, rozpoznanie szpi-

czaka plazmocytozowego poprzedzone było utrzymującą się przez 7 lat gammapatią monoklonalną. Rozpoznanie gammapatii monoklonalnej IgGκ postawiono w 1978 r., kiedy pacjentka miała 46 lat, a rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego postawiono w 1985 r. W momencie rozpoznania szpiczaka komórki plazmatyczne stanowiły 36% wszystkich komórek jądrzastych szpiku, białko M IgGκ osiągnęło w surowicy stężenie 2,49 g/dl i nie obserwowano osteolizy. Pacjentka przez pierwsze 10 lat otrzymywała prawie regularnie melfalan; następnie podawano jej kursy melfalanu tylko okazjonalnie. Dodatkowo, ze względu na patologiczne złamania kręgow, przeprowadzono również napromienianie kręgosłupa. Obecnie chora nie otrzymuje leczenia przeciwnowotworowego. Stężenie białka M waha się w zakresie 2,0-3,0 g/dl, a odsetek komórek plazmatycznych w szpiku nie przekracza 10-15%.

Wyniki leczenia i przeżycia 12 chorych z pierwotnie izolowanym szpiczakiem przedstawiono w Tabeli IV. W przypadku chorych oznaczonych numerami 11 i 12 nie zaobserwowano uogólnienia procesu proliferacyjnego komórek plazmatycznych. W przypadku oznaczonym numerem 11 pierwotna lokalizacja szpiczaka dotyczyła palucha. Nowotwór został rozpoznany w 1983 r., a zmienił chorobowo paluch amputowano. Piętnaście lat później, w 1998 r., rozpoznano szpiczaka w obrębie pięty tej samej stopy. Guz usunięto chirurgicznie, a lożę napromieniono ⁶⁰Co. Pacjentka ta pozostawała bez leczenia systemowego. W przypadku nr 12 rozpoznano szpiczaka nosogardła. Pacjent, po napromienianiu ⁶⁰Co, pozosta-

Tab. IV. Leczenie i przeżycia poszczególnych chorych z początkowo odosobnioną postacią szpiczaka plazmocytozowego

Przypadek	Płeć	Wiek/lata	Lokalizacja „odosobnionego guza szpiczakowego”	Początkowe leczenie guza odosobnionego	Czas od wystąpienia guza odosobnionego do uogólnienia nowotworu i rozpoczęcia leczenia układowego (miesiące)	Leczenie układowe	Całkowite przeżycie (miesiące)
1.	F	41	C VII, Th IV Ucisk rdzenia kręgowego przez guz, porażenie kończyn	chirurgiczne, Rtx	156	M, VBCP, Rtx	264
2.	F	43	L-II	chirurgiczne	60	VAD, VMCP, VBAP, Bort, Tal	>180
3.	F	45	Th VI	chirurgiczne, Rtx	12	M, VMBCP	>123
4.	F	37	Th V-Th VIII	chirurgiczne, Rtx	24	VMBCP	>96
5.	M	50	żebra V-VII	chirurgiczne, Rtx	24	VMCP, VBAP	180
6.	M	40	kość biodrowa	Rtx	48	MP, VMCP	>276
7.	M	52	kość ramienna	bez leczenia	111	VMBCP, VABCP, ⁶⁰ Co	192
8.	M	41	C II – C IV (osteoliza)	bez leczenia	36	VAD, VMCP, VBAP, Bort, Tal	143
9.	F	59	nosogardziel	chirurgiczne, ⁶⁰ Co		VMBCP	132
10.	M	64	żołądek	chirurgiczne	108	M	194
11.	F	30	paluch	chirurgiczne	180 pięta plasmocytoma	chirurgiczne ⁶⁰ Co	>198
12.	M	50	nosogardziel	⁶⁰ Co	bez objawów nowotworu	0	>300

Objaśnienia skrótów: kręgi C – szyjny, Th – piersiowy, L – lędźwiowy, M – melfalan, V – winkrystyna, B-BCNU, A – adriablastyna, doksorubicyna, D – deksametazon, C – cyklofosfamid, P – prednizon, Rtx, ⁶⁰Co – napromienianie, Bort – bortezumib, Tal – talidomid

Tab. V. Bezpośrednie przyczyny zgonu 61 chorych na szpiczaka plazmocytoowego z długim czasem przeżycia

