

Artykuły oryginalne • Original articles

Białaczka plazmocytoza: charakterystyka kliniczna i immunofenotypowa, leczenie i czas przeżycia chorychMaria Kraj, Ryszard Poglód, Joanna Kopeć-Szlezak,
Barbara Kruk, Magdalena Łętowska

Wstęp. Białaczka plazmocytoza (BP) jest rzadką, agresywną hematologiczną chorobą nowotworową, występującą jako pierwotna postać (pBP) albo jako wtórna w wyniku transformacji białaczkowej szpiczaka plazmocytozy (wtórna białaczka plazmocytoza – wBP). Stanowi mniej niż 5% chorób nowotworowych plazmocytoz. Dotychczas opublikowano zaledwie kilka badań obejmujących kilkudziesięciu chorych.

Pacjenci i metody. Poddano badaniom obejmującym charakterystykę kliniczną i immunofenotypową oraz wyniki leczenia i czas przeżycia 63 chorych na BP leczonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Wyniki. U 37 chorych rozpoznano pBP, a u 26 wBP. Prospektywna analiza cytometryczna ekspresji antygenów na komórkach plazmatycznych szpiku i krwi obwodowej chorych na BP pozwoliła na ustalenie następującego immunofenotypu białaczkowych komórek plazmatycznych: CD38⁺⁺, CD138⁺, CD54⁺, CD49⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD126⁺, CD19⁻, CD45⁻. U 1/3 chorych komórki plazmatyczne wykazywały ekspresję CD56, CD71, CD117. W pBP tylko u jednego chorego (2,9%) wykryto białko monoklonalne klasy IgA, natomiast we wBP białko tej klasy wykryto w 42% przypadków. W jednym przypadku pBP stwierdzono niezwykle rzadko występujące białko monoklonalne klasy IgE. Chorzy otrzymywali chemioterapię układową lekami alkilującymi i antracyklinami, w 2 przypadkach połączoną z autologiczną transplantacją (ASCT) i w 8 przypadkach także z zastosowaniem nowych leków, takich jak talidomid, lenalidomid lub bortezomib. Pośród ocenianych chorych z pBP w 17% uzyskano CR, w 8% nCR, w 50% PR, w 8% MR, a 17% chorych nie zareagowało na leczenie. Czas wolny od progresji wahał się od 2 do 33 miesięcy (mediana 6 miesięcy). Czas przeżycia chorych otrzymujących monochemioterapię i polichemioterapię wahał się odpowiednio od 4 do 24 miesięcy i od 3 do 50 miesięcy. Mediana czasu przeżycia wszystkich chorych na pBP wynosiła 9 miesięcy. Dziesięciu chorych (27%) przeżyło dłużej niż 20 miesięcy i było wśród nich 4 chorych leczonych bortezomibem, 2 ASCT, 1 talidomidem i 1 lenalidomidem. We wBP średnia czasu do progresji białaczkowej szpiczaka plazmocytozy wynosiła 21 miesięcy (zakres od 4 do 90 miesięcy). Leczenie chorych na wBP było nieskuteczne, tylko u 3 chorych osiągnięto chwilową poprawę kliniczną. Mediana czasu przeżycia chorych na wBP wynosiła 2 miesiące. U 4 chorych białaczkowa transformacja szpiczaka plazmocytozy wystąpiła w trakcie leczenia talidomidem, a u 1 chorego miesiąc po leczeniu rHuG-CSF.

Wnioski. Badanie immunofenotypowe komórek plazmatycznych w BP przyspiesza i umożliwia prawidłowe rozpoznanie i może być użyteczne w wykrywaniu resztkowej choroby nowotworowej w przypadkach z ekspresją aberrantnego antygeny i w rozwoju nowych terapii, skierowanych przeciw specyficznym celom na błonie komórkowej. Nasze obserwacje sugerują, że leczenie skojarzone bortezomibem, doksorubicyną i deksametazonem może być skutecznym leczeniem indukcyjnym w pBP, zwłaszcza u kandydatów do ASCT, jednakże ASCT niewiele poprawia wyniki leczenia.

Plasma cell leukemia: clinical and immunophenotypic characteristics, treatment and survival

Objectives. Plasma cell leukemia (PCL) is a rare aggressive hematological malignancy that originates either as primary disease (pPCL) or as secondary leukemic transformation (sPCL) of multiple myeloma. It represents less than 5% of malignant plasma cell diseases and so far a few studies based on several dozens of patients have been reported. We report a clinical, immunophenotypic, treatment and survival study of 63 patients with PCL treated at the Institute of Hematology and Transfusion Medicine in Warsaw.

Results. pPCL was diagnosed in 37 patients and sPCL in 26 patients. Prospective flow cytometric analysis of antigen expression on bone marrow and peripheral blood plasma cells of PCL patients allowed to establish the following immunophenotype of leukemic plasma cell: CD38⁺⁺, CD138⁺, CD54⁺, CD49⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD126⁺, CD19⁻, CD45⁻. In one third of our patients leukemic plasma cells expressed CD56, CD71, CD117. IgA monoclonal protein isotype was

revealed in only one case of pPCL (2.9%) and in 42.4% of sPCL. In one case of pPCL an extremely rare IgE monoclonal protein was detected. The patients were given systemic chemotherapy, in 2 cases combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) and in 8 cases with novel agents such as thalidomide, lenalidomide or bortezomib. In 17% of assessed pPCL patients CR was achieved, in 8% nCR, in 50% PR, in 8% MR and 17% of patients did not respond to treatment. Progression free survival ranged from 2 to 33 months (median: 6 months). Survival times of the evaluated patients receiving single agent and combination chemotherapy ranged from 4 to 24 months and from 3 to 50 months, respectively. The median survival time of all pPCL patients was 9 months. Ten patients (27%) survived more than 20 months; of these – 4 patients treated with bortezomib, 2 with ASCT, 1 with thalidomide and 1 with lenalidomide. In sPCL the median time to leukemic progression from multiple myeloma was 21 months (range 4-90 months). Among sPCL, treatment was ineffective and only in 3 patients temporary clinical improvement was achieved; median survival duration was 2.0 months. In 4 cases of multiple myeloma leukemic transformation occurred following thalidomide therapy, and in one case, one month after treatment with rHu G-CSF.

Conclusions. Immunophenotyping of plasma cells in PCL permits quick and proper diagnosis and might be useful for detecting minimal residual disease in cases with aberrant antigen expression and for the selection of therapeutic agents towards specific membrane targets. Our findings suggest that combination chemotherapy with bortezomib, doxorubicin and dexamethasone may be an effective induction treatment for pPCL, particularly in patients eligible for ASCT, however ASCT provides only a modest improvement of outcome.

Słowa kluczowe: białaczka plazmocytoza, immunofenotyp, leczenie, czas przeżycia

Key words: plasma cell leukemia, immunophenotypic, therapy, survival

Wstęp

Białaczka plazmocytoza (BP) jest najbardziej agresywnym nowotworem plazmocytozowym cechującym się obecnością komórek plazmatycznych we krwi obwodowej, niedojrzałością i heterogennością komórek proliferujących, ostrym przebiegiem klinicznym, występowaniem pozaszpikowej lokalizacji procesu chorobowego i złym rokowaniem [1].

Podczas gdy choroba pierwotna (pierwotna białaczka plazmocytoza – pBP) pojawia się jako białaczka *de novo*, to wtórna transformacja do postaci białaczkowej (wtórna białaczka plazmocytoza – wBP) powstaje w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego [2, 3], prawdopodobnie w wyniku transformacji klonalnej. We wcześniejszych doniesieniach takie aberracje cytogenetyczne jak hipodiploidalność, złożone nieprawidłowości oraz obecność monosomii 13, t(11;14) i t(14;16) były częściej opisywane w przebiegu pBP niż w przebiegu zaawansowanego szpiczaka [4, 5]. W badaniu IFM, którym objęto 34 chorych z pBP, aż u 68% pacjentów obserwowano monosomię 13, która mogła być odpowiedzialna za złe rokowanie chorych z BP [5]. Niedawno opublikowane badanie z Mayo Clinic (USA) przeprowadzone na grupie 41 chorych (18 z pBP i 23 z wBP) [6] umożliwiło lepsze zrozumienie podłoża genetycznego BP i zasugerowało, że pBP i wBP stanowią dwie odmienne jednostki chorobowe. Wykazano, że translokacje miejsca 14q32 w łańcuchach ciężkich immunoglobulin znamienne przeważają w pierwotnej i wtórnej BP (odpowiednio 82% i 87%). W pBP translokacje IgH dotyczą prawie wyłącznie 11q13 (CCND1), co przemawia za znaczeniem etiologicznym tej aberracji, podczas gdy w przypadku wBP znaczenie mają liczne sparowane onkogeny, w tym 11q13, 4p16 (FGFR3/MMSET) i 16q23 (MAF), co podsumowuje zmiany w szpiczaku plazmocytozowym. Zarówno w przypadku pBP, jak i wBP obserwuje się inaktywację TP53 poprzez mutację kodu-

jącą lub delecję 17p13 – anomalię genetyczną, kojarzoną ze złym rokowaniem i krótkim przeżyciem. pBP i wBP wykazują częste mutacje N-RAS lub K-RAS. Złe rokowanie w przebiegu pBP przewiduje się w obliczu obecności transformacji MYC [6]. W badaniu obejmującym 11 chorych z BP Chiechio i wsp. [7] wykazali, że deregulacja MYC stanowi podstawową zmianę molekularną, odpowiedzialną za onkogenezę BP.

