



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**Monitorizarea răspunsului terapeutic al pacienților cu
Mielom Multiplu în era noilor terapii**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BUMBEA HORIA

Student-doctorand:

MUȘAT (căsăt. DIACONESCU) DANIELA

2025

UMFCD: cod fiscal: 4192910, cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, banca:
TREZORERIE sect. 2

tel: +40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

Cuprins

PARTE GENERALĂ.....	1
Capitolul 1 Mielomul multiplu: generalități, diagnostic, clasificare și tratament.....	2
Capitolul 2 Managementul actual al mielomului multiplu.....	4
PARTE SPECIALĂ.....	5
Capitolul 3 Ipoteza de lucru și obiectivele principale.....	6
Capitolul 4 Metodologia generală a cercetării.....	7
Capitolul 5 Implementarea monitorizării MRD prin citometrie în flux a pacienților cu mielom multiplu post-autotransplant de celule stem hematopoietice.....	9
Capitolul 6 Analiza NLR și PLR la pacienții cu mielom multiplu din cadrul SUUB.. ..	14
Capitolul 7 Contribuții personale și Concluzii.....	18
Bibliografie.....	20
Listă publicații.....	23

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1 Mielomul multiplu – generalități, diagnostic, clasificare și tratament

1.1 Introducere

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie hematologică malignă caracterizată prin proliferarea necontrolată a plasmocitelor clonale la nivelul măduvei osoase. Această proliferare este însoțită de producția excesivă de imunoglobuline monoclonale, cunoscute sub denumirea de proteina M, și determină o serie de complicații severe, precum leziuni osoase litice, insuficiență renală, anemie și imunosupresie accentuată (1). Evoluția bolii parcurge mai multe etape patologice, începând cu o stare premalignă asimptomatică, denumită gamapatie monoclonală cu semnificație incertă (MGUS), care poate progresa către mielomul smoldering și, ulterior, către mielomul activ (2).

1.2 Fiziopatologia mielomului multiplu

Transformarea malignă a plasmocitelor implică o succesiune de modificări genetice și epigenetice. Printre cele mai frecvente se numără translocațiile recurente ale genei IgH (14q32), adesea asociate cu activarea unor oncogene precum CCND1, MAF sau FGFR3 (3). Aceste anomalii duc la o proliferare celulară necontrolată, agravată de mutații punctiforme în gene precum NRAS, KRAS, BRAF sau în gene supresoare tumorale precum TP53 (4). Supraviețuirea prelungită a celulelor maligne este susținută de inhibarea apoptozei, mediată de proteine anti-apoptotice precum BCL-2 și MCL-1 (10), dar și de activarea telomerazei, care permite replicarea nelimitată. Dereglările ciclului celular, prin supraexpresia ciclinelor D1, D2 și D3, contribuie de asemenea la progresia bolii (5).

Microambientul medular joacă un rol esențial în patogeneza mielomului multiplu. Acesta este alcătuit din celule stromale, osteoclaste, osteoblaste, celule endoteliale și o matrice extracelulară bogată în factori de creștere și citokine. Aceste componente susțin proliferarea și supraviețuirea celulelor mielomatoase. Interacțiunile dintre plasmocitele maligne și microambient stimulează secreția unor factori solubili precum IL-6, TNF-alfa, VEGF și RANKL. IL-6 este considerat principalul factor de creștere al celulelor mielomatoase, VEGF stimulează angiogeneza, iar RANKL activează osteoclastele, determinând resorbția osoasă și apariția leziunilor litice caracteristice MM (6–8). Dezechilibrul dintre RANKL și osteoprotegerină (OPG) agravează distrucția osoasă. Factorii imunosupresori precum TGF- β și IL-10 inhibă răspunsul imun antitumoral, favorizând astfel progresia bolii (1,3).

1.3 Abordarea diagnosticului în mielomul multiplu

Diagnosticul mielomului multiplu presupune integrarea datelor clinice, paraclinice, imagistice și histologice. Conform ghidurilor internaționale, diagnosticul este confirmat prin identificarea a cel puțin 10% plasmocite clonale în măduva osoasă, însoțite de semne de afectare a organelor țintă, cunoscute sub acronimul „CRAB” (hipercalcemie, afectare renală, anemie și leziuni osoase litice) sau de prezența biomarkerilor SLiM, care indică mielom activ ($\geq 60\%$ plasmocite clonale, raport anormal al lanțurilor ușoare libere κ/λ sau leziuni focale evidențiate prin IRM) (1,9). Investigațiile imagistice precum IRM, CT și PET-CT sunt esențiale pentru detectarea implicării osoase sau extramedulare (3).

1.4 Clasificarea mielomului multiplu

În funcție de severitate și de caracteristicile clinico-biologice, mielomul multiplu este clasificat în mai multe forme: MGUS, mielom smoldering, mielom activ, plasmocitom solitar osos, plasmocitom extramedular și mielom non-secretant (10,11). Această clasificare este completată de sistemele de stadializare ISS și R-ISS, care evaluează prognosticul în funcție de markeri biologici precum $\beta 2$ -microglobulina, albumina, LDH și prezența anomaliilor citogenetice (11). Anomalii genetice precum del(17p), t(4;14) sau t(14;16) sunt asociate cu prognostic nefavorabil și indică necesitatea unor terapii mai agresive (12).

1.5 Strategii terapeutice în mielomul multiplu

Managementul terapeutic al mielomului multiplu este adaptat în funcție de eligibilitatea pacientului pentru transplantul autolog de celule stem hematopoietice (ASCT). Pentru pacienții eligibili, tratamentul urmează o schemă secvențială standard: inducție cu regimuri precum VRd sau VCD, urmată de ASCT, consolidare și tratament de întreținere cu lenalidomidă (10,11). Pentru pacienții neeligibili, se folosesc combinații medicamentoase mai blânde, cu accent pe tolerabilitate și menținerea calității vieții. ASCT rămâne standardul terapeutic pentru pacienții tineri, oferind o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără progresie (10,13).