Przyczyna zgonu	Liczba chorych
1. Progresa rozrostu plazmocytoowego	35
2. Niewydolność nerek	3
3. Infekcja	5
4. Marskość wątroby i krwawienie z przewodu pokarmowego	1
5. Niewydolność krążenia	2
6. Zawał serca	1
7. Zakrzepica	1
8. Mózgowy incydent naczyniowy	1
9. Wypadek samochodowy	1
10. Wtórne nowotwory:	
– ostra białaczka szpikowa	6
– rak oskrzeli	2
– rak okrężnicy	2
– rak nosogardzieli	1
Razem	61

je wolny od objawów choroby od 25 lat. Wspomnianych dwóch chorych nie uwzględniono w analizowanej przez nas grupie 88 chorych z cechami uogólnienia szpiczaka i wieloletnim przeżyciem.

Spośród 88 chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy osiągnęli przeżycia dłuższe niż 7 lat, 12 osób żyje i jest leczonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii, 7 chorych pozostaje bez leczenia, a losy jednego chorego nie są znane.

Przyczyny zgonu chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy osiągnęli przeżycia powyżej 7 lat od momentu rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, przedstawiono w Tabeli V. W 6 przypadkach przyczyną zgonu była ostra białaczka szpikowa, a w 5 przypadkach nowotwory lite. W przypadku 2 chorych z białaczką szpikową w badaniu autopsyjnym nie znaleziono nacieków z komórek plazmatycznych; potwierdza to wyleczenie szpiczaka plazmocytoowego.

Dyskusja

Jak wykazano w niniejszej pracy, podgrupa chorych na szpiczaka plazmocytoowego, która osiąga długotrwałe przeżycia, charakteryzuje się wiekiem poniżej 55 lat w momencie postawienia rozpoznania, małą masą guza, prawidłowym stężeniem wapnia i kreatyniny w surowicy oraz prawidłowym stężeniem $\beta 2 M$ w surowicy, izotypem IgG białka monoklonalnego i brakiem anomalii cytogenetycznych. U chorych objętych analizą w 50% przypadków stwierdzano destrukcję kości i/lub zmiany lityczne (Tab. I). Można zatem wnosić, że, jak już publikowano wcześniej [21-26], obecne zmiany kostne w początkowym okresie choroby nie stanowią złego czynnika prognostycz-

nego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, osiągających doskonałe wyniki leczenia. Potwierdza to przypadek opisany przez van Hoveena, w którym wyleczenie szpiczaka plazmocytoowego, dzięki zastosowaniu chemioterapii M-2 (melfalan, BCNU, cyklofosfamid, prednizon i winkrystyna), potwierdzono w toku badania pośmiertnego po 14 latach i w którym już w momencie rozpoznania obserwowano destrukcję kości, utrzymującą się jednak bez progresji radiologicznej w czasie dalszej obserwacji. Chemioterapia pierwszego rzutu (melfalan sam lub w kombinacji z innymi lekami) i stopień odpowiedzi na leczenie nie stanowiły czynników prognostycznych dla długotrwałego przeżycia. U 1/3 chorych obserwowano stabilną chorobę (Tabela III).

Całkowitą remisję udało się uzyskać jedynie w pojedynczych przypadkach; w przypadku dwóch chorych omówionych powyżej, u których obserwowano ostrą białaczkę szpikową w fazie terminalnej, nie stwierdzono cech szpiczaka plazmocytoowego w badaniu pośmiertnym, co potwierdza wyleczenie szpiczaka [27, 28]. Jednak warto zaznaczyć, że w jednym przypadku, pomimo nie uzyskania remisji, obserwowano stabilny przebieg choroby bez leczenia przez 23 lata. Kyle opisuje wieloletnie przeżycie bez cech choroby po leczeniu konwencjonalną chemioterapią w 1 przypadku na 870 chorych (0,11%) [3]. Buckman i in. [2] podaje trwanie choroby w fazie stabilizacji bez leczenia przez ponad 7 lat w 2 przypadkach na 258 leczonych (0,78%). Kilka opisywanych uprzednio przypadków chorych na szpiczaka plazmocytoowego, leczonych konwencjonalną chemioterapią, z długoletnim przeżyciem pozostawało w całkowitej remisji ponad 10 lat i w ich przypadku można mówić o „wyleczeniu” lub „stanie bardzo bliskim wyleczenia” [22-26, 29, 30].