BP jest rzadką chorobą. Stanowi mniej niż 5% nowotworów plazmocytozowych, w związku z czym dotychczas pojawiło się zaledwie kilka badań obejmujących kilkadziesiąt przypadków chorych z tym schorzeniem [1-6, 9, 10]. Jednocześnie BP od dawna stanowi przedmiot naszego zainteresowania klinicznego. Pierwsze 13 przypadków opisaliśmy już w 1982 r. [8]. W naszej następnej publikacji przedstawiliśmy analizę 520 chorych na nowotwory złośliwe związane z proliferacją komórek plazmocytozowych, leczonych w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w latach 1959-1996. W tej grupie chorych pBP rozpoznano w 18 przypadkach (3,5%); w dalszych 12 przypadkach (2,3%) BP pojawiła się w terminalnym stadium szpiczaka plazmocytozowego. We wspomnianej pracy przywiązaliśmy szczególną wagę do trudności diagnostycznych i do przedstawienia skuteczności chemioterapii konwencjonalnej [1]. W latach 1997-2010 prowadzone były dalsze prospektywne badania kliniczne oraz immunofenotypowe [11]. Od 1999 r. w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego i BP stosowane są nowe leki, takie jak talidomid, bortezomib lub lenalidomid. W niniejszej pracy przedstawiamy wyniki analizy klinicznej, immunofenotypowania oraz skuteczności leczenia w grupie 63 chorych z BP. Ocena skuteczności leczenia obejmuje również nowe leki przeciwszpiczakowe. Badanie to należy do trzech największych, kiedykolwiek opublikowanych, badań chorych na BP.

Material i metody

Pacjenci

Badaniem objęto 63 chorych z BP (37 przypadków postaci pierwotnej, 26 – postaci wtórnej), hospitalizowanych w Klinice Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w latach 1965-2009.

W momencie postawienia rozpoznania w przypadku wszystkich chorych odnotowywano następujące parametry: wiek, płeć, kompletne wyniki badań morfologicznych krwi, odsetek plazmacytów w szpiku kostnym (podczas pobierania szpiku do badania FACS wykonywano standardowe rozmazy, barwione metodą May-Grünwald-Giemsa), izotyp białka monoklonalnego (badany z zastosowaniem zestawów do elektroforezy immunofiksacyjnej firmy Beckman Paragon), wydalanie dobowe immunoglobulin w moczu, stężenie białka monoklonalnego w surowicy, stężenie w surowicy albumin, wapnia, kreatyniny, LDH i β_2 -mikroglobuliny (badanej z zastosowaniem analizatora Beckman ARRAY 360), badanie radiologiczne całego układu kostnego oraz stadium choroby zarówno wg klasyfikacji Durie i Salmona, jak i wg International Staging System dla szpiczaka plazmacytowego [12]. BP rozpoznawano na podstawie bezwzględnych wartości liczbowych określających występowanie komórek plazmatycznych we krwi, uznając za znamienne liczbę powyżej $2,0 \times 10^9/L$ lub odsetkowo – jeśli komórki plazmatyczne stanowiły co najmniej 20% wszystkich komórek układu białokrwinkowego we krwi obwodowej, przy obecności innych typowych objawów złośliwego rozrostu plazmacytowej linii komórkowej. W przypadku 9 chorych rozpoznanie BP postawiono na podstawie obecności co najmniej 10% lub $0,5 \times 10^9/L$ komórek plazmatycznych we krwi obwodowej. Badania krwi i szpiku kostnego, badania radiologiczne układu kostnego oraz stężenia białka monoklonalnego w surowicy i w moczu były powtarzane w toku obserwacji klinicznej.

Przed wykonaniem aspiracji lub biopsji szpiku każdorazowo uzyskiwano zgodę pacjenta.

Pacjenci otrzymywali chemioterapię, w dwóch przypadkach w połączeniu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, a w 8 – w połączeniu z nowymi lekami, takimi jak talidomid, lenalidomid lub bortezomib.

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Remisję całkowitą (CR) definiowano jako brak stwierdzalnego białka monoklonalnego w surowicy i w moczu w badaniu immunofiksacyjnym oraz spadek odsetka plazmacytów poniżej 5% w aspiracie szpiku kostnego, w połączeniu z brakiem obecności komórek plazmatycznych we krwi obwodowej. Częściową remisję (PR) rozpoznawano u chorych, u których doszło do obniżenia wyjściowego stężenia białka monoklonalnego w surowicy o co najmniej 50%, obniżenia stężenia białka Bence Jonesa w moczu o ponad 90% lub/i redukcji odsetka plazmacytów o 50%. U chorych, u których spadek stężenia białka monoklonalnego w surowicy osiągnął od 25% do 49%, a ilość białka Bence Jonesa w moczu obniżyła się o 50-89%, ale nadal przekraczała 0,2 g na 24 godz. rozpoznawano słabą odpowiedź (MR). U wszystkich chorych, u których nie obserwowano CR, PR i MR, stwierdzano brak odpowiedzi na leczenie (NR).

Przygotowanie komórek i immunofluorescencja

Immunofenotypowanie odbywało się jednocześnie w preparatach świeżo pozyskanych ze szpiku kostnego i z krwi obwodowej. Preparaty poddawane były inkubacji w obecności przeciwciał monoklonalnych dla poszukiwanych antygenów, w czasie zaleconym przez producentów poszczególnych przeciwciał. Stosowano trójkolorowe barwienie komórek przy użyciu mysich przeciwciał

monoklonalnych przeciwko antygenom ludzkim. Przeciwciała były sprzężone z odpowiednimi fluorochromami. Antygeny znajdujące się na powierzchni komórek oceniane były za pomocą immunofluorescencji bezpośredniej, z zastosowaniem izotiocyjanianu fluoresceiny (FITC)-, fikoerytryny (PE)-, cyjanku fikoerytryny 5 (PE-Cy5) w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi dla antygenów: CD138-FITC, CD138-PE (Serotec, Zjednoczone Królestwo), CD38-PE-Cy5, CD45-FITC, CD45-PE-Cy5, CD56-PE, CD29-FITC, CD18-FITC, CD71-FITC, CD19-FITC, CD20-PE, $\kappa/\lambda/CD19$ (DAKO, Dania), CD49d-PE, CD11b-PE, CD117-PE, CD33-PE (Becton Dickinson, USA), CD54-PE, CD44-FITC, CD11a-PE, CD126-PE (Beckman Coulter, USA). Wyniki dodatnie określano za pomocą próbek kontrolnych, zawierających izotypowe immunoglobuliny, sprzężone z FITC-, PE-, PE-Cy5.

Analiza metodą cytometrii przepływowej

Próbki analizowano przy użyciu cytometru przepływowego Cyto-Absolute z oprogramowaniem ImmunoCount II (ORTHO, Raritan, NJ, USA). Każdorazowo analizowano 10 000 komórek. Poszukiwano komórek plazmatycznych, które identyfikowano za pomocą stwierdzenia silnej ekspresji CD38, ekspresji CD138 i CD45^{low/-} oraz typowego rozpraszania światła. Monoklonalność potwierdzano za pomocą analizy lekkich łańcuchów immunoglobulin. Komórki CD38⁺⁺/CD138⁺ analizowano w kierunku obecności wszystkich badanych antygenów. Obliczano odsetek wyników dodatnich w podgrupie komórek plazmatycznych i porównywano go z wynikami uzyskiwanymi w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiano jako odsetek komórek charakteryzujących się ekspresją badanego antygeny. Jako wartość progową dla stwierdzenia dodatkowej ekspresji antygeny przyjęto odsetek powyżej 20% komórek plazmatycznych.

