

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL DE MEDICINĂ INTERNĂ I**

BUDAI EMA-CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT
FACTORI CLINICI, BIOLOGICI, HEMATOLOGICI
ȘI IMUNOLOGICI CARE INFLUENȚEAZĂ REZULTATELE
TERAPIEI ȘI EVOLUȚIA ÎN MIELOMUL MULTIPLU

REZUMAT

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. IONIȚĂ HORTENSIA

Timișoara
2021

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor	VII
Indexul figurilor	IX
Indexul tabelelor	XI
Mulțumiri	XIII
I. INTRODUCERE	XV
II. PARTEA GENERALĂ.....	1
2.1. Introducere.....	1
2.2. Epidemiologie	1
2.3. Patogeneza.....	2
2.4. Genetica.....	2
2.5. Diagnostic.....	3
2.6. Diagnostic diferențial	6
2.7. Stadializarea	8
2.8. Tratamentul	10
2.8.1. Terapia primară pentru mielomul multiplu (asimptomatic).....	10
2.8.2. Terapia primară pentru mielomul multiplu activ (simptomatic).....	10
2.8.3. Transplatul de celule stem	21
2.8.4. Terapia de întreținere	25
2.8.5. Tratamentul adjuvant pentru mielomul multiplu	29
2.9. Evaluarea răspunsului.....	31

III. PARTEA SPECIALĂ	33
3.1. Contribuțiile personale si valoarea rezultatelor	33
3.2. Scop	33
3.3. Obiective	33
3.4. Material și metodă	33
3.4.1. Materialul de studiu	33
3.4.2. Metodologia studiului	34
3.4.3. Parametrii luați în calcul la diagnostic	34
3.5. Analiza statistică.....	36
3.6. Rezultate	37
3.6.1. Evaluarea caracteristicilor antropometrice ale pacienților.	37
3.6.2. Evaluarea parametrilor hematologici, biochimici și imunologici	39
3.6.3. Evaluarea parametrilor în funcție de stadiul bolii și terapia administrată	60
3.6.4. Evaluarea pacienților în funcție de complicațiile apărute	66
3.6.5. Contribuții privind evaluarea ratei de supraviețuire.....	76
3.6.6. Contribuții privind evaluarea factorilor prognostici în relație cu rata de supraviețuire	79
3.6.6.1. Evaluarea parametrilor antropometrici ca factori de prognostic ..	79
3.6.6.2. Evaluarea parametrilor hematologici ca factori de prognostic	80
3.6.6.3. Evaluarea parametrilor biochimici ca factori de prognostic	83
3.6.6.4. Evaluarea stadiului de boală în momemtul diagnosticului ca factor de prognostic	88
3.6.6.5. Evaluarea tipului de tratament instituit ca factor de prognostic ...	88
3.6.6.6. Evaluarea complicațiilor apărute ca factori de prognostic	90
IV. DISCUȚII	94
V. CONCLUZII	97
5.1. Contribuții proprii	97
5.2. Obiectivele atinse și direcțiile de continuare a cercetării	97
5.3. Limitele studiului	98

5.4. Avantaje si dezavantaje tehnico-economice	98
5.5. Concluziile studiului	98
VI. BIBLIOGRAFIE	101
ANEXE.....	I

PARTEA GENERALĂ

A. Motivația alegerii temei

Mielomul multiplu (MM) reprezintă o malignitate heterogenă hematologică care implică proliferarea celulelor plasmocitare. În ciuda îmbunătățirii strategiilor de tratament ale MM în ultimul deceniu, boala rămâne incurabilă, deși în ultimii ani supraviețuirea globală a pacienților a crescut semnificativ. Toate eforturile actuale se concentrează asupra dezvoltării unor noi modalități de diagnostic și tratament, în speranța de a transforma boala într-o boală curabilă. În ultimii 15 ani, au devenit disponibile noi tehnici de identificare a markerilor prognostici susținute și de tehnici imagistice noi. Rata de stratificare a MM este esențială pentru înțelegerea prognosticului și răspunsului la tratament. Pacienții cu MM care sunt stratificați în grupa cu risc crescut, cum ar fi cei cu deleție de 17p13, au, în general, rezultate slabe în ceea ce privește strategiile actuale de tratament și toate eforturile depuse în prezent sunt axate pe stabilirea de strategii alternative pentru gestionarea acestor pacienți. Pentru pacienții cu risc scăzut, aceștia au cel puțin 50% șanse să supraviețuiască mai mult de 10 ani.