Warto też zauważyć, że w przypadku 5 naszych chorych, leczonych pierwotnie chemioterapią konwencjonalną, u których udało się uzyskać stabilizację choroby, podanie bortezomibu i talidomidu w fazie progresji wiązało się z niemal całkowitą odpowiedzią na leczenie [18, 31, 32].

W naszych badaniach prawdziwa częstość długotrwałych przeżyć chorych na szpiczaka plazmocytoowego, leczonych konwencjonalną chemioterapią, u których rozpoznanie pierwotne zostało postawione przed 2000 r. osiągnęła 14,7%, podczas gdy odsetek przeżyć powyżej 10 lat sięga 7,5%.

Wdrożenie chemioterapii wysokimi dawkami w nowo rozpoznawanych przypadkach szpiczaka przyczyniło się do wydłużenia przeżycia w całej populacji chorych w wieku poniżej 60 lat [33]. Jednakże w niektórych badaniach nie udało się wykazać przewagi tej metody w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią, w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego [34, 35].

Grupa z Arkansas przeprowadziła analizę wyników, stosując model regresji logistycznej, w grupie 515 kolejnych chorych ze szpiczakiem, plazmocytoowym, którzy mieli być poddani autotransplantacji tandemowej na bazie melfalanu i u których prowadzono 5-letnią obserwację. 1/4 chorych przeżyła ponad 5 lat bez objawów choroby i bez dalszych nawrotów w okresie

do 7 lat (46 chorych w *plateau*) [36]. Grupa francuska (badanie IFM-94; n = 400) obserwowała 7-letnie przeżycia u 42% chorych po autologicznych tandemowych przeszczepach komórek macierzystych, w stosunku do 21% w przypadku przeszczepów pojedynczych, przy czym mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat [37]. W badaniu brytyjskim obejmującym grupę 167 chorych na szpiczaka, którzy mieli otrzymywać wysokodawkową chemioterapię z autoprzeszczepem, z minimalnym okresem obserwacji 10 lat, 10-letnie przeżycia obserwowano u 23% chorych [38]. Moreau i in. [39] opublikowali podobne wyniki. Spośród 127 chorych leczonych chemioterapią w wysokich dawkach 4 żyło po upływie, odpowiednio, 79, 90, 132 i 153 miesięcy po przeszczepie. Dla 10-letnich przeżyć najistotniejszymi zmiennymi, stanowiącymi predyktory lepszych wyników leczenia, były: $\beta_2 M < 3,0 \text{ mg/l}$ oraz wiek chorego < 55 lat.

W ciągu ostatniej dekady w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, obejmujące autologiczne przeszczepy komórek macierzystych, talidomid, lenalidomid i bortezomib, co spowodowało wzrost oczekiwań poprawy przeżycia młodszych wiekiem chorych [40-43]. Kumar i in. [40] poddali analizie wyniki leczenia, uzyskane w dwóch grupach chorych prowadzonych w jednym ośrodku – Mayo Clinic w Stanach Zjednoczonych – w celu oceny krzywych przeżycia w czasie. W jednej grupie obserwacje prowadzono od momentu postawienia rozpoznania, natomiast w drugiej – od momentu zaobserwowania nawrotu. Spośród 387 chorych, u których wystąpił nawrót po przeszczepie komórek macierzystych, obserwowano ewidentne wydłużenie przeżycia całkowitego od momentu wznowy, przy czym pacjenci, rozwijający wznowę po 2000 r., osiągnęli medianę przeżycia całkowitego na poziomie 23,9 miesiąca, w porównaniu z medianą 11,8 miesiąca ($p < 0,001$), osiąganą przez chorych, którzy rozwinęli wznowę we wcześniejszym okresie. Opisywana poprawa nie była związana z jakimikolwiek innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi. U pacjentów leczonych jednym lub kilkoma nowymi lekami (talidomid, lenalidomid, bortezomib) obserwowano dłuższe przeżycia od momentu wznowy (30,9 miesiąca w stosunku do 14,8 miesiąca; $p < 0,001$). W większej grupie 2981 chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozowym pacjenci zdiagnozowani w ciągu ostatniej dekady osiągnęli wyraźnie dłuższe przeżycia całkowite (44,8 miesiąca w stosunku do 29,9 miesiąca; $p < 0,001$). W badaniu, prowadzonym na populacji szwedzkiej [41], porównano liczbę przeżyć rocznych, 5-letnich i 10-letnich w okresie od 1973 r. do 2003 r. i obserwowano ciągłą poprawę. Podobnie, jak w badaniu Kumara i wsp. [40], najwyższy stopień poprawy obserwowano w ciągu ostatnich analizowanych lat – tj. w okresie od 1994 r. do 2003 r. Maksymalną korzyść z zastosowania nowych metod terapii obserwowano u chorych młodszych, zwłaszcza tych, którzy w momencie postawienia rozpoznania mieli mniej niż 60 lat.