Standaryzację cytometrii przepływowej prowadzono za pomocą kalibracji fluorosferycznej DAKO oraz zewnętrznych próbek kontrolnych z zastosowaniem CEQUAL.

Analiza statystyczna

Grupy porównywano stosując test t Studenta oraz test Mann-Whitney'a, z zastosowaniem programu Statistica. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od postawienia rozpoznania BP do zgonu lub ostatniej obserwacji chorego.

Wyniki

BP rozpoznano u 63 chorych – u 37 postaci pBP, a u 26 wBP. Rozpoznanie choroby poprzedzały takie objawy jak utrata wagi ciała u 4 chorych oraz krwawienia patologiczne i niewydolność nerek, wymagająca dializoterapii w 8% przypadków. Zarówno kliniczna, jak i biologiczna charakterystyka choroby została przedstawiona w Tabeli I, a wyniki analizy immunofenotypowej – w Tabeli II.

Pacjenci, u których stwierdzono pBP, byli młodsi (mediana wieku 60,5) niż pacjenci z wBP (62,5). W przypadku wBP mediana czasu do wystąpienia progresji białaczkowej w przebiegu szpiczaka plazmacytowego sięgnęła połowy czasu (21,0 miesięcy; zakres: 4-90 miesięcy) pomiędzy rozpoznaniem szpiczaka plazmacytowego a medianą przeżycia chorych na szpiczaka, co sugeruje, że transformacja z postaci szpiczaka plazmacytowego do postaci wBP nie pojawia się późno w toku choroby, lecz może również wystąpić w okresie wcześniejszym. Pozaszpiczkowa lokalizacja choroby była bardziej ewidentna w przypadku pBP niż wBP (Tab. I). W przypadku pBP

Tab. I. Charakterystyka chorych na białaczkę plazmocytową (BP)

Parametr	Pierwotna BP n= 37	Wtórna BP n=26	Wartość P
Płeć:			
żeńską (%)	54	54	
męską (%)	46	46	
Wiek (lata) x ± SD; średnia, zakres	59,1±14,6; 60,5	63,5±10,0; 62,5	0,19
Zajęcie narządów (% przypadków):			
<i>splenomegalia</i>	50	27	0,17
<i>hepatomegalia</i>	60	38	0,19
<i>limfadenopatia</i>	20	13	
<i>nacieki w centralnym układzie nerwowym</i>	5,2	0	
<i>nacieki w tkankach miękkich</i>	0	19	
Zburzenia neurologiczne (% przypadków)	35	30	
Osteoliza (% przypadków)	64	90	0,17
Stężenia w surowicy:			
Wapń > 2,75 mmol/L (% przypadków)	56	25	0,04
Kreatynina > 2,0 mg/dl (% przypadków)	51	50	
β_{2M} > 5,5 mg/L (% przypadków)	77	44	
β_{2M} (mg/L) x ± SD; średnia	10,86±8,74; 9	6,6±6,1; 3,0	0,2232
u chorych z kreatyniną >2,0 mg/dl	15,53±9,55; 13,65	14,3±2,2; 15,2	0,8388
u chorych z kreatyniną <2,0 mg/dl	5,2±2,6; 5,6	2,7±2,1; 2,3	0,1220
LDH > 450 U/L (% przypadków)	43	58	
LDH U/l x ± SD; średnia	653±851; 409	1104±1209; 524	0,2728
Krwinki białe we krwi x 10 ⁹ /L x ± SD; średnia	20,56±20,40; 13,5	10,85±11,63; 5,8	0,0307
Komórki plazmatyczne we krwi (%) x ± SD, średnia	41,86±23,62; 38,5	28,30±14,66; 26	0,0121
Komórki plazmatyczne we krwi (x 10 ⁹ /L) x ± SD; średnia	10,18±15,35; 3,76	3,00±3,09; 1,895	0,0208
Hemoglobina (g/dl) x ± SD; średnia	8,58±1,44; 8,0	8,9±0,96; 9,0	0,4994
Hemoglobina < 8,0 g/dl (% przypadków)	42	22	
Płytki x 10 ⁹ /L x ± SD; średnia	86,34±78,43; 62	78,5±50,9; 64,5	0,8168
Płytki < 100,0 x 10 ⁹ /L (% przypadków)	62	66	
Izotyp białka monoklonalnego (% przypadków)			
IgG	71,1	50,0	
IgA	2,9	42,4	0,001
IgE	2,9		
tylko łańcuchy lekkie	14,4	3,8	0,020
niewydzielający	5,8	3,8	
IgG poliklonalna + BJK	2,9		
Białko monoklonalne w moczu (% przypadków)	72	77	
Komórki plazmatyczne w szpiku (%) x ± SD; średnia	67,08±22,14; 71,5	61,61±26,01; 59,5	0,3828
Okres choroby wg Durie & Salmona (% przypadków)			
II	20	20	
III	80	80	

Parametr	Pierwotna BP n= 37	Wtórna BP n=26	Wartość P
Okres choroby wg ISS (% przypadków)			
I	7	25	
II	7	25	
III	86	50	
Czas do transformacji szpiczaka we wtórna białaczkę plazmocytową (miesiące) średni, zakres		21; 4-90	
Czas przeżycia (miesiące), mediana, zakres	9; 0,1-50	2; 0,1-8,0	0,0008

częściej stwierdzano hepatomegalię (60 vs 38%, $p=0,19$), splenomegalię (50 vs 27%, $p=0,17$) oraz limfadenopatię (20 vs 13%). W przypadku ośmiu chorych z wBP i 13 chorych z pBP stwierdzano różne postaci neuropatii, w 3 przypadkach przyjęły one postać porażenia nerwu okoruchowego. W 2 przypadkach pBP obserwowano nacieki białaczkowe w OUN, w jednym przypadku wBP stwierdzono nacieki komórek plazmocytowych w jądrze. Zmiany osteolityczne występowały częściej w przypadku wBP, co nie odbiega od typowego przebiegu schorzenia pierwotnego – szpiczaka plazmocytozowego (wBP 90% vs pBP 64%, $p=0,17$). W obu rodzajach białaczki obserwowano porównywalny odsetek występowania upośledzenia czynności nerek (51 vs 50%), aczkolwiek upośledzenie czynności nerek występowało częściej u chorych na pBP, niż w przypadku chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozowym. Chorzy na pBP prezentowali wyższe stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny (mediana 5,6 mg/L) niż chorzy na wBP (mediana 2,3 mg/L). Podwyższone stężenie wapnia w surowicy występowało częściej u chorych na pBP (56%) niż u chorych na wBP (25%). Obecność białka monoklonalnego stwierdzono w przypadku 95,3% chorych z BP, aczkolwiek odsetek chorych z nowotworem syntetyzującym wyłącznie łańcuchy lekkie był znacznie wyższy w przypadku pBP (14,4%) niż w przypadku wBP (3,8%). Odwrotnie – obecność izotypu monoklonalnego białka IgA stwierdzono wyłącznie w przypadku jednego chorego z pBP (2,9%) i w przypadku aż 42,4%

chorych z wBP. W jednym przypadku pBP stwierdzono obecność wyjątkowo rzadko występującego białka monoklonalnego IgE.

W przypadku 7 chorych, którzy zostali już uprzednio opisani, i u których analiza immunofenotypowa była niedostępna [1], napotkano trudności diagnostyczne. Problemy diagnostyczne związane były przede wszystkim ze znacznym pleomorfizmem komórek proliferujących. Ich rozbieżności morfologiczne były bardzo duże i obejmowały dojrzałe plazmocyty, limfoplazmocyty, komórki limfoidalne i chłoniakopodobne lub nisko zróżnicowane, atypowe komórki blastyczne. Badania histopatologiczne preparatów pozyskanych ze szpiku kostnego również nie umożliwiły postawienia jednoznacznego rozpoznania BP. Na podstawie cech histopatologicznych komórek nowotworowych rozrost kwalifikowano zazwyczaj jako limfoplazmocytoidalny lub jako chłoniak o niskim stopniu zróżnicowania. Jednakże w jednym przypadku pozorna niezgodność morfologiczna komórek proliferujących, pozyskanych ze szpiku kostnego i z krwi obwodowej oraz porównanie obrazu tych komórek z wynikami badania histopatologicznego w preparacie węzła chłonnego dostarczyły dowodów na jednoczesne wystąpienie BP i drugiej choroby limfoproliferacyjnej – limfadenopatii angioimmunoblastycznej.