Deși terapiile celulare și anticorpii bispecfici sunt în plină dezvoltare, transplantul autolog rămâne în continuare singura intervenție capabilă să inducă un răspuns profund și precoce, în special la pacienții cu citogenetică standard (10).

CAPITOLUL 2: Managementul actual al mielomului multiplu

2.1 Evaluarea răspunsului la tratament

Monitorizarea eficienței tratamentului se realizează în principal prin evaluarea răspunsului biologic, definit de modificările nivelului proteinei M, infiltratul medular și markerii serici. Obiectivul tratamentului a evoluat de la obținerea unui răspuns parțial la inducerea unei remisiuni complete, iar mai recent, la atingerea negativității bolii minime reziduale (MRD). Tehnicile avansate de evaluare MRD, precum citometria în flux de înaltă rezoluție și secvențierea de nouă generație (NGS), oferă o sensibilitate crescută, fiind capabile să detecteze un eveniment malign la peste 100.000 de celule normale (14).

Pacienții care ating negativitatea MRD prezintă o supraviețuire semnificativ mai lungă decât cei la care boala rămâne detectabilă (15). De asemenea, acest marker influențează deciziile terapeutice, permițând întreruperea tratamentului în anumite cazuri sau indicând necesitatea unor abordări mai intensive (16).

Provocările actuale în gestionarea MM includ dificultatea obținerii unui răspuns profund la pacienții cu citogenetică adversă, lipsa standardizării internaționale în evaluarea MRD și accesul limitat la terapii avansate în unele regiuni (13,17). În plus, tratamentele cu anticorpi monoclonali, precum daratumumab, interferează cu evaluările serologice și imunofenotipice, generând rezultate fals pozitive în testele de imunofixare sau dificultăți în detectarea markerilor de suprafață (54). Acest inconvenient este depășit prin utilizarea unor markeri alternativi, precum VS38C, care permit evaluarea independentă de interferența cu CD38 (18,19).

2.2 Concluzii

În concluzie, mielomul multiplu este o afecțiune malignă complexă, în care progresul recent în înțelegerea mecanismelor moleculare și în dezvoltarea terapeutică a dus la prelungirea supraviețuirii și la îmbunătățirea calității vieții pacienților. Totuși, rămân multiple provocări, în special în subgrupurile de pacienți cu risc înalt, ceea ce justifică necesitatea continuării cercetărilor pentru identificarea unor strategii terapeutice curative și personalizate.

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 3 Ipoteza de lucru si obiectivele principale

3.1 Ipoteze de lucru

Teza de doctorat se înscrie într-un domeniu de mare actualitate și relevanță clinică, concentrându-se pe mielomul multiplu, o afecțiune hematologică malignă complexă, caracterizată prin heterogenitate și o evoluție clinică variabilă.

Având în vedere evoluția privind strategiile terapeutice în ultimele decenii în mielomul multiplu, lucrarea analizează în mod riguros impactul acestora asupra răspunsului terapeutic, punând accent pe evaluarea bolii minime reziduale (MRD), ca marker predictiv de profunzime a remisiunii și indicator de prognostic pe termen lung. Cercetarea se înscrie într-un demers științific riguros, ale cărui obiective sunt clar formulate și urmăresc integrarea MRD și a unor indici hematologici simpli, dar informativi (NLR și PLR), în algoritmi de monitorizare a pacienților cu mielom multiplu tratați în principal prin ASCT.

Pe baza ipotezelor formulate, studiul își propune să evidențieze corelații între răspunsul terapeutic post-transplant și caracteristicile clinico-paraclinice preexistente, precum și să analizeze în mod critic efectele moleculelor terapeutice de generație nouă asupra probabilității obținerii unui MRD negativ, considerat în prezent standardul de aur pentru aprecierea eficienței tratamentului (69). Este relevant de menționat că evaluarea MRD s-a realizat la 100 de zile post-transplant, prin tehnica citometriei în flux cu sensibilitate ridicată (10^{-5}), permițând identificarea populațiilor reziduale de plasmocite mielomatoase, nedetectabile prin metode convenționale de detecție (20).

3.2 Obiectivele principale ale tezei de doctorat

Pornind de la ipotezele de lucru, principalele obiective ale tezei de doctorat, au fost să se caracterizeze populația studiată pe baza criteriilor demografice, clinico-paraclinice, pentru înțelegerea caracteristicilor de bază și parametrilor prognostici, să se evalueze relația dintre parametrii detectați înainte de transplant și răspunsul profund după terapie, să se analizeze impactul diverselor tipuri de tratamente noi asupra profunzimii bolii minime reziduale după ASCT. De asemenea, tot în obiectivele principale ale lucrării s-au încadrat studiile privind corelațiile dintre statusul MRD post-transplant și supraviețuirea globală (OS) și fără progresie (PFS) pentru validarea MRD ca factor de prognostic în MM, precum și monitorizarea repetată post-transplant prin evaluări repetate ale MRD în vederea conturării unor terapii personalizate.