Badania populacyjne, prowadzone przez Jaweda i in. [42], z zastosowaniem programu Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) w oparciu

o bazę danych Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych (United States National Cancer Institute) również wykazały poprawę w zakresie przeżycia chorych na szpiczaka plazmocytozowego w ciągu ostatniej dekady. W badaniu obejmującym 40538 chorych na szpiczaka, których dane zawarte były w SEER na przestrzeni lat 1973-2003, mediana przeżycia wyniosła 24 miesiące. Dłuższe przeżycia obserwowano u kobiet i u młodszych chorych. W toku dekady odpowiadającej wczesnym metodom leczenia (1973-1985) obserwowano krótsze przeżycia całkowite i krótsze przeżycia przyczynowo specyficzne niż w ostatnim badanym okresie, tj. w latach 1996-2003.

Brenner i wsp. [43] ocenili trendy 5-letniego i 10-letniego przeżycia relatywnego w specyficznych wiekowych grupach chorych na szpiczaka plazmocytozowego, leczonych w Stanach Zjednoczonych w latach od 1990-1992 do 2002-2004, opierając się na danych pochodzących z bazy danych z lat 1973-2004 Programu SEER [44]. Zastosowano metody analizy periodycznej w celu wykazania najnowszych osiągnięć. W całej grupie chorych względne przeżycia 5-letnie wzrosły z 28,8% do 34,7% ($p < 0,001$), a 10-letnie przeżycia względne wzrosły z 11,1% do 17,4% ($p < 0,001$) pomiędzy latami 1990-1992 i 2002-2004. Bardzo znaczną poprawę obserwowano w grupie wiekowej poniżej 50 lat, poprawę średniego stopnia w grupie wiekowej 60-69 lat; w grupie starszych chorych praktycznie nie obserwowano poprawy [43].

Tak jak to jest przyjęte w przypadku oceny przeżycia chorych na nowotwory w badaniach populacyjnych, liczone raczej przeżycia względne, a nie absolutne. Przeżycie względne oddaje przeżycie chorych na nowotwór w stosunku do przeżycia osiąganego średnio w populacji. Wyraża się je jako odsetek absolutnych przeżyć chorych na nowotwory, podzielony przez spodziewany czas przeżycia grupy osób, odpowiadającej grupie chorych pod względem wieku, płci i rasy w całej populacji [43].

Opierając się na danych z bazy programu SEER z lat 1975-2005 [45] Brenner i wsp. zastosowali nowoczesną metodę projekcji, opartej na modelu, celem wyznaczenia spodziewanych 5-letnich i 10-letnich przeżyć relatywnych u chorych na szpiczaka plazmocytozowego w populacji Stanów Zjednoczonych, u których rozpoznanie postawione było w latach 2006-2010. Pacjenci, u których szpiczak plazmocytozowy został rozpoznany w latach 2006-2010, zwłaszcza ci, w przypadku których rozpoznanie postawiono w młodszym wieku, mają perspektywę osiągnięcia znacznie dłuższego przeżycia, niż sugerowano na podstawie uprzednio dostępnych danych statystycznych.

Interpretacja wyników badań, opartych na analizach populacyjnych z zastosowaniem różnych technik statystycznych, umożliwiających ocenę przeżycia i porównywanie uzyskanych tą drogą wyników z wynikami badań klinicznych, musi być przeprowadzane z wielką ostrożnością, ponieważ poddaje się analizie różne grupy podmiotów. Trzeba również mieć na uwadze, że średni wiek, w którym stawia się rozpoznanie szpiczaka plazmocytozowego, wynosi 65 lat.