W jednym przypadku pBP, przebiegającym z hepatosplenomegalią, osteolizą i brakiem białka M w surowicy i moczu, ocena histopatologiczna szpiku kostnego

Tab. II. Częstość występowania ekspresji analizowanych antygenów na komórkach plazmatycznych szpiku i krwi obwodowej u chorych na białaczkę plazmocytozową

Antygen	CD 19	CD 20	CD 38	CD 138	CD 56	CD 44	CD 29	CD 49d	CD 54	CD 18	CD 11a	CD 11b	CD 117	CD 71	CD 126	CD 33
Szpik kostny																
Liczba badanych chorych	26	5	32	32	30	18	17	17	28	23	27	17	18	20	7	4
Liczba chorych z obecną ekspresją	0 (+1)*	4	32	32	18	15	16	17	26	6	5	5	5	6	7	0
% chorych z dodatnią ekspresją	0	80	100	100	60	83	94	100	93	26	19	29	27	30	100	0
Krew obwodowa																
Liczba badanych chorych	28	6	34	34	32	20	24	23	32	26	31	17	21	20	10	10
Liczba chorych z obecną ekspresją	0	3	33	34	18	19	23	23	30	13	9	9	6	5	10	1
% chorych z dodatnią ekspresją	0	50	97	100	56	95	96	100	93	50	29	53	28	25	100	10

Objaśnienia: * jeden chory z dwiema populacjami komórek: komórki plazmatyczne CD19⁻ i CD19⁺

zaowocowała rozpoznaniem mielofibrozy, obecności nacieków plazmocytowych oraz nisko-zróżnicowanych komórek [8]. W dwóch przypadkach badania immunohistochemiczne wykazały obecność immunoglobuliny monoklonalnej w cytoplazmie komórek proliferujących – wyniki te miały podstawowe znaczenie dla rozpoznania BP [1]. W przypadkach, gdy napotyka się na trudności diagnostyczne, stwierdzenie typowych objawów proliferacji monoklonalnych plazmocytów, takich jak osteoliza lub/i obecność białka monoklonalnego w surowicy/moczu może się przyczynić do postawienia rozpoznania BP.

W jednym przypadku pBP badanie immunohistochemiczne pozwoliło stwierdzić obecność fenotypu hybridowego – komórek proliferujących, które wykazywały zarówno ekspresję antygenów charakterystycznych dla plazmocytów (PCA), jak i typowych markerów limfocytów (CD20). W innym przypadku wBP, w którym w preparatach szpiku kostnego stwierdzano obecność wybitnie atypowych komórek nowotworowych, badania morfologiczne i immunohistochemiczne wykazały obecność markerów dla mielomonocytów (CD33 i CD14) na 22% spośród plazmocytów CD38⁺CD138⁺. Z kolei w jednym z przypadków pBP IgE w szpiku kostnym chorego występowały równolegle dwa podtypy komórek nowotworowych – duże, ziarniste komórki CD38⁺, CD138⁺, CD44⁺, CD54⁺, CD56⁺, CD117⁺, CD45⁻, CD19⁻, immunofenotypowo odpowiadające plazmocytom oraz mniej liczne komórki CD19^{dim}, CD38⁺, CD138⁺ o cechach limfoplazmocytów.

Wyniki analizy immunofenotypowej w cytometrii przepływowej chorych na BP przedstawiono w Tabeli II.

Poza typową ekspresją CD38 i CD138, komórki plazmatyczne szpiku kostnego cechowała następująca odsetkowa ekspresja antygenów: CD49d 100%, CD29 94%, CD54 93%, CD44 83%, CD56 60%, CD18 26%, CD11b 29%, CD11a 19%, CD117 27%, CD71 30%, CD126 100% i CD19 0%. W komórkach plazmatycznych, obecnych we krwi obwodowej, odsetek ekspresji tych samych antygenów wyglądał następująco: CD49d 100%, CD29 96%, CD54 93%, CD44 95%, CD56 56%, CD18 50%, CD11b 53%, CD11a 29%, CD117 26%, CD71 28%, CD126 100% i CD19 0%. Ekspresja CD54 była znamienne wyższa niż ekspresja adhezyn należących do rodziny $\beta 2$ integryn: CD11a, CD18 i CD11b, zarówno na komórkach ze szpiku kostnego, jak i na komórkach z krwi obwodowej ($p < 0,01$).

W 7 przypadkach pBP przeprowadzono badania cytogenetyczne. W jednym z tych przypadków analizowana populacja plazmocytów wykazywała wyłącznie obecność komórek poliploidalnych z liczbą chromosomów od 94 do 101 (hypertetraploidia). Utrata normalnych kopii chromosomów dotyczyła następujących chromosomów: X, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20 i 21. Ich miejsce zajęły liczne markery chromosomalne: t(1;9?), dodatkowy materiał na ramieniu długim chromosomów 13 i 14, skrócone kopie chromosomu 15 oraz rozliczne, niezidentyfikowane markery chromosomalne, w tym chromosomy pierścieniowe. Kariotyp chorego można było zapisać

następująco: 94-101, XX, t(1;9?) (q21;q21), -6,-6, +8, +9, -13, +add (13) (q32) x 2, add (14)(q32), +del(15)(q24)x3, -16, -17, +add (17q) x 3, -20, -20, -21, -21, add (21) (q22) x 2, + 2 ~ 3 ring1, + ring 2, 5 ~ 9 mar [cp10].

W przypadku pBP IgE badanie cytogenetyczne komórek plazmatycznych szpiku kostnego z zastosowaniem metody GTG wykazało obecność kariotypu męskiego 46, XY, z delecją ramienia długiego chromosomu 6 i aberracjami morfologicznymi chromosomu 13, podczas gdy zastosowanie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* wykazało obecność translokacji t(11; 14), przy braku jakichkolwiek innych translokacji i delecji.

W dwóch przypadkach białaczki kariotyp określono jako 46XX9qh.

Leczenie

Znaczna większość chorych z BP 49/63 (Tab. III) otrzymywała chemioterapię skojarzoną, zazwyczaj wg protokołu VMBCP, VABCP lub naprzemiennych protokołów VMCP/VBAP; ponadto u dwóch chorych podawano cytarabinę z antracyklinami, u jednego zastosowano protokół EDAP, a u 8 nowe leki przeciwszpizakowe. U dwóch chorych przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Chemioterapię opartą tylko na melfalanie lub na połączeniu melfalanu z prednizonem zastosowano u 10 chorych U trzech chorych, którzy przeżyli mniej niż miesiąc od rozpoznania, zastosowano tylko deksametazon; jedna osoba zmarła przed rozpoczęciem leczenia. W dwóch przypadkach z zajęciem CUN zastosowano metotreksat dokanałowo, dodatkowo u jednego z tych chorych zastosowano napromienianie na obszar czaszki.

Odpowiedź na leczenie i przeżycia

13 chorych spośród 37 z rozpoznaniem pBP (tj. 35%) zmarło w ciągu dwóch miesięcy. Przypadki te zostały wyłączone z analizy skuteczności leczenia. W 4 spośród 24 analizowanych przypadków (tj. 17%) uzyskano CR, w 2 (8%) nCR, w 12 (50%) PR, w kolejnych 2 (8%) MR. U 4 (17%) chorych nie uzyskano jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie. „Dobrą odpowiedź” na leczenie obserwowano u 2 chorych leczonych monochemioterapią i u 16, u których stosowano chemioterapię złożoną. Przeżycia bez cech progresji wahały się od 2 to 33 miesięcy (mediana: 6 miesięcy). Czas przeżycia chorych poddanych analizie, leczonych monochemioterapią lub z zastosowaniem chemioterapii złożonej, wahał się, odpowiednio, od 4 do 24 miesięcy i od 3 do 50 miesięcy. Mediana przeżycia w grupie wszystkich chorych na pBP wyniosła 9 miesięcy.

7 chorych – 4 z pBP (Tab. III; pacjenci 24, 30, 36, 37) i 3 z wBP (Tab. III; pacjenci 60, 62, 63) leczonych było wg schematu: bortezomib + doksorubicyna + deksametazon (PAD).