Capitolul 4 Metodologia generala a cercetarii

4.1 Introducere

Lucrarea de față prezintă două părți, prima fiind compusă din date generale din literatura privind mielomul multiplu (definiție, clasificare, mecanismele de patogeneză și tratamentele utilizate), tehnici de evaluare a bolii minime reziduale post-ASCT și stratificarea riscului prognostic asociat terapiilor de inducție. A doua parte a lucrării conturează prin evaluări stratificate asocierile dintre evaluarea răspunsului profund al bolii minime reziduale prin tehnica de imunofenotipare prin citometrie în flux în urma terapiilor de inducție și al autotransplantului, certificând informații existente în literatura privind datele despre supraviețuirea fără progresie de boală și supraviețuirea globală. În aceeași parte a lucrării am încercat să elaborez metode mai accesibile pentru evaluarea riscului de progresie la pacienții diagnosticați cu mielom multiplu, fiind unul dintre obiectivele propuse. Aceste metode au impus evaluarea rapoartelor dintre parametri analizați în mod uzual (neutrofile/limfocite și trombocite/limfocite). Scopul celui de-al doilea studiu a fost implementarea unor metode în care se utilizează analize accesibile tuturor pacienților prin care pacienții să poată fi încadrați într-un scor prognostic pentru dezvoltarea unor strategii de monitorizare și terapeutice mai elaborate.

4.2 Populația de studiu

Studiul a inclus două loturi de pacienți diagnosticați cu mielom multiplu. Primul lot, format din 55 de pacienți care au beneficiat de autotransplant de celule stem hematopoietice în cadrul SUUB, a fost utilizat pentru analiza bolii minime reziduale (MRD) la 100 de zile post-transplant. Scopul a fost evaluarea răspunsului profund la tratament și corelarea acestuia cu tratamentele anterioare, precum și cu supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS).

Al doilea lot, cuprinzând 87 de pacienți tratați sau transplantați în cadrul SUUB, a fost analizat pentru corelarea datelor paraclinice, în special rapoartele neutrofile/limfocite (NLR) și trombocite/limfocite (PLR), cu evoluția bolii. Obiectivul a fost identificarea unor metode prognostice accesibile și eficiente pentru evaluarea riscului de progresie sau recădere.

4.3 Monitorizare MRD

Monitorizarea bolii minime reziduale se realizează la ziua +100 post-autotransplant, pentru a evalua profunzimea răspunsului terapeutic obținut. Evaluarea necesită aspirație

medulară, motiv pentru care se așteaptă această perioadă pentru stabilizarea parametrilor biologici ai pacientului.

Capitolul 5 Implementarea monitorizării MRD prin citometrie in flux a pacienților cu mielom multiplu post-autotransplant de celule stem hematopoietice

5.1 Introducere

Evaluarea optimă pentru pacienții post-transplant este efectuată la un interval de 100 zile după, din aspirat medular. Integrarea monitorizării bolii minime reziduale este, pe lângă marker de prognostic, o cale pentru a stabili imaginea de ansamblu asupra terapiilor ulterioare individuale.

Informațiile aduse despre profunzimea răspunsului pot ghida deciziile terapeutice ulterioare, în special în contextul administrării de terapii de consolidare sau de menținere.

5.2 Obiective principale

Studiul „Analiza MRD în relație cu caracteristicile pre-transplant la pacienții cu autotransplant de celule stem” urmărește evaluarea corelației dintre boala minimă reziduală (MRD) și diferite caracteristici ale pacienților cu mielom multiplu. Obiectivele includ: descrierea profilului demografic, clinic și paraclinic al pacienților în funcție de statusul MRD post-transplant, precum și identificarea regimurilor terapeutice care determină un răspuns profund după autotransplantul de celule stem.

5.3 Materiale si metode

Studiul este unul retrospectiv, observațional și unicentric, desfășurat la Spitalul Universitar de Urgență București, incluzând 55 de pacienți cu mielom multiplu care au beneficiat de autotransplant de celule stem hematopoietice între 1 ianuarie 2019 și 31 decembrie 2024. Datele au fost extrase din fișele electronice ale pacienților. Criteriile de includere au fost: diagnostic confirmat de mielom multiplu, vârsta peste 18 ani, consimțământ informat pentru utilizarea datelor în scop de cercetare și efectuarea analizei MRD la 100 de zile post-transplant.

Analiza statistică s-a realizat cu programul IBM SPSS Statistics versiunea 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Variabilele continue au fost exprimate ca mediane și interval. Pentru compararea între grupuri a variabilelor continue s-a folosit testul Independent Median Test. Variabilele nominale au fost raportate ca numere și procente. Corelații între variabilele

nominale au fost realizate cu testul Chi Square sau Fisher's exact test. Analiza supraviețuirii s-a realizat cu testul Log-rank și a fost ilustrată prin curbele Kaplan-Meier.

Pentru a studia boala minima reziduală se folosește metoda flowcitometrică prin care se pot identifica diferitele antigene de suprafață specific plasmocitului malign CD56, CD117, clonalitatea lanțurilor ușoare kappa, lambda), după procedura de gating utilizând expresia CD38++ CD138+. Pentru analiză s-a folosit aspirat medular obținut în urma puncției aspirative, boala fiind o afecțiune a măduvei hematogene. În acest sens s-a recomandat recoltarea a minim 2,5-4mL de aspirat medular pe EDTA, transportat și păstrat la temperatură ambientală, stabilitate a probei maxim 24 ore, timp optim de procesare 12 ore.

Probele analizate au fost supuse unui panel de marker de 10 reactivi dispuși în două tuburi

5.4 Rezultate

Evaluarea s-a desfășurat pe un eșantion de 55 de pacienți supuși transplantului autolog de celule stem, dintre care o proporție semnificativă, de 60%, au atins negativitatea MRD post-ASCT.

S-a remarcat o tendință către o supraviețuire mai mare în rândul pacienților MRD negativi. În mod similar, pacienții care au primit Daratumumab înainte de HCT au prezentat o tendință spre un OS mai bun ($p=0.274$) (Figura 5.26), fără o diferență evidentă în ceea ce privește PFS ($p=0.928$) (Figura 5.27).