Wnioski

Prawdziwa częstość długotrwałych przeżyć wśród chorych na szpiczaka plazmocytozy, w których rozpoznanie choroby postawiono przed 2000 r. i którzy byli leczeni za pomocą konwencjonalnej chemioterapii, wynosi: 14,7% dla przeżyć powyżej 7 lat; 7,5% dla przeżyć powyżej 10 lat, 1,8% dla przeżyć powyżej 15 lat i 1,1% dla przeżyć powyżej 20 lat. U 1/3 chorych osiąga się długotrwałe przeżycia, pomimo uzyskania leczeniem konwencjonalnym jedynie stadium stabilizacji choroby. Niezbędnym warunkiem uzyskania długotrwałych przeżyć było stosowanie leczenia przeciwnowotworowego na przestrzeni wielu lat.

Badania populacyjne, przeprowadzane z zastosowaniem analizy periodycznej oraz nowej metody projekcji w oparciu o model – nowej techniki analizy przeżycia, sugerują, że zastosowanie nowych metod terapeutycznych spowodowało w ostatnich latach zwiększenie spodziewanych czasów przeżycia w grupie chorych na szpiczaka plazmocytozy w młodszym wieku.

Prof. dr hab. med. Maria Kraj
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa
e-mail: mkraj@ihit.waw.pl