B. Importanța și actualitatea temei

Societatea americană a cancerului a estimat 26850 de cazuri noi de mielom multiplu în Statele Unite în 2015, cu aproximativ 11.240 decese. Vârsta medie a persoanelor afectate este de 62 de ani pentru bărbați (75% > 70 de ani) și 61 de ani pentru femei (79% > 70 de ani). Rata de supraviețuire la 5 ani raportată în baza de date SEER a crescut de la 25% în 1975 la 34% în 2003, datorită opțiunilor de tratament mai noi și mai eficiente disponibile.

MM este tipic sensibil la o varietate de medicamente citotoxice, atât ca tratament inițial cât și ca tratament pentru boala recidivantă. Din păcate, răspunsurile sunt tranzitorii, iar MM nu este considerată curabilă cu abordările actuale. Cu toate acestea, tratamentul MM a evoluat rapid din cauza introducerii de noi medicamente, cum ar fi talidomida, lenalidomida și bortezumib. Studiile anomaliilor citogenetice asociate indică faptul că MM este o boală heterogenă, sugerând că abordările adaptate riscului și individualizarea tratamentului vor contribui și mai mult la perfecționarea managementului pacientului.

PARTEA SPECIALĂ

3.1. CONTRIBUȚIILE PERSONALE ȘI VALOAREA REZULTATELOR

Studiul realizat își propune identificarea factorilor de prognostic negativi care influențează tipul de tratament utilizat, evoluția sub tratament precum și rata de supraviețuire la pacienții diagnosticați cu mielom multiplu. Determinarea prognosticului în MM necesită cunoașterea organismului gazdă precum și a factorilor tumorali.

Studiul nostru a identificat mai mulți factori de prognostic negativi care au permis încadrarea pacienților conform sistemului de stadializare ISS și DS, care au particularizat tratamentul efectuat și au influențat rata de supraviețuire a pacienților cu mielom multiplu.

3.2. SCOPUL

Scopul acestei lucrări îl constituie analiza influenței rezultatelor terapiei și evoluției în mielomul multiplu determinată de factorii clinici, biologici, hematologici și imunologici considerați factori de prognostic în aceasta patologie.

3.3. OBIECTIVE

În vederea îndeplinirii scopului am stabilit următoarele obiective:

- Identificarea factorilor clinici, biologici, hematologici și imunologici care ar putea influența terapia și rezultatele acesteia în mielomul multiplu
- Analiza influenței acestor factori
- Corelarea factorilor identificați cu răspunsul la tratament și a ratei de supraviețuire

3.4. MATERIAL ȘI METODĂ

3.4.1. MATERIALUL DE STUDIU

Am efectuat un studiu retrospectiv-prospectiv în perioada 01 ianuarie 2013- 31 decembrie 2017. În cadrul lotului au fost incluși 105 pacienți care au fost diagnosticați cu mielom multiplu per primam în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara. Studiul a fost unul retrospectiv în perioada 2013-2015, datele fiind obținute din foile de observație clinică generală a pacienților diagnosticați cu mielom multiplu în această perioadă în clinica noastră, pentru ca în perioada 2015 – 2017 studiul să devină unul prospectiv fiind incluși în studiu pacienți care se prezintă pentru diagnostic per primam în clinică și care sunt urmăriți pe tot parcursul evoluției.