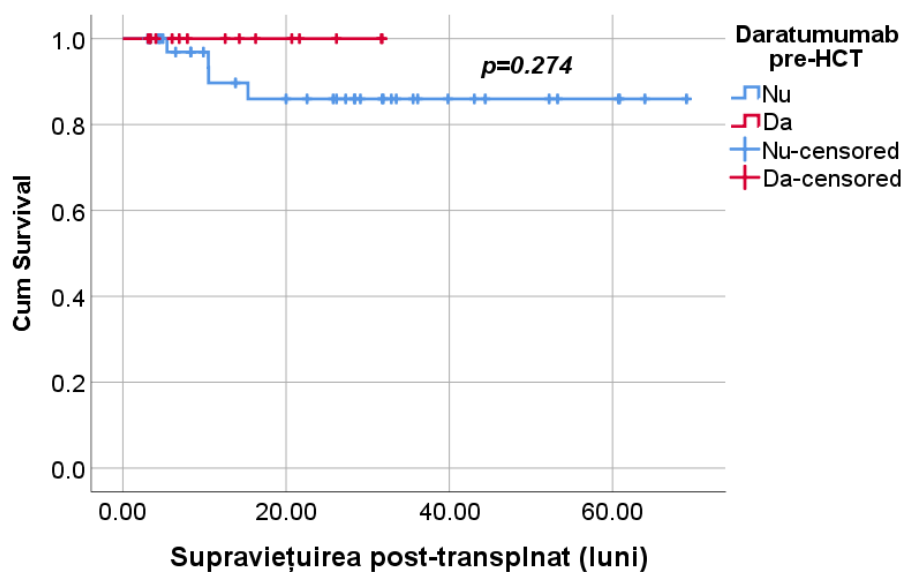


Figura 5.26. Supraviețuirea post-transplant în funcție de tratamentul cu Daratumumab

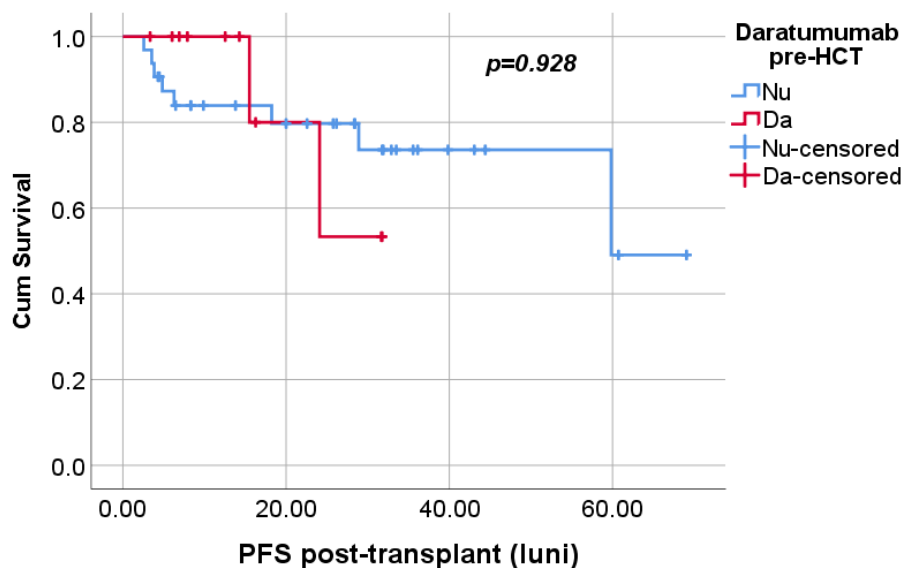


Figura 5.27. Supraviețuirea fără progresie post-transplant în funcție de tratamentul cu Daratumumab

Aceste rezultate pot fi influențate de dimensiunea redusă a eșantionului, care limitează puterea statistică a analizei. De asemenea, numărul redus de decese observate în perioada de urmărire poate reduce și mai mult capacitatea de a detecta diferențe semnificative din punct de vedere statistic în supraviețuire.

În ceea ce privește regimurile terapeutice administrate înainte de transplant, datele sugerează o corelație directă între intensitatea tratamentului și profunzimea răspunsului. Schema VCD (bortezomib, ciclofosamidă, dexametazonă) s-a dovedit a fi eficientă în obținerea unui status MRD negativ, în timp ce schema cvadruplă DVTD, ce include și Daratumumab, deși considerată teoretic superioară, a fost asociată paradoxal cu o rată mai mare de MRD pozitiv.

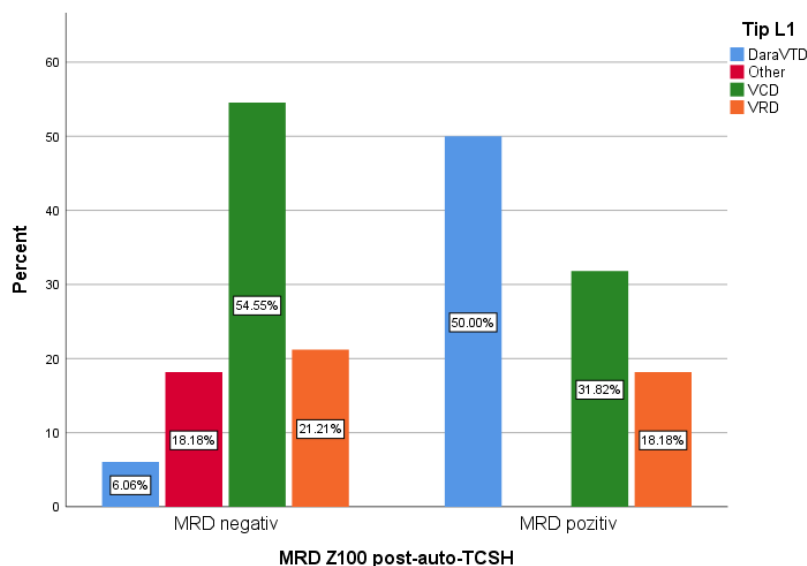


Figura 5.11. MRD post-transplant în funcție de prima linie de tratament

Evaluarea MRD în ziua +100 post-transplant a relevat și faptul că pacienții care au atins un răspuns complet (CR) anterior ASCT au obținut în mod constant negativitatea MRD, confirmând ipoteza conform căreia profunzimea răspunsului terapeutic la inducție influențează în mod semnificativ succesul ulterior al transplantului.