Piśmiennictwo

- Myeloma Trialist's Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
- Buckman R, Cuzick J, Galton DAG. Long-term survival in myelomatosis. A report to the MRC working party on leukaemia in adults. *Br J Haematol* 1982; 52: 589-99.
- Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1983; 308: 314-6.
- Alexanian R. Ten-year survival in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2073-4.
- Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T i wsp. Japan Myeloma Study Group. Ten-year survival and prognostic factors in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; 87: 832-4.
- Oken M, Harrington D, Abramson N i wsp. Comparison of melphalan, and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Results of Eastern Cooperative Oncology Group study E2479. *Cancer* 1997; 79: 1561-7.
- Ben Abid H, Meddeb B, Ben Abdallah M i wsp. Long-term survival and prognostic factors in multiple myeloma treated with conventional chemotherapy. Report of 109 cases. *Tunis Med* 2000; 78: 705-12.
- Finnish Leukaemia Group (Oivanen i wsp. Appendix). Long-term survival in multiple myeloma: a Finnish Leukaemia Group study. *Br J Haematol* 1999; 105: 942-7.
- Śnigurowicz J, Rostkowska J, Kraj M i wsp. Analiza wyników leczenia szpiczaka plazmocytozy. *Acta Haemat Pol* 1979; 10: 227-35.
- Śnigurowicz J, Kraj M, Rostkowska J i wsp. Effectiveness of two-stage treatment of multiple myeloma with melphalan and with melphalan in combination with cyclophosphamide, carmustine, vincristine and prednisone. *Arch Immunol Therap Exp* 1981; 29: 145-53.
- Kraj M, Maj S, Rostkowska J i wsp. Monochemioterapia i polichemioterapia szpiczaka plazmocytozy. *Nowotwory* 1984; 34: 65-75.
- Kraj M, Dmoszyńska A, Maj S i wsp. Chemioterapia i leczenie immunomodulujące u chorych na szpiczaka plazmocytozy. *Acta Haemat Pol* 1991; 22: 4-20.
- Kraj M, Maj S, Poglód R i wsp. Ocena skuteczności naprzemiennego leczenia według programu VMCP i VBAP w porównaniu do VMBCP u chorych na szpiczaka plazmocytozy. *Acta Haemat Pol* 1995; 26 supl.1: 126.
- Kraj M, Maj S, Poglód R i wsp. Ocena skuteczności naprzemiennego leczenia według programu VMCP i VBAP w porównaniu do VMBCP u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Streszczenia XII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Chemioterapii PTO, Warszawa, 6-7 września 1996 r. str. 39.
- Kraj M, Wroński D, Słomkowski M i wsp. Ewolucja odosobnionej postaci kostnej szpiczaka plazmocytozy w postaci uogólnionej. *Nowotwory* 1981; 31: 141-5.
- Kraj M, Rostkowska J, Sokołowska U i wsp. Charakterystyka kliniczno-laboratoryjna 18 chorych na szpiczaka plazmocytozy cechujących się wieloletnim przeżyciem. *Nowotwory* 1991; 41: 56-63.
- Kraj M, Rostkowska J, Sokołowska U i wsp. Analiza kliniczna i laboratoryjna przypadków szpiczaka plazmocytozy z czasem przeżycia powyżej 5 lat od rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego. *Acta Haemat Pol* 1991; 22: 42-7.
- Kraj M, Poglód R, Szpila T i wsp. Trzykrotna remisja uzyskiwana leczeniem bortezomibem u chorej z dziesięcioletnim przebiegiem szpiczaka plazmocytozy. Three remissions after bortezomib therapy in a multiple myeloma patient with a ten year survival. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 198-202.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM i wsp. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
- Śnigurowicz J, Rostkowska J, Słomkowski M i wsp. Dwunastoletni okres leczenia melfalanem przypadku siatkowiaka plazmocytozy Igu-lambda i wynikające stąd sugestie terapeutyczne. *Pol Arch Med Wewn* 1975; 54: 369-77.
- Abe R, Ishibashi T, Shichishima T i wsp. Ten-year survivor with multiple myeloma in first complete remission following treatment with conventional chemotherapy. *Acta Haematol* 2001; 105: 241-3.
- van Hoesen KH, Reed LJ, Factor SM: Autopsy-documented cure of multiple myeloma 14 years after M2 chemotherapy. *Cancer* 1990; 66: 1472-4.
- Dutcher JP, Wiernik PH. Long-term survival of a patient with multiple myeloma – a cure? A case report. *Cancer* 1984; 53: 2069-72.
- Kyle RA: IgD multiple myeloma: A cure at 21 years. *Am J Hematol* 1988; 29: 41-3.
- Suehira LA, Lawrence HJ. Seventeen-year survival in multiple myeloma. *Am J Hematol* 1989; 30:192-3.
- Maj S, Mendek E, Śnigurowicz J i wsp. Acute myeloblastic leukaemia in patients with multiple myeloma. *Materia Med Pol* 1982; 48: 21-8.
- Kraj M, Poglód R, Maj S. Białaczka i inne nowotwory u chorych na szpiczaka plazmocytozy. *Nowotwory* 1985; 35: 64-73.
- Berrebi A, Estrov Z. Twenty years follow-up in a patient with multiple myeloma. *Acta Haematol* 1981; 66: 269-70.
- Pankovich AM, Griem ML. Plasma cell myeloma, a thirty year follow-up. *Radiology* 1972; 104: 521-2.
- Warzocha K, Kraj M, Poglód R i wsp. Bortezomib in multiple myeloma: treatment and retreatment. A single center experience. *Acta Pol Pharm* 2008; 65: 753-6.
- Warzocha K, Kraj M, Poglód R i wsp. Efficacy and safety of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Acta Pol Pharm* 2008; 65: 771-4.
- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E i wsp. for the Nordic Myeloma Study Group. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population – based study. *Blood* 2000; 95: 7-11.
- Bladé J, Rosinol L, Sureda A i wsp. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-9.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC i wsp. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24: 929-36.
- Tricot G, Spencer T, Sawyer J i wsp. Predicting long-term (≥ 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants. *Br J Haematol* 2002; 116: 211-7.

37. Attal M, Harousseau JL, Facon T i wsp. Single versus double autologous stem – cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-502.
38. Powles R, Sirohi B, Singhal S i wsp. 10-year survival in myeloma: have the results improved in the last decade? *Blood* 2003; 102 Abstract # 2553.
39. Moreau P, Misbahi R, Milpied N i wsp. Long-term results (12 years) of high-dose therapy in 127 patients with de novo multiple myeloma. *Leukemia* 2002; 16: 1838-43.
40. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A i wsp. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111: 2516-20.
41. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW i wsp. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1993-9.
42. Jawed I, Lee CM, Tward JD i wsp. Survival outcomes for multiple myeloma over three decades: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 8019.
43. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6.
44. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Limited – Use Data (1973-2004), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program Cancer Statistics Branch, released April 2007, based on the November 2006 submission.
45. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Limited – Use Data (1973-2005), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2008, based on the November 2007 submission.
46. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica* 2009; 94: 270-5.

Otrzymano: 22 stycznia 2010 r.

Przyjęto do druku: 19 kwietnia 2010 r.