U pierwszego spośród tych chorych z pBP, u którego odsetek plazmocytów w szpiku sięgnął 80%, bezwzględna liczba komórek plazmatycznych w krwi obwodowej

Tab. III. Odpowiedź na leczenie u chorych z pierwotną (przypadki 1-37) i wtórną (przypadki 38-63) białaczką plazmocytową

Przypa- dek	Pierwotna białaczka plazmocyтова				Wtórna białaczka plazmocyтова (BP) w końcowym okresie szpiczaka plazmocyтowego (SzP)			
	Leczenie	Odpowiedź na leczenie	PFS (miesiące)	Przeżycie (miesiące)	Przypa- dek	Leczenie	Czas przeżycia od rozpoznania (miesiące)	
							BP	SzP
1	Bez leczenia			0,1	38	MP	3	15
2	MP, PI	NR		0,5	39	MP, PI	1	7
3	M, Rtx	MR		>8,0	40	VMCP	1	38
4	M, C, P	PR	6	>15,0	41	VMP	7	28
5	V, A, M, C-MP	NR		4,0	42	MP	>5	21
6	MP, Ch	MR		24,5	43	M, VBCP	2	22
7	M	PR	2	>5,0	44	MP, VCP	2	13
8	VBCP	PR		27,0	45	M, VBCP, Cyt, A	2	92
9	VMBCP, VABCP	PR		33,0	46	MP, VCP	2	35
10	VBCP, PI	NR		2,0	47	VMCP/VBAP	8	24
11	V, C, Ch, A, P, L, TFX	PR	2	>6,0	48	VMCP/VBAP, Mit	2	22
12	Co60, VMBCP, Mtx* VABCP	CR	33**	50,0	49	VMBCP	0,3	75
13	CVAD	CR	6	10,0	50	VBAP	0,2	14
14	VMCP/VBAP, Mtx*, CytA	CR	4	9,0	51	VBAP	0,5	60
15	VCP	NR		0,5	52	VBAP	1	27
16	VBAP	NR		0,5	53	M	5	12
17	VMCP/VBAP	PR	5	10,0	54	VBAP	2	58
18	VBAP, C	NR		5,0	55	VMCP/VBAP	7	83
19	VAD, MP	NR		1,0	56	VBAP	2	44
20	VBAP, VMCP	PR	3	9,0	57	VAD	1	23
21	VAD	NR		0,5	58	CAD	3	7
22	VAD, MP	PR	4	19,0	59	D	1	19
23	D	NR		0,5	60	EDAP, Bort/D	2	31
24	VMCP, VAD, PAD	nCR	33	46,0	61	VBAP	1	25
25	VAD, VMBCP	PR	14	23,0	62	PAD	0,2	8
26	VAD	NR		4,0	63	PAD	0,1	6
27	D	NR		0,5				
28	VAD	NR		1,0				
29	D, C	NR		1,0				
30	VAD, PAD, ASCT	nCR	7	27,0				
31	VAD	NR		1,0				
32	VAD	PR	>5	>9,0				
33	CTD, RevD	PR	21	>33,0				
34	VAD	NR		2,0				
35	VAD	NR		3,0				
36	VAD, PAD, ASCT	CR	>15	>28,0				
37	VAD, PAD	PR	>5	17,0				

Objaśnienia skrótów: PFS – przeżycie wolne od progresji, NR – bez odpowiedzi, PR – częściowa odpowiedź, MR – minimalna odpowiedź, CR – całkowita odpowiedź, nCR – prawie całkowita odpowiedź A – adriablastyna, doksorubicyna, B-BCNU, C – cyklofosfamid, Ch – chlorambucyl, Cyt. – cytarabina, D – deksametazon, L – lewamizol, M – melfalan, Mit – mitoksantron, P – prednison, PI – plazmafereza, T – talidomid, Bort-bortezomib, TFX – czynnik grasiczy, V – winkrystyna, EDAP – etopozyd + deksametazon + arabinozyd cytozyny + cisplatyna, PAD – bortezomib + doksorubicyna + deksametazon, Mtx* – metotretsat dokonalewo, Rev – rewlimid, ASCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych, Rtx, 60Co – napromienianie, ** – czas trwania trzech remisji (łącznie)

wynosiła $3,7 \times 10^9/L$, stężenie białka monoklonalnego IgG λ w surowicy wynosiło 8,5 g/dl, i u którego stwierdzano osteolizę, bortezomib podano dwukrotnie jako leczenie indukcyjne i powtórzono przy stwierdzeniu nawrotu. Osiągnięto prawie całkowitą remisję (nCR) (zniknięcie komórek plazmatycznych z krwi obwodowej i ze szpiku, brak stwierdzalnego białka M w elektroforzezie, nadal stwierdzalne białko M w immunofiksacji), stosując indukcyjne leczenie wg schematu PAD. U tego pacjenta stwierdzano zakażenie *herpes zoster* oraz toksyczność neurologiczną w stopniu 2. Po podaniu cyklofosfamidu i G-CSF, zebrano komórki macierzyste z krwi obwodowej. Po podaniu melfalanu w dawce 200 mg/m² wykonano autologiczny przeszczep komórek macierzystych, który zaowocował całkowitą remisją. CR utrzymywała się przez 7 miesięcy. Częściową remisję uzyskano po ponownym leczeniu nawrotu choroby według PAD, jednak towarzyszyła jej toksyczność hematologiczna, infekcje oraz nasilenie objawów obwodowej neuropatii czuciowej. Zgon z powodu progresji choroby nastąpił po 27 miesiącach od rozpoznania i po 8 miesiącach od nawrotu BP. W drugim przypadku pBP, z niewydolnością nerek wymagającą hemodializy i z ciężką trombocytopenią, leczenie PAD spowodowało częściową odpowiedź, z poprawą czynności nerek i zwiększeniem liczby płytek krwi. Po 8 cyklach PAD, 16 miesięcy od momentu rozpoznania BP, osoba ta pozostawała w stanie ogólnym dobrym. Trzecia osoba z nawrotem pBP po trwającej 33 miesiące remisji uzyskanej za pomocą chemioterapii konwencjonalnej, zmarła z powodu progresji choroby po zakończeniu dwóch cykli leczenia bortezomibem, osiągając w sumie przeżycie 46-miesięczne od chwili rozpoznania BP. W przypadku pBP IgE leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem VAD zapewniło częściową odpowiedź; w następnej kolejności zastosowano PAD, zapewniając nCR. Po leczeniu wysokimi dawkami melfalanu i przeprowadzeniu autologicznego przeszczepu komórek macierzystych uzyskano CR. Osoba ta pozostaje w obserwacji do chwili obecnej, tj. 28 miesięcy od rozpoznania i 15 miesięcy od uzyskania CR.

W jednym przypadku leczenie z zastosowaniem CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), zastosowane jako pierwszy rzut terapii, zapewniło częściową remisję, utrzymującą się przez 14 miesięcy. Ze względu na cechy polineuropatii, które rozpoczęły się w okresie częściowej remisji po CTD, jako kolejny rzut leczenia zastosowano lenalidomid i deksametazon, które umożliwiły przedłużenie częściowej remisji o kolejne 7 miesięcy (Tab. III, przypadek 33).

W Tabeli IV przedstawiono charakterystykę chorych z pBP, u których uzyskano całkowite przeżycia powyżej 20 miesięcy. Poniżej omówiono przebieg choroby osoby, która osiągnęła najdłuższe przeżycie (Tab. IV, przypadek 3), a u której początkowo były istotne problemy z ustaleniem rozpoznania.

Jest to przypadek 23-letniego studenta z półrocznym wywiadem gorączki o nieznannej etiologii oraz splenomegalią i limfadenopatią. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczny stopień anemii, obecność w surowicy

białka monoklonalnego IgG κ oraz obecność komórek limfoidalnych w krwi obwodowej i szpiku odpowiednio w odsetku 27% i 10%. W dwukrotnie wykonanych badaniach histopatologicznych węzłów chłonnych, w usuniętej śledzionie oraz w preparacie pobranym z wątroby nie stwierdzono cech nowotworu. Po upływie 6 miesięcy liczba krwinek białych w krwi wzrosła do $29 \times 10^9/L$, a odsetek komórek limfoidalnych wynosił 76%. Stwierdzenie w ich cytoplazmie obecności białka monoklonalnego IgG κ miało decydujący wpływ na postawienie rozpoznania BP. Rozpoczęto leczenie złożonym schematem chemioterapii typu VMBCP, które kontynuowano aż do zakończenia okresu obserwacji. W wyniku leczenia trzykrotnie uzyskiwano całkowitą remisję. Pierwszy okres remisji utrzymywał się 19 miesięcy, drugi – 10 miesięcy, a trzeci – zaledwie 4 miesiące. Podczas nawrotu poziom leukocytozy w krwi osiągnął $8 \times 10^9/L$, w krwi obwodowej pojawiły się komórki plazmatyczne oraz, po drugim okresie remisji, obserwowano objawy zajęcia OUN. Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdziło obecność nacieków plazmacytowych w OUN. Chemioterapia, w połączeniu z dokanałowym podawaniem metotreksatu oraz napromienieniem czaszki, pozwoliła uzyskać ostatni, najkrótszy okres remisji. W trakcie kolejnego nawrotu nie obserwowano poprawy podczas trwającego 6 miesięcy leczenia. Chory zmarł z powodu sepsy oraz uogólnionego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W trakcie badania sekcyjnego stwierdzono mnogie nacieki plazmacytów w obrębie narządów wewnętrznych. Chory osiągnął całkowite przeżycie 58 miesięcy od stwierdzenia pierwszych objawów choroby, 50 miesięcy od postawienia rozpoznania BP. Sumarycznie dzięki leczeniu uzyskano 33 miesiące remisji.