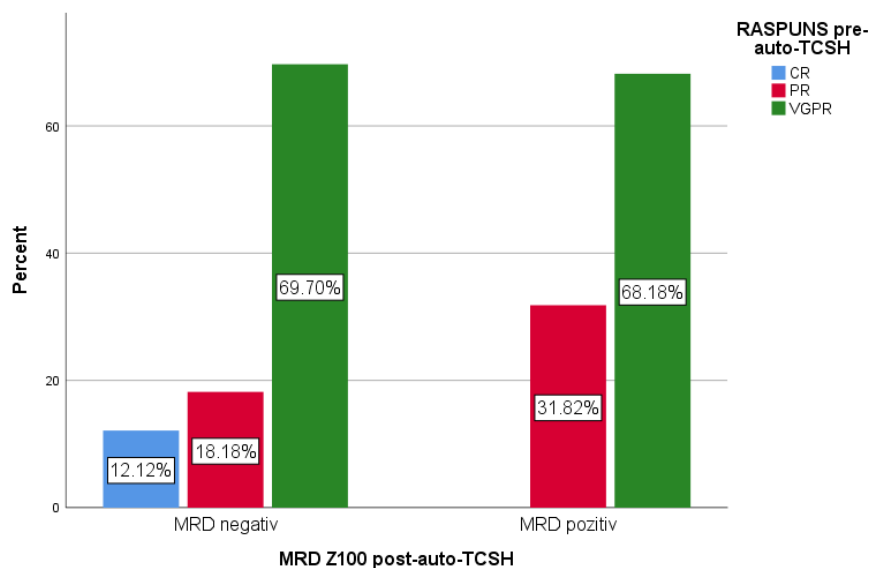


Figura 5.12. MRD post-transplant în funcție de răspunsul la tratament înainte de transplant

5.5 Discuții

Lucrarea evidențiază faptul că obținerea unui MRD negativ, chiar și în absența unui răspuns complet convențional, se asociază cu o supraviețuire mai lungă fără progresie (PFS) și o supraviețuire globală (OS) superioară, ceea ce susține integrarea acestui marker în criteriile de răspuns propuse de International Myeloma Working Group (IMWG) (21)

Evaluarea s-a desfășurat pe un eșantion de 55 de pacienți supuși transplantului autolog de celule stem, dintre care o proporție semnificativă, de 60%, au atins negativitatea MRD post-ASCT. Această rată, deși sub nivelurile raportate în unele studii controlate, reflectă fidel realitatea clinică, având în vedere că majoritatea pacienților incluși au prezentat un status funcțional deficitar (ECOG ≥ 2 în peste 90% din cazuri) și au fost diagnosticați în stadii avansate ale bolii (60% în stadiul 3 Salmon-Durie) (22).

Rata crescută de MRD pozitiv în cazul regimului DVTD ar putea fi explicată prin tolerabilitatea scăzută a acestui tratament în rândul pacienților cu status funcțional precar, sugerând necesitatea individualizării terapiei în funcție de rezerva biologică și comorbiditățile fiecărui pacient (23).

De asemenea, deși supraviețuirea globală (OS) și cea fără progresie (PFS) nu au prezentat diferențe semnificative statistic între grupurile MRD negativ și pozitiv, s-a observat o tendință clară de prelungire a supraviețuirii în favoarea pacienților cu MRD negativ. Această observație este în concordanță cu literatura de specialitate, care indică faptul că menținerea unui MRD negativ pentru cel puțin 12 luni este asociată cu o evoluție clinică favorabilă (24).

În sinteză, negativitatea MRD la 100 de zile post-ASCT s-a dovedit a fi un indicator precoce de prognostic favorabil, iar regimul VCD, remarcabil prin tolerabilitate, a crescut probabilitatea unui răspuns profund. Supraviețuirea a fost influențată negativ de afectarea renală și, într-o măsură mai mică, de boala extramedulară, factori recunoscuți și în literatura internațională. (24)

Capitolul 6 Analiza NLR și PLR la pacienții cu mielom multiplu din cadrul SUUB

6.1 Introducere

Necesitatea de a dezvolta metode eficiente de stratificare a prognosticului, care să fie accesibile din punct de vedere al costurilor și cu aplicabilitate facilă, în special în centrele medicale cu resurse limitate, a condus la un interes tot mai mare pentru identificarea unor markeri simpli, reproductibili și ușor de integrat în practica clinică de rutină.

În această direcție, numeroase studii au explorat potențialul parametrilor hematologici derivați din hemoleucograma completă. Dintre aceștia, raportul neutrofile/limfocite (NLR) și raportul trombocite/limfocite (PLR) au fost intens investigați

În acest studiu secundar din cadrul tezei au fost analizați 87 de pacienți cu mielom multiplu, prin prisma unor indici hematologici simpli derivați din hemoleucograma uzuală – raportul neutrofile/limfocite (NLR) și raportul trombocite/limfocite (PLR) și propune să determine semnificația prognostică a acestor indici la pacienții cu mielom multiplu în ceea ce privește supraviețuirea. Se dorește evidențierea utilității acestor rapoarte în practica clinică, având în vedere costurile și accesul facil pentru toți profesioniștii din domeniul sănătății.