3.4.2 METODOLOGIA STUDIULUI

În vederea constituirii lotului de pacienți au fost analizate foile de observație în cazul pacienților incluși retrospectiv în studiu. În perioada 2015 – 2017 studiul devine unul prospectiv fiind incluși în studiu pacienți care se prezintă pentru diagnostic per primam în clinică și care sunt urmăriți pe tot parcursul evoluției.

Am efectuat evaluări pentru fiecare pacient, după cum urmează:

- evaluare clinică
- evaluare biologică (biochimică)

- evaluare hematologică (hemoleucogramă cu frotiu de sânge periferic, aspirat medular, biopsie osteo-medulară)
- evaluare imunologică
- evaluare imagistică

3.4.3 PARAMETRII LUAȚI ÎN CALCUL LA DIAGNOSTIC

În vederea stabilirii diagnosticului s-a avut în vedere evaluarea clinică și paraclinică a pacientului, efectuându-se următoarele investigații:

- Hemoleucogramă cu frotiu de sânge periferic;
- VSH;
- Fibrinogen;
- FAS;
- LDH;
- PCR;
- Proteine totale;
- Imunoglobuline;
- Albumina;
- Beta 2 microglobulina;
- Uree;
- Creatinina;
- Calciu seric;
- Potasiu seric;
- D- dimeri;
- Imagistica (radiografii, CT, RMN) ;
- Proteinurie (proteine Bence-Jones) ;
- Electroforeza proteinelor serice;
- Imunoelectroforeza cu imunocantitație.

Au fost determinate lanțurile Kappa și Lambda precum și nivelul plasmocitelor din măduva osoasă.

Determinarea prognosticului în MM necesită cunoașterea organismului gazdă precum și a factorilor tumorali. Lucrările privind stratificarea MM în diferite etape au început în anii 1960 și au continuat în anii 1970, când au fost identificați o serie de parametri clinici și de laborator, inclusiv nivelul hemoglobinei, calciul seric, creatinina serică și severitatea leziunilor osoase. În 1975, Durie și Salmon au dezvoltat un sistem Durie-Salmon Staging (DS) ca model de prognostic utilizând următorii parametri: nivelul hemoglobinei, nivelul calciului seric, nivelul creatininei serice, lanțuri ușoare urinare, numărul leziunilor osoase pe osul radiografiat, precum și nivelul și tipul proteinei monoclonale.

Sistemul DS a fost adoptat ca o metodă standard pentru stadializarea MM mai mulți ani și a devenit schema de prognostic cea mai frecvent utilizată la pacienții nou diagnosticați cu MM. ISS este un sistem simplu de stadializare care se bazează pe beta2microglobulina serică și pe albumină.

După stabilirea diagnosticului, în urma investigațiilor efectuate, protocolul de tratament utilizat ca terapie de primă linie pretransplant, poate consta în administrarea regimului VAD. Tot ca tratament de primă linie se utilizează și regimul Bortezomib – Dexametazonă.

Liniile chioterapice secundare, administrate, sunt : regimul Bortezomib – Dexametazonă la care se adaugă Ciclofosamidă; regimul Bortezomib – Dexametazonă la care se adaugă Caelyx; regimul Carfilzomib – Dexametazonă; regimul Melphalan (Alkeran) – Prednison și regimul Melphalan - Prednison – Talidomidă.

3.5. ANALIZA STATISTICĂ

Datele au fost colectate din foile de observație pentru fiecare pacient fiind urmăriți parametrii antropometrici, stadiul bolii, evenimentele adverse apărute, tipul de tratament efectuat și răspunsul la tratament. Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu programul SPSS20.0. Pentru statistica descriptivă rezultatele au fost exprimate în procente și valori absolute. Pentru analiza curbei de supraviețuire în cele 2 grupuri s-a utilizat analiza Kaplan Meyer.

3.6. REZULTATE

În studiul nostru au fost incluși 105 pacienți, cele mai bine reprezentate grupe de vârstă fiind cele cuprinse între 41-60 de ani (37 de pacienți) și 61-75 de ani (45 de pacienți). 3 pacienți au avut vârsta mai mică de 40 de ani și 20 de pacienți au avut vârsta peste 75 de ani, repartitia pe sexe fiind aproximativ egală.