Wśród 26 chorych na wBP (Tab. III), przejściową poprawę stanu klinicznego udało się uzyskać zaledwie w 3 przypadkach, a mediana przeżycia wyniosła 2 miesiące. Nie uzyskano remisji. Analiza wpływu zastosowanego leczenia na przebieg choroby wykazała, że w 4 przypadkach transformacja szpiczaka plazmacytowego do postaci białaczkowej nastąpiła po leczeniu talidomidem, a w jednym przypadku – do transformacji takiej doszło po jednym miesiącu leczenia rHu G-CSF.

Wyniki badań immunofenotypowych oraz osiągnięte okresy przeżycia zostały przedstawione w Tabeli V. Chorzy z ekspresją molekuly adhezyjnej CD56 (N-CAM) oraz integryny CD18 osiągnęli znacząco dłuższe przeżycia w grupie pBP niż w grupie wBP (odpowiednio: $p=0,028$ i $p=0,050$). Odwrotnie, w przypadku chorych z ujemną ekspresją CD56 i CD18 nie stwierdzono różnicy statystycznej w długości przeżycia w grupach z pBP i wBP (odpowiednio: $p=0,392$ i $p=0,21$).

Dyskusja

Przeprowadzona przez nas za pomocą cytometrii przepływowej prospektywna analiza ekspresji antygenów komórek plazmatycznych, pozyskanych ze szpiku kostnego i z krwi obwodowej 36 chorych na BP, pozwoliła określić następujący immunofenotyp białaczkowej komórki

Tab. V. Immunofenotyp i czas przeżycia w pierwotnej i wtórnej białaczce plazmocytovej

Chorzy z rozrostem plazmocytozym:	Pierwotna białaczka plazmocytova				Wtórna białaczka plazmocytova			
	Liczba przypadków	Czas przeżycia (miesiące)		Wartość P	Liczba przypadków	Czas przeżycia (miesiące)		Wartość P
		x ± SD	Mediana (zakres)			x ± SD	Mediana (zakres)	
CD11b ⁺	4	3,9±4,3	2,5 (0,5-10)	0,297	5	1,2 ± 0,8	1,0 (0,2-2)	0,780
CD11b ⁻	9	9,7±10	5,0 (0,5-25)		3	1,0±0,9	1,0 (0,2-2)	
CD11a ⁺	5	10,8±10,5	5,0 (1-25)	0,937	6	1,9±1,7	1,5 (0,2-5)	0,820
CD11a ⁻	6	10,3±13,7	3,0 (0,5-46)		8	1,6±2,2	1,0 (0,2-7)	
CD18 ⁺	6	10,7±9,4	7,5 (1-25)	0,717	7	2,6±2,5	2,0 (0,2-7)	0,491
CD18 ⁻	11	8,3±14,2	2,0 (0,5-46)		8	1,7±2,2	1,0 (0,2-7)	
CD29 ⁺	13	11,4±14,3	4,0 (0,5-46)		10	1,6±1,5	1,0 (0,2-5)	
CD29 ⁻	0				1		7,0	
CD44 ⁺	15	10,8±13,9	3,0 (0,5-46)		6	1,7±0,8	1,5 (1-3)	
CD44 ⁻	1		2,0		2		0,5; 1	
CD49 ⁺	13	11,4±14,3	4,0 (0,5-46)		8	1,5±0,9	1,5 (0,2-3)	
CD49 ⁻	0				2		0,5; 1	
CD54 ⁺	19	10,3±12,7	4,0 (0,5-46)		12	2,1±2	1,5 (0,2-7)	
CD54 ⁻	1		0,5		1		0,5	
CD56 ⁺	8	7,7±7,5	6,0 (0,5-19)	0,582	10	1,8±2	1,0 (0,2-7)	0,528
CD56 ⁻	11	12,2±15,5	4,0 (0,5-46)		3	2,6±2	2,0 (1-5)	
CD71 ⁺	4	10,7±9,1	9,5 (1-23)	0,430	3	2,0±2,5	1,0 (0,2-5)	0,932
CD71 ⁻	10	6,5±8,7	2,5 (0,5-25)		5	2,2±2,7	1,0 (0,2-7)	
CD117 ⁺	3	3,8±4,5	2,0 (0,5-9)	0,172	3	2,7±3,7	1,0 (0,2-7)	0,920
CD117 ⁻	12	15,7±13,7	17,0 (0,5-46)		7	2,9±2,3	2,0 (0,5-7)	
CD126 ⁺	6	17,3±18,3	14,0 (1-46)		4	1,5±1,2	1,5 (0,2-3)	

plazmatycznej: CD38⁺⁺, CD138⁺, CD54⁺, CD49d⁺, CD29⁺, CD44⁺, CD126⁺, CD19⁻, CD45⁻. We wszystkich przebadanych przypadkach BP obserwowano silną ekspresję receptora IL-6 (CD126). IL-6 uznawana jest jako najważniejszy czynnik wzrostu komórek szpiczaka, tak *in vitro*, jak i *in vivo*. IL-6 wpływa na przeżycie i proliferację komórek szpiczaka poprzez mechanizmy autokryjne lub/i parakryjne. Nasze obserwacje mogą wyjaśniać agresywną proliferację komórek plazmatycznych u chorych z BP i sugerować, że zastosowanie przeciwciała przeciw IL-6, w połączeniu z przeciwciałem dla IL-6R, może być bardziej skuteczne w leczeniu BP niż tylko przeciwciało przeciw IL-6. [13].

W przedstawionej grupie chorych w 55% przypadków pBP komórki plazmatyczne nie wykazywały ekspresji CD56, podczas gdy częstość braku ekspresji CD56 u chorych na wBP nie odbiegała od obserwowanej w szpiczaku plazmocytozym [14]. Brak ekspresji CD56 na nowotworowych komórkach plazmatycznych u 81% chorych z pBP lub wBP był opisywany już wcześniej [15]. Brak ekspresji CD56 na nowotworowych komórkach plazmatycznych na rozwój BP może wynikać zarówno ze słabszych interakcji międzykomórkowych komórek szpiczaka, jak i ze słabszych interakcji komórek szpiczaka z komórkami kości w szpiczaku plazmocytozym typu CD56^{-/weak}, jak również z wydzielania MMP-9 przez komórki CD56⁺; co z kolei

prowadzi do degradacji błony podstawnej i pozaszpikowego przenikania komórek nowotworowych [15, 16].

Oslabienie ekspresji CD56 na plazmocytach pozyskanych ze szpiku kostnego uważane było za czynnik niekorzystny oraz za zwiastun transformacji szpiczaka plazmocytozowego do postaci białaczki plazmocytovej. Jednak w naszym poprzednim badaniu stwierdzono, że ekspresja CD56 nie wiąże się z prognozowaniem, a jej brak nie stanowi unikalnego czynnika rokowniczego ani przejawu przebiegu choroby u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym [14].

Warto zaznaczyć, że w obecnym badaniu stwierdzono statystycznie istotną różnicę w długości przeżycia u chorych na pBP i wBP, u których proliferacja dotyczyła komórek z dodatnią ekspresją CD56 i CD18, ale nie stwierdziliśmy różnic w długości przeżycia chorych na pBP i wBP (bardzo krótkie przeżycia), u których dochodziło do proliferacji komórek plazmatycznych bez ekspresji CD56 i CD18. Może to przemawiać za ewentualnym znaczeniem prognostycznym tych dwóch cząstek.

Niektóre badania, poświęcone zależnościom pomiędzy ekspresją CD56 i pojawianiem się zmian kostnych, potwierdzają skłonność do osteolizy w przypadku rozrostu plazmocytozowego CD56⁺. Ekspresja CD56 na komórkach szpiczaka plazmocytozowego może przyczyniać się do powstawania ognisk litycznych w kościach, w związku ze

zmniejszeniem produkcji osteoidu *in vivo*. Ponadto może dochodzić do uszkodzenia beleczek kostnych na skutek agregacji komórek szpiczaka CD56⁺ w grudki, do czego dochodzi w przebiegu homotypowych interakcji CD56⁺ [15,16].