6.2 Obiective principale

Studiile anterioare au identificat o serie de markeri prognostici validați în mielomul multiplu, precum analiza citogenetică, beta2-microglobulina, LDH, raportul lanțurilor ușoare libere și profilul expresiei genice. Deși NLR și PLR au fost asociați cu prognostic nefavorabil în alte tipuri de malignități, rolul lor în mielomul multiplu rămâne insuficient explorat, fiind susținut de date limitate. În acest context, studiul de față își propune să evalueze valoarea prognostică a indicilor NLR și PLR în raport cu supraviețuirea pacienților cu mielom multiplu și să analizeze caracteristicile demografice ale acestora în funcție de acești parametri.

6.3 Materiale si metode

Am realizat un studiu unicentric de tip retrospectiv, observațional pe 87 de pacienți care diagnosticați cu mielom multiplu în Spitalul Universitar de Urgență București sau care au primit autotransplant de celule stem în Spitalul Universitar de Urgență București. Datele au fost colectate din fișele electronice ale pacienților.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând software-ul IBM SPSS Statistics, versiunea 25 (IBM Corp., Armonk, NY, SUA). Variabilele continue au fost prezentate ca mediane și intervale. Pentru compararea acestora între grupuri s-a utilizat testul Independent Median Test. Corelațiile dintre variabilele continue au fost evaluate cu coeficientul Spearman (Spearman's rho). Variabilele nominale au fost raportate sub formă de număr absolut și procent. Asocierile dintre variabilele nominale au fost analizate folosind testul Chi pătrat (Chi-Square) sau testul exact Fisher, după caz. Pentru identificarea unei valori prag a NLR și PLR care să prezică decesele precoce sub 3 ani, s-a folosit curba ROC și analiza ariei de sub curbă.

6.4 Rezultate

Pacienții cu lize osoase au avut un NLR mai mic în comparație cu cei fără lize osoase ($p=0.013$) (Figura 6.3).

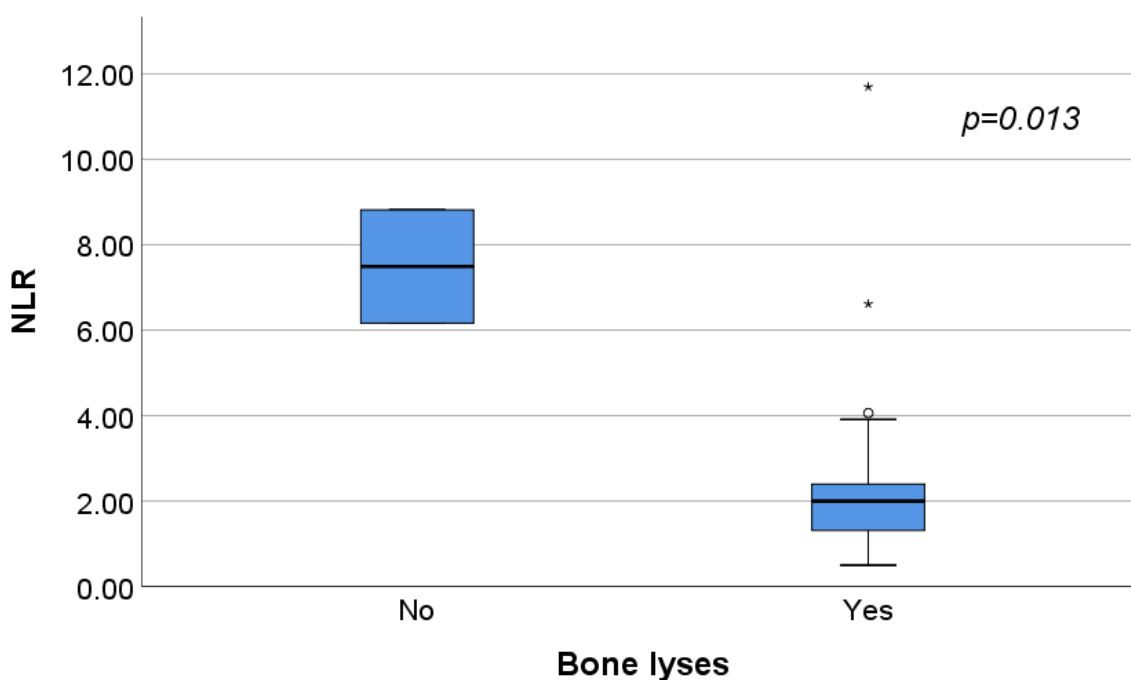


Figura 6.3. NLR în funcție de prezența lizelor osoase

În această figură este descrisă relația dintre valorile raportului NLR în funcție de prezența sau absența leziunilor osoase litice (bone lysis) la pacienții cu mielom multiplu. Rezultatele ce reies din figură sunt legate de faptul că pacienții care nu au leziuni osoase au prezentat un NLR semnificativ mai mare (mediana ~ 7,5-8), în schimb cei cu leziuni osoase au avut un NLR mai scăzut (mediana ~ 2). Testul statistic indică o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele două grupuri ($p = 0.013$). Aceste diferențe

sugerează relația inversă între statusul inflamator systemic (NLR) și afectarea osoasă localizată și poate reflecta un profil imunologic diferit între subgrupurile de pacienți, toate acestea necesitând studii suplimentare.