La determinarea hematologică s-a constatat că cea mai mare parte a pacienților 41,9% au hemoglobina cuprinsă între 7-10 mg/dl. 84 pacienți prezintă valori ale VSH-ului mai mari de 40 mm, valorile fibrinogenului fiind crescute la doar 25,7% din pacienți, iar ale Proteinei C-reactive la 38,1% din pacienți. 55,2% din pacienți prezintă valorile LDH-ului crescute. Nivelurile D-dimerilor sunt crescute la 43,8% din pacienți.

48,5% din pacienți prezintă valori crescute ale creatininei serice (peste valoarea normală). 59% din pacienți prezintă valori mai mari de 5,5 ale Beta 2-microglobulinei, 22,9% valori cuprinse între 3,5 -5,5, și doar 18,1% mai mici de 3,5. Medulograma evidențiază la 42 de pacienți peste 60% plasmocite în măduva osoasă, acesta fiind un factor de prognostic negativ. Valorile calciului seric sunt crescute la 27,6% din pacienți.

La 65,7% din pacienți se evidențiază prezența lanțurilor Kappa, lanțurile Lambda fiind prezente la 34,3% din pacienți, ceea ce constituie un factor de prognostic negativ, chiar dacă diferența de supraviețuire între cele două categorii de pacienți nu este semnificativă statistic.

În momentul diagnosticării 14,3% dintre pacienți au fost în stadiul I, 20% în stadiul II și 65,7% în stadiul III.

Răspunsul la tratament, ne-a arătat faptul că 24 (22,9%) din pacienți au prezentat remisiune completă, 24 remisiune parțială (25,7%), 19 boală staționară (18,1%). 32 dintre pacienți aproximativ 30,5% au prezentat boală progresivă, iar 3 au decedat înainte de terminarea primei linii de tratament.

Durata de supraviețuire cea mai mare este în cazul pacienților aflați în remisiune completă, aproximativ 70 de luni, urmată de cea a pacienților cu remisiune parțială. Cei cu boală progresivă au cea mai scăzută durată de supraviețuire.

Complicațiile din mielomul multiplu sunt determinate atât de boala cât și de toxicitatea tratamentului chimioterapic. Este dificil de diferențiat care dintre acestea sunt manifestări ale bolii sau complicații ale tratamentului. Cele mai frecvente și cu impact negativ asupra duratei de supraviețuire sunt infecțiile, mielosupresia și fracturile patologice.

IV. DISCUȚII

Mielomul multiplu este o discrazie neoplazică a celulelor plasmocitare în cadrul căreia supraviețuirea pacienților variază de la câteva luni la câțiva ani, supraviețuire care este influențată de mai mulți factori.

În anul 2020, ratele de incidență standardizată pe vârstă la nivel global în cazul mielomului multiplu (MM) au fost de 2,2/100.000 pentru bărbați și 1,5/100.000 pentru femei, cu o rată a mortalității standardizată pe vârstă de 1,1/100.000.

Din lotul de 105 pacienți pe care i-am analizat, 55 au fost de sex feminin și 50 de sex masculin, deși în literatura de specialitate mielomul multiplu afectează cu preponderență sexul masculin.

În ceea ce privește vârsta pacienților incluși în lotul studiat, se remarcă preponderența intervalul de vârstă de peste 60 de ani pentru debutul bolii. Majoritatea se află în decada a șasea de viață, lucru aflat în concordanță cu datele din literatură.