W przypadku ponad ¼ naszych chorych na BP plazmocyty wykazywały ekspresję CD117. C-kit (CD117), produkt protoonkogenu c-kit jest białkiem transmembranowym o ciężarze 145 kD, przejawiającym aktywność wobec receptora klasy III kinazy tyrozynowej. Jak uprzednio wykazano, antygen c-kit może być uznawany za „marker nowotworowy” i wraz z CD38 i CD138 może mieć znaczenie w identyfikacji klonu nowotworowego w chorobie resztkowej [17]. Może być także uzasadnione rozważanie użyteczności stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu c-kit dodatniej proliferacji plazmocytovej [18]. Mateo i wsp. sugerowali, że ekspresja CD117 wiąże się z lepszym rokowaniem [16, 19], jednak nasze wyniki nie potwierdzają tej tezy [17].

W przypadku ¼ naszych chorych na BP komórki plazmatyczne wykazywały ekspresję CD71. Proliferyjące komórki nowotworowe potrzebują żelaza, a zatem ekspresja receptora 1 transferyny (CD71), jednego z „klasycznych” markerów ulegających „regulacji w górę” w wyniku aktywacji komórek B, jest ważna. Ng i wsp. [20] opisali, że białko fuzyjne, złożone z rekombinowanego przeciwciała dla ludzkiego receptora dla transferyny i awidyny (anti-human transferrin receptor IgG3-avidin fusion protein), hamuje proliferację ludzkich nowotworowych komórek B i komórek plazmatycznych na drodze śmiertelnego zablokowania podaży żelaza. Sugerują również, że wspomniana cząsteczka może znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów z komórek B, takich jak szpiczak plazmocytovej i BP. W naszym materiale różnice w przeżyciach chorych na BP, u których stwierdzano proliferację komórek CD71⁺ i CD71⁻, nie różniły się statystycznie. Jedna osoba, u której w przypadku 87% komórek białaczkowych z silną ekspresją CD38 stwierdzono koekspresję CD71, przeżyła 23 miesiące (Tab. IV, przypadek 6).

Brak ekspresji CD19, markera komórek B, obserwowano u wszystkich chorych na BP. Warto zaznaczyć, że u jednej osoby z BP z izotypem białka monoklonalnego IgEκ wśród komórek nowotworowych szpiku kostnego stwierdzono obecność limfoplazmocytovej CD19^{dim}, CD38⁺⁺, CD138⁺, które współistniały z bardziej liczną populacją plazmocytovej CD38⁺⁺, CD138⁺, CD56⁺, CD45⁻, CD19⁻. Bataille i wsp. [16] stwierdzili ekspresję CD19 w przypadku 2,5% (9 z 362) chorych ze szpiczakiem plazmocytovej. Brak ekspresji CD19 stanowi marker złośliwości plazmocytovej. Znaczenie braku ekspresji CD19, o ile istnieje, nadal czeka na wyjaśnienie.

Immunofenotypowanie komórek białaczkowych pozwala na ich dokładną identyfikację, co zapobiega opóźnieniu rozpoznania, z czym mieliśmy do czynienia w przypadku pierwszych chorych z BP [1]. Jak już wspomniano wcześniej, badanie immunofenotypowe może być przydatne w rozpoznawaniu choroby resztkowej u chorych z ekspresją aberantnego antygeny i w celu poszu-

kiwania substancji leczniczych skierowanych przeciwko swoistym antygenom powierzchniowym [13, 18, 21-26].

Mediana całkowitego przeżycia chorych na pBP wyniosła, w naszym badaniu, 9 miesięcy. Dziesięciu chorych osiągnęło przeżycia powyżej 20 miesięcy (Tab. IV). Przeżycia chorych na wBP były jednolicie złe (mediana: 2 miesiące). Chorzy ci nie odnosili dostrzegalnych korzyści tak w przebiegu leczenia chemioterapią konwencjonalną, jak i bortezomibem, chociaż połowa przypadków wBP rozwinęła się w ciągu dwóch lat od rozpoznania szpiczaka plazmocytovej.

Odsetek występowania odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżyć całkowitych w 11 większych i nowszych doniesieniach, w tym w przypadku serii 246 chorych na pBP, wyjściowo leczonych za pomocą standardowej chemioterapii, obejmującej pojedyncze lub skojarzone leki alkilujące, stosowane z lub bez sterydów lub wg schematów zawierających antracykliny, wahają się, odpowiednio, od 29% do 67% i od 2 do 12 miesięcy [1-4, 6, 8, 27, 28]. W jednym z opisanych przez nas przypadków chorych na pBP (Tab. IV, przypadek 5), z nCR trwającą 33 miesiące po leczeniu indukcyjnym z zastosowaniem standardowej chemoterapii, można dopatrywać się analogii do opisanych przypadków nawracających remisji, pozwalających na osiągnięcie długich, nawet 5-letnich, okresów przeżycia [1, 2]. W tym konkretnym przypadku leczenie nawrotu za pomocą schematów VAD i PAD nie dało zadowalających rezultatów i chora zmarła 46 miesięcy od rozpoznania BP, tj. w 6 miesięcy po stwierdzeniu nawrotu.

W innym przypadku (Tab. IV, przypadek 7) leczenie pBP zgodnie ze schematem PAD okazało się skuteczne zarówno jako terapia indukcyjna, jak i jako leczenie nawrotu po przeszczepie. W tym przypadku leczenie indukcyjne PAD zapewniło CR, a leczenie PAD nawrotu – PR. Pomimo uzyskania CR po leczeniu PAD oraz chemioterapią wysokodawkową, z następowym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, po 7 miesiącach doszło do wznowy. Zgon nastąpił 27 miesięcy po postawieniu rozpoznania BP i w 8 miesięcy po wystąpieniu nawrotu.

W przypadku chorego z pBP IgE (Tab. IV, przypadek 9) leczenie indukcyjne z zastosowaniem PAD po częściowo skutecznym VAD umożliwiło uzyskanie nCR, a następnie CR po udanym autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Obecnie, 15 miesięcy po przeszczepie, osoba ta pozostaje w CR. W ostatnich dwóch przypadkach leczenie PAD nie miało wpływu na mobilizację komórek macierzystych pobieranych do przeszczepu ani na regenerację szpiku kostnego po przeszczepie. Badania mające na celu ocenę zastosowania bortezomibu w leczeniu indukcyjnym nie wykazały jego negatywnego wpływu na pozyskiwanie komórek macierzystych, ani na łatwość przyjmowania się przeszczepu [29, 30].

Autologiczny przeszczep komórek macierzystych jest obecnie zalecany u kwalifikujących się do niego chorych na pBP [31, 32]. Przeprowadzono badanie retrospektywne na grupie 20 844 chorych ze szpiczakiem plazmocytovej i na grupie 272 chorych z pBP, u których pierwszy przeszczep autologiczny komórek macierzystych wykonywany

był w latach 1980-2006, i których przypadki zostały zgłoszone do rejestru European Group for Blood and Marrow Transplantation. Pacjenci z BP kwalifikowani byli do przeszczepu relatywnie wcześniej, niż pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (6,0 vs 7,7 miesięcy). Pacjenci z BP mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania CR po przeszczepie, ale ich przeżycia całkowite (25,7 miesięcy) były krótsze, w porównywaniu z przeżyciami osiąganymi przez chorych na szpiczaka plazmocytoowego (62,3 miesiąca). Wynikało to z krótkiego okresu odpowiedzi po przeszczepie i podwyższonej śmiertelności, niezwiązanej z nawrotami choroby. U chorych z BP średnia przeżycia bez objawów choroby wynosiła 14,3 miesiąca [33]. Wyniki te nie powinny być uogólniane na potrzeby szerszej grupy chorych z BP – istotnym ograniczeniem badania jest oparcie się na grupie chorych zgłoszonych do rejestru, a zatem analizowana populacja nie odpowiada całej grupie, u której wdrażano leczenie. Wszyscy analizowani chorzy musieli wykazać pozytywną odpowiedź na leczenie, przeżyć do czasu wykonania przeszczepu autologicznego, a przy medianie czasu upływającego do wykonania przeszczepu rzędu 6 miesięcy można przewidywać, że od 1/4 do 1/3 chorych na BP umrze z powodu choroby podstawowej. Pozostaje to w zgodzie z uzyskanymi przez nas wynikami. Efekty leczenia opisywane przez Drake'a i wsp. [33] są uważane za nieco lepsze, niż te, których można się spodziewać obserwując chorych na BP w praktyce klinicznej.