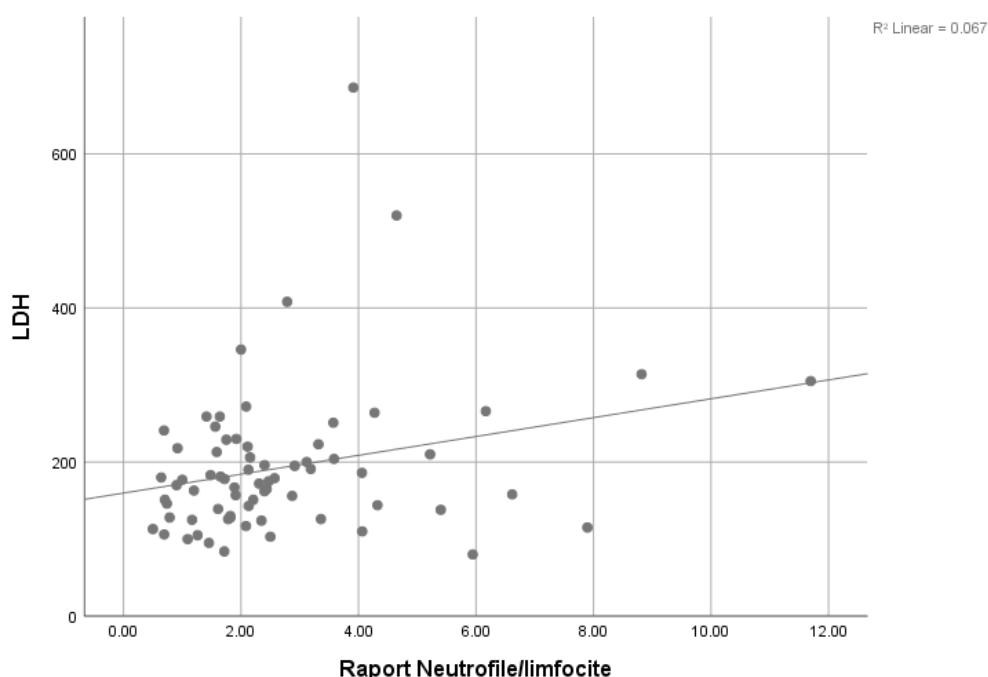


Figura 6.5. Corelația dintre NLR și LDH

Deși este o corelație de intensitate mai mică, semnificația statistică sugerează o legătură adevărată între valorile ridicate ale NLR și creșterea LDH, probabil din cauza unei inflamații sau stres tumoral crescut. NLR ar putea fi un marker disponibil, ușor accesibil, cu valoare prognostică sau de stratificare a severității, în corelație cu LDH. Sunt necesare analize suplimentare pentru a evalua relația în contexte clinice diferite sau în eșantioane mai mari.

6.5 Discuții

Rezultatele obținute indică faptul că NLR ridicat se corelează pozitiv cu parametrii biologici de agresivitate tumorală (LDH, număr de leucocite), sugerând un rol prognostic negativ, în timp ce PLR scăzut a fost asociat cu un procent crescut de infiltrare medulară plasmocitară și cu niveluri ridicate de beta2-microglobulină, aspecte compatibile cu o boală mai avansată și prognostic mai rezervat (8). Inflamația cronică, mediată de citokine precum IL-6 și TNF- α , este recunoscută ca un facilitator al expansiunii plasmocitelor maligne și al evaziunii imunologice, ceea ce explică de ce markerii hematologici inflamatori devin din ce în ce mai importanți în evaluarea prognosticului (8)

Analiza statistică, realizată cu rigoare metodologică, a inclus și curbele ROC pentru determinarea valorilor prag ale NLR și PLR în predicția mortalității precoce (sub 3 ani), rezultatele confirmând utilitatea acestora în stratificarea riscului. Având avantajul unui cost redus și al unei aplicabilități extinse, acești indici pot completa în mod valoros evaluările prognostice tradiționale și pot contribui la individualizarea planului terapeutic, în special în centrele cu resurse limitate (8).

În final, cele de mai sus arată că NLR poate fi considerat un marker de inflamație sistemică asociat cu forme mai agresive de mielom multiplu. Pe de altă parte, PLR pare a fi un marker cu valoare inversă. Ambele rapoarte, ușor accesibile și cu un cost modest, pot furniza informații complementare în evaluarea prognostică a pacienților cu MM.

Integrarea indicilor NLR și PLR, deși promițătoare, necesită validare suplimentară; totuși, corelațiile lor cu markerii de agresivitate tumorală argumentează utilitatea în centre cu resurse limitate.

Capitolul 7 Contribuții personale și Concluzii

Această lucrare aduce contribuții originale semnificative atât în literatura de specialitate, cât și în practica medicală națională privind mielomul multiplu. În cadrul SUUB, a fost implementată și validată evaluarea sistematică a bolii minime reziduale (MRD) la 100 de zile post-autotransplant, utilizând citometria în flux. Studiul a demonstrat fezabilitatea și relevanța clinică a acestei metode, evidențiind valoarea sa prognostică, în special prin asocierea statusului MRD negativ cu tendințe favorabile în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS) și cea fără progresie (PFS).

Un alt rezultat important a fost corelația pozitivă dintre obținerea unui răspuns complet (CR) înainte de transplant și negativarea MRD, ceea ce susține importanța unei terapii de inducție eficiente. În acest sens, regimul VCD (bortezomib, ciclofosamidă, dexametazonă) s-a dovedit eficient în obținerea unui răspuns profund, demonstrând că și terapiile mai accesibile pot avea rezultate favorabile în context real, mai ales în centre cu resurse limitate.

Studiul a integrat și analiza indicilor hematologici NLR (raport neutrofile/limfocite) și PLR (raport trombocite/limfocite), evaluați la momentul diagnosticului, demonstrând potențialul lor ca markeri prognostici. În special, valori crescute ale NLR au fost asociate cu inflamație sistemică și prognostic nefavorabil. Acești parametri, fiind ușor de obținut și cu costuri reduse, pot deveni instrumente utile în stratificarea riscului în lipsa accesului la teste moleculare avansate.