În studiul nostru, pentru a stabili factorii de prognostic negativi pentru supraviețuire am efectuat o analiză de regresie care ne-a arătat ca predictorii ai unei durate scăzute de supraviețuire dintre factorii analizați și care au influențat semnificativ statistic răspunsul la tratament și durata de supraviețuire și anume: vârsta peste 60 de ani, nivelul hemoglobinei $<10\text{g/dl}$, trombocitele sub $150000/\text{mm}^3$, creatinina $>2\text{mg/dl}$, nivelul calciului seric $>10\text{mg/dl}$, nivelul crescut al Beta 2 microglobulinei, proteinele serice totale, valoarea crescută a LDH-ului, fibrinogenul și D-dimerii, invadarea tumorală, stadiile avansate de boală în momentul diagnosticului.

Studii randomizate de fază 3 evidentiază faptul ca pacienții tratați cu carfilzomib și dexametazonă au avut o supraviețuire mai lungă fără progresia bolii decât cei tratați cu bortezomib și dexametazonă. Supraviețuirea fără progresia bolii a fost, de asemenea, mai lungă pentru pacienții din grupul cu carfilzomib decât pentru cei din grupul cu bortezomib, indiferent de statutul anterior de transplant. Stabilirea faptului că proporția pacienților cu răspuns complet sau un răspuns parțial mai bun și foarte bun a fost mai mare în grupul cu carfilzomib decât în grupul cu bortezomib s-a dovedit încurajatoare deoarece studiile au arătat o asociere între profunzimea răspunsului și supraviețuirea îmbunătățită la pacienți cu mielom multiplu.

În studiul nostru la evaluarea supraviețuirii în funcție de tipul de tratament efectuat, aceasta nu variază foarte mult, în cazul tratamentului cu VAD durata de supraviețuire este de aproximativ 45 de luni spre deosebire de Bortezomib +Dexametazona unde durata de supraviețuire este de 38 de luni, media fiind de 37 de luni.

La pacienții tratați cu Carfilzomib și Dexametazonă și la cei tratați cu Bortezomib, Ciclofosamidă și Dexametazonă durata de supraviețuire este similară (40,188 luni). Durata de

supraviețuire cea mai scăzută se întâlnește la cei tratați cu Melfalan + Talidomidă + Prednison. Durata de supraviețuire cea mai mare este în cazul pacienților cu remisiune completă, aproximativ 70 de luni.

Tratamentul de primă linie cu VAD și Bortezomib+Dexametazonă determină o creștere a duratei de supraviețuire, creștere semnificativă statistic. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea între regimurile terapeutice utilizate în linia a doua de tratament. Răspunsul la tratament constituie un factor de predicție negativă semnificativ statistic, supraviețuirea fiind mai redusă la cei cu boală progresivă și staționară.

Analiza timpului mediu de supraviețuire a tuturor pacienților a fost de $29,462 \pm 2.037$ luni la cei tratați cu bortezomib și dexametazonă, față de cei tratați cu VAD care au avut o medie de supraviețuire de $22,481 \pm 3.328$ luni.

În studiul nostru cele mai frecvente complicații apărute după instituirea polichimioterapiei sunt anemia, insuficiența renală cronică și fracturile patologice. Insuficiența renală a fost asociată cu o frecvență ridicată a morții precoce și o supraviețuire scurtă, dar nu a fost asociată cu nici o modificare a ratei de răspuns sau a perioadei de remisie.

În vederea monitorizării evoluției pacienților cu mielom multiplu se urmăresc în continuare aceiași parametri și anume: hemoleucograma cu frotiu, ureea și creatinina serică, calciul seric, electroforeza proteinelor cu imunoelectroforeză și imunofixare, beta2M, nivelul LDH și nivelul plasmocitelor din măduva osoasă, dar și imagistica.

Studiul 2 a fost conceput drept un studiu pilot de investigație transversal, pacienții au fost recrutați pe durata celui de-al doilea val al pandemiei COVID-19. Intenția noastră a fost de a evalua cunoștințele despre nutriție și calitatea dietelor în cadrul unei cohorte de pacienți cu MM și de a pregăti un studiu de intervenție în vederea dezvoltării cunoștințelor generale și a celor specifice despre nutriție, incluzând consilierea nutrițională. Deși relația dintre cunoștințele despre nutriție, alegerile alimentare și aportul de alimente este complexă, se cunosc foarte puține aspecte despre nivelul cunoștințelor despre nutriție la pacienții diagnosticați cu MM și calitatea dietelor acestora după diagnostic. Din datele pe care le deținem, nu au fost evaluate nici scorul corespunzător dietei sărace în carbohidrați, nici cunoștințele despre nutriție în cazul pacienților diagnosticați cu MM. Acest scor este utilizat de câțiva ani în asociere cu riscul bolilor cronice și cu mortalitatea.

Anemia este adeseori asociată cu boala renală cronică, fiind și agravată de aceasta. În cadrul eșantionului, pacienții din terțila dietei cu aport ridicat de carbohidrați prezintă niveluri mai scăzute ale hemoglobinei și albuminei, și valori mai ridicate ale D-dimerilor, calciului, acidului uric, procentajului de plasmocite în măduva osoasă și ale beta-2microglobulinei, comparativ cu pacienții din terțila dietei cu aport mediu de carbohidrați.

Literatura de specialitate prezintă o listă lungă de factori de prognostic utili pentru MM, evidențiindu-se faptul că nici un factor singur nu poate estima corect supraviețuirea acestor pacienți. De aceea sunt urmăriți o serie de factori care pot fi ușor determinați în momentul diagnosticului și care să ne ajute la stabilirea riscului de răspuns nefavorabil la tratament. Dintre aceștia trebuie să facă parte în mod obligatoriu beta2M și procentul plasmocitelor medulare. Stabilirea unui panel de factori de prognostic negativ ce influențează evoluția și răspunsul la tratament în mielomul multiplu ar permite stabilirea unei terapii personalizate pentru fiecare pacient.

V. CONCLUZII

5.1. CONTRIBUȚII PROPRII

Literatura de specialitate indică faptul că MM este o boală heterogenă, sugerând că abordările adaptate riscului și individualizarea tratamentului vor contribui și mai mult la perfecționarea managementului pacientului. Cercetarea în diferite regimuri primare s-a axat pe îmbunătățirea ratelor de remisiune completa la ambele categorii de candidați pentru transplant și non-transplant, precum și importanța evaluării răspunsului la terapia primară după două cicluri administrate.

5.2. OBIECTIVELE ATINSE ȘI DIRECȚIILE DE CONTINUARE A CERCETĂRII

În această lucrare, s-a determinat influența unor factori de prognostic (clinici, biologici, hematologici și imunologici) asupra evoluției și deciziei terapeutice la pacienții cu mielom multiplu.

Parametrii ce au avut semnificație prognostică:

- vârsta peste 60 de ani,
- nivelul scăzut al hemoglobinei,
- valoarea crescută a LDH-ului,
- valoarea crescută a fibrinogenului
- valoarea crescută a D-dimerilor,
- valorile crescute ale ureei și creatininei,
- hipercalcemia,
- valorile crescute ale Beta 2 microglobulinei,
- invadarea tumorală,
- stadiile avansate de boală în momentul diagnosticului

De asemenea în cadrul studiului am evidențiat beneficiile anumitor linii de tratament.

Direcțiile de continuare ale cercetării constau în stabilirea unui algoritm prognostic pentru pacienții care au prezentat recăderi și care trebuie altfel abordați terapeutic.

5.3. LIMITELE STUDIULUI

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți care au fost diagnosticați per primam cu mielom multiplu. Nu au fost incluși în studiu pacienți cu recăderi, ceea ce nu a permis evidențierea influenței factorilor de prognostic identificați asupra ratei de supraviețuire a acestora.

5.4. AVANTAJELE ȘI DEZAVANTAJELE TEHNICO-ECONOMICE

Încadrarea pacienților în grupe de risc bazate pe identificarea factorilor de prognostic negativ ar permite instituirea unei terapii personalizate. Toate acestea ar determina probabil o reducere a duratei de spitalizare pentru acești pacienți, creștere a ratei de supraviețuire a pacienților care au ca efect pe termen lung și îmbunătățirea stării de sănătate a populației.