Pe baza acestor date, lucrarea propune un model practic și sustenabil de monitorizare post-transplant, care combină evaluarea MRD cu analiza indicilor NLR/PLR, în vederea unei strategii terapeutice personalizate. Acest model este adaptabil și poate fi implementat în diverse unități clinice din România, contribuind la alinierea practicilor locale la standardele internaționale.

În plus, studiul a contribuit la formarea unei baze de date clinice relevante, care poate susține cercetări viitoare și inițiative în domeniul politicilor de sănătate, oferind o perspectivă solidă asupra aplicabilității reale a unor metode moderne în contextul sistemului medical românesc.

În concluzie, Teza demonstrează fezabilitatea implementării standardelor moderne de monitorizare MRD în practica românească, contribuind la uniformizarea îngrijirii pacienților cu MM și la dezvoltarea unor algoritmi personalizați care să îmbine biomarkeri moleculari

avansați cu indici hematologici ușor accesibili, pentru o stratificare optimă a riscului și o alocare judicioasă a resurselor terapeutice .

Bibliografie

1. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701–5.
2. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Res*. 2018 May 15;78(10):2449–56.
3. Janz S, Zhan F, Sun F, Cheng Y, Pisano M, Yang Y, et al. Germline Risk Contribution to Genomic Instability in Multiple Myeloma. *Front Genet*. 2019;10:424.
4. Lionetti M, Barbieri M, Manzoni M, Fabris S, Bandini C, Todoerti K, et al. Molecular spectrum of TP53 mutations in plasma cell dyscrasias by next generation sequencing: an Italian cohort study and overview of the literature. *Oncotarget*. 2016 Apr 19;7(16):21353–61.
5. Chari A. Proteasome inhibition and its therapeutic potential in multiple myeloma. *Biol Targets Ther*. 2010 Sep;273.
6. 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 Myélome. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3489–95.
7. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature*. 1988 Mar 3;332(6159):83–5.
8. Zhang X, Duan J, Wen Z, Xiong H, Chen X, Liu Y, et al. Are the Derived Indexes of Peripheral Whole Blood Cell Counts (NLR, PLR, LMR/MLR) Clinically Significant Prognostic Biomarkers in Multiple Myeloma? A Systematic Review And Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2025 May 29];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.766672/full>
9. Huang J, Chan SC, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE, Xu W, et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Lancet Haematol*. 2022 Sep;9(9):e670–7.

10. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Mar;32(3):309–22.
11. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063–73.
12. 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 Lond Engl*. 2010 Dec 18;376(9758):2075–85.
13. Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, Paiva B, Morris C, Yang H, et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jan;20(1):e30–7.
14. Azad A, Rajwa B, Pothén A. Immunophenotype Discovery, Hierarchical Organization, and Template-Based Classification of Flow Cytometry Samples. *Front Oncol* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2024 Dec 28];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fonc.2016.00188/abstract>
15. Daratumumab-Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone for Newly Diagnosed Myeloma: CASSIOPEIA Minimal Residual Disease Results | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cited 2025 Jun 5]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2024027620/536289/Daratumumab-Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone>
16. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, et al. Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Report of the Multicenter, Single-Arm, Phase 2 MASTER Trial. *Lancet Haematol*. 2023 Nov;10(11):e890–901.

17. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024 Jan 24;390(4):301–13.
18. Guo J, Fei C, Zhao Y, Zhao S, Zheng Q, Su J, et al. Lenalidomide restores the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients via deactivating Notch signaling pathway. *Oncotarget*. 2017 Jul 15;8(33):55405–21.
19. Leleu X. Thrombosis in Myeloma treated with IMiDs. *Thromb Res*. 2012 Oct 1;130:S63–5.
20. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018 Dec 6;132(23):2456–64.
21. El C, S Y, P S, Ma L. VS38 Identifies Myeloma Cells With Dim CD38 Expression and Plasma Cells Following Daratumumab Therapy, Which Interferes With CD38 Detection for 4 to 6 Months. *Am J Clin Pathol [Internet]*. 2020 Jan 2 [cited 2025 Jun 5];153(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679012/>
22. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3406–18.
23. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
24. 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 Aug;17(8):e328–46.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Daniela Diaconescu**, Dan Sebastian Soare, Georgiana Elena Ene, Iuliana Iordan, Horia Bumbea – Transplantation Outcomes in Romanian Multiple Myeloma Patients Treated with and without Daratumumab: A Real-World Retrospective Cohort – FARMACIA – Official Journal of the Romanian Society for Pharmaceutical Sciences, 2025 - articol în curs de publicare
Capitolul 4, pag 39-41 și Capitolul 5, pag 42-66
2. **Daniela Diaconescu**, Iuliana Iordan, Ion Dumitru, Ana-Maria Ilinescu, Delia Soare, Georgiana Ene, Horia Bumbea – Pulmonary Plasmacytoma – rare occurrence in multiple myeloma: case presentation and short review of the literature – MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2025 - articol acceptat spre publicare
<https://doi.org/10.26574/maedica.2025.20.2.288>
Capitolul 6, pag 72-76
3. **Daniela Diaconescu**, Cristina Elena Marinescu, Georgiana Elena Ene, Dan Sebastian Soare, Horia Bumbea – Beyond the Bone Marrow: A Review of therapeutic Approaches for Extramedullary disease and the Significance of MRD Assessment – JOURNAL of MEDICINE and LIFE, 2025 - articol în curs de publicare
Capitolul 6, pag 72-76
4. **Daniela Diaconescu**, Ana-Maria Ilinescu, Claudiu Dragos Popescu, Dan Sebastian Soare, Georgiana Ene, Horia Bumbea – Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in multiple myeloma patient – unicentric study – DOCUMENTA HAEMATOLOGICA – Revista Romana de Hematologie - articol în curs de publicare
Capitolul 4, pag 39-41, Capitolul 6 pag 72-76