5.5. CONCLUZIILE STUDIULUI

- La evaluarea supraviețuirii în funcție de tipul de tratament efectuat, aceasta nu variază foarte mult, în cazul tratamentului cu VAD durata de supraviețuire este de aproximativ 45 de luni spre deosebire de Bortezomib +Dexametazonă unde durata de supraviețuire este de 38 de luni, media fiind de 37 de luni.
- Se observă că în cazul tratamentului de a doua linie o durată mai mare de supraviețuire se întâlnește la pacienții care au urmat tratament cu Alkeran+PDN (46,343 luni) precum și la cei care au fost tratați cu Bortezomib+Dexametazonă+ Caelyx (45,941 luni). La cei tratați cu Carfilzomib și Dexametazonă și la cei tratați cu Bortezomib, Ciclofosamidă și Dexametazonă durata de supraviețuire este similară (40,188 luni). Durata de supraviețuire cea mai scăzută se întâlnește la cei tratați cu Melfalan + Talidomidă + Prednison.
- Pentru a stabili factorii de prognostic negativi pentru supraviețuire am efectuat o analiză de regresie care ne-a arătat ca predictorii ai unei durate scăzute de supraviețuire vârsta peste 60 de ani, nivelul scăzut al hemoglobinei, valoarea crescută a LDH-ului, fibrinogen și D-dimerii, valorile crescute ale ureei și creatininei, hipercalcemia, valorile crescute ale Beta 2 microglobulinei, invadarea tumorală, stadiile avansate de boală în momentul diagnosticului.
- Tratamentul de primă linie cu VAD, respectiv cel cu Bortezomib+Dexametazonă determină o creștere a duratei de supraviețuire, creștere semnificativă statistic. Nu există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea între regimurile terapeutice utilizate în linia a doua de tratament. Răspunsul la tratament constituie un factor de predicție negativă semnificativ statistic, supraviețuirea fiind mai redusă la cei cu boală progresivă și staționară.
- Studiul pilot de investigație transversal efectuat pe durata celui de-al doilea val al pandemiei COVID-19, a fost realizat în vederea evaluării cunoștințor despre nutriție și despre calitatea dietelor în cadrul unei cohorte de pacienți cu MM, și pentru a pregăti un studiu de intervenție în vederea dezvoltării cunoștințelor generale și a celor specifice despre nutriție, incluzând consilierea nutrițională.
- Beta-2microglobulina factor de prognostic grav, indicator clinic din cadrul eșantionului nostru, a fost asociat cu o dieta cu aport ridicat de carbohidrați.
- O mai bună cunoaștere a tipurilor de alimente și a valorii nutriționale ale alimentelor, alături de consiliere nutrițională personalizată, ar putea încuraja pacienții cu MM să facă alegeri mai sănătoase, fapt care ar putea extinde supraviețuirea.

Lista lucrărilor publicate

1. **Ema-Cristina Borsi**, Adina Bucur, Cristina Potre Oncu, Ovidiu Potre Oncu, Bianca Cerbu, Dan Costachescu, Ioana Ionita, Constantin Tudor Luca, Hortensia Ionita. - First Line Therapy in Multiple Myeloma: VAD vs Bortezomib-Dexamethasone, REV. CHIM, Bucharest, Volum 70, Issue 3, pag. 1017-1022, 2019, ISSN-0034-7752, <https://doi.org/10.37358/RC.70.19.3>, IF: 1,605.

2. **Borsi E**, Serban CL, Potre C, Potre O, Putnoky S, Samfireag M, Tudor R, Ionita I, Ionita H. High Carbohydrate Diet Is Associated with Severe Clinical Indicators, but Not with Nutrition Knowledge Score in Patients with Multiple Myeloma. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 19;18(10):5444, doi: 10.3390/ijerph18105444, IF: 2,849.