Dostępne na chwilę obecną dane dotyczące leczenia bortezomibem są skąpe i pochodzą, w znacznej większości, z opisów przypadków [29, 34-41]. Leczenie BP bortezomibem pozwalało na przywrócenie prawidłowych parametrów morfologii krwi obwodowej oraz na wyeliminowanie konieczności przetoczeń preparatów krwiopochodnych [42]. Katodritou i wsp. [38] opisali trzy przypadki chorych z pBP, u których stwierdzano negatywne cechy cytogenetyczne (delecję 13q14, translokację 4;14 oraz specyficzny immunofenotyp pod postacią silnej ekspresji antygeny CD27), u których udało się uzyskać doskonałą odpowiedź i długotrwałą remisję dzięki leczeniu bortezomibem i deksametazonem. Opisywano również CR i udaną mobilizację komórek macierzystych po leczeniu nawrotów BP bortezomibem [29]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym we Włoszech, w którym opisano 12 chorych na BP leczonych bortezomibem, uzyskano 5 przypadków PR, 4 przypadki VGPR i dwa przypadki CR, co odpowiada odsetkowi odpowiedzi na poziomie 92%. Ośmiu chorych z opisanej grupy żyło nadal po upływie 6 do 21 miesięcy od zakończenia leczenia bortezomibem [32]. Kolejną analizą objęto 29 chorych na pBP – niselekcjonowanych i uprzednio nieleczonych. Pochodzili oni z 21 włoskich ośrodków hematologicznych. Otrzymywali bortezomib w połączeniu z innymi lekami jako leczenie pierwszego rzutu, a następnie wykonywano u nich autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł w tej grupie 79,3% (odpowiednio 12 przypadków PR, 3 przypadki VGPR, 8 przypadków CR). Po okresie obserwacji, którego mediana sięgnęła 24 miesięcy, 16 chorych (55%)

nadal żyło, w tym u 12 trwała faza remisji, a u 4 pozostałych osób doszło do nawrotu choroby po upływie, odpowiednio, 4, 11, 16 i 31 miesięcy [43].

Rola talidomidu w leczeniu BP pozostaje niejasna [44-46]. W przypadku jednej z leczonych przez nas osób (Tab. III, przypadek 33), u której zastosowano połączenie talidomidu, cyklofosfamidu i deksametazonu, uzyskano PR sięgającą 14 miesięcy. W jednym z badań skuteczności talidomidu w grupie pięciu chorych w żadnym przypadku nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie [47]. Jednakże w innym doniesieniu, dotyczącym 4 chorych z BP leczonych talidomidem, opisano medianę obniżenia stężenia białka M na poziomie 80%, a u jednego chorego VGPR [48]. W badaniu retrospektywnym 19 chorych leczonych w obrębie IFM wg schematów opartych na talidomidzie całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie sięgnął 52% (10/19), obejmując 2 przypadki CR i 6 przypadków VGPR (31%) [49].

W przypadku 4 chorych z naszej grupy do rozwinięcia BP doszło w trakcie leczenia szpiczaka plazmocytoowego talidomidem – w każdym przypadku czas do agresywnej progresji pozaszpikowej wyniósł 6 miesięcy od momentu włączenia leczenia talidomidem [50, 51].

Nie są jasne przyczyny ewentualnego pojawiania się agresywnej, pozaszpikowej postaci choroby po leczeniu talidomidem. Rozważane są takie przyczyny jak selektywne blokowanie dojrzałych linii komórek plazmatycznych czy też ewoluowanie linii komórkowych [52]. Sugeruje się istnienie licznych mechanizmów działania talidomidu w szpiczaku, takich, jak działanie antyangiogenne, bezpośrednie hamowanie wzrostu komórek szpiczaka oraz modulowanie cząstek adhezyjnych [53]. Talidomid zaburza adhezję komórek szpiczaka do komórek zrębu w szpiku kostnym, co z kolei prowadzi do hamowania wytwarzania interleukiny 6 (IL-6) i innych cytokin wytwarzanych przez komórki zrębu. Obecność cytokin jest niezbędna dla przeżycia i rozrostu komórek szpiczaka. Z drugiej strony modyfikacja przylegania komórek w obrębie szpiku kostnego może powodować wytworzenie się oporności na leczenie i prowadzić do rozsiewu oraz naciekania innych tkanek w okolicy [54].

U jednego z naszych chorych (Tab. III, przypadek 33), leczonego lenalidomidem i deksametazonem czas przeżycia bez progresji choroby osiągnął 7 miesięcy. Skuteczność terapii lenalidomidem w leczeniu BP, stosowanym zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z mel-falanem i prednizonem, opisywana była już wcześniej [55, 56]. We włoskim badaniu Gimema w grupie 12 chorych ze świeżo rozpoznaną pBP całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (mediana: 3 kursy lenalidomidu/deksametazonu w niskiej dawce; zakres: 1-5 kursów) wyniósł 75% (1 przypadek CR, 1 przypadek nCR, 3 przypadki VGPR oraz 4 przypadki PR). U dwóch chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, pobrano komórki macierzyste z krwi obwodowej i wykonano autologiczny przeszczep. Jeden chory zmarł z powodu progresji choroby w trakcie pierwszego cyklu leczenia; u dwóch stwierdzono pozaszpikową postać choroby w trakcie leczenia lenalidomidem/deksametazonem, pomimo uzyskania cał-

kowej eliminacji krążących komórek plazmatycznych. Jedną z osób, u której uzyskano odpowiedź na leczenie, zmarła w trakcie PR z powodów niezwiązanych z pBP ani z leczeniem. Toksyczność hematologiczną w stopniu 3. i 4. obserwowano u 8 chorych. U 2 chorych doszło do zapalenia płuc, u 1 do perforacji jelita cienkiego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7 miesięcy – po tym okresie 10 chorych (83,3%) żyło; spośród nich 8 osób nadal wykazywało odpowiedź na leczenie [57]. We francuskim badaniu retrospektywnym 13 chorych leczonych lenalidomidem (zazwyczaj z powodu nawrotu) obserwowano odpowiedź na leczenie u 53% chorych (w tym 2 przypadki CR i 2 przypadki VGPR, tj. 30%) [49]. W tym samym badaniu IFM całkowita liczba chorych leczonych nowymi lekami i poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych z powodu BP sięgnęła 31 osób. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych wykonano u 19 osób, przeszczep allogeniczny u 5 osób; 24 chorym podawano bortezomib, 13 lenalidomid, 19 talidomid. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 70% (17/24), w tym 11 przypadków CR i VGPR (45%). Mediana przeżycia bez progresji choroby sięgnęła 8 miesięcy (zakres: 0-26), a mediana przeżycia całkowitego – 15 miesięcy (zakres: 6-108). Porównując te wyniki z 8-miesięczną medianą przeżycia obserwowaną przed rokiem 1999 można jednoznacznie stwierdzić, że stosowanie nowych leków (oraz chemioterapii z zastosowaniem wysokich dawek) znacznie poprawia przeżycie chorych na BP [49].

W przypadku jednej z leczonych przez nas osób obserwowano współistnienie mielofibrozy i BP. Mielofibroza pojawia się zazwyczaj jako jedna z pierwotnych form przewlekłych zaburzeń mieloproliferacyjnych. Towarzyszy jej splenomegalia i włóknienie szpiku. Współistnienie BP i mielofibrozy jest bardzo rzadkie. Do tej pory opisano zaledwie kilka takich przypadków [58]. Większość przypadków mielofibrozy wklajającej przebieg szpiczaka plazmacytowego ma charakter wtórny, związany z zastosowaniem takich leków przeciwnowotworowych jak melfalan. Nie ustalono patogenyzy współwystępowania BP i mielofibrozy.

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

Piśmiennictwo

- Pogłód R, Kraj M, Mendek-Czajkowska E i wsp. Plasma cell leukaemia: analysis of 30 cases. *Materia Medica Polona* 1998; 31: 3-10.
- Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83: 1062-8.
- Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB i wsp. Primary plasma cell leukemia. *Br J Haematol* 1994; 88: 754-9.
- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzalez M i wsp. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-7.
- Avet-Loiseau H, Daviet A, Brigaudeau C i wsp. Cytogenetic, interphase and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myeloma and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 2001; 97: 822-5.
- Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA i wsp. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 1044-52.
- Chiecchio L, Dagrada GP, White HE i wsp. Frequent upregulation of MYC in plasma cell leukemia. *Genes, Chromosomes Cancer* 2009; 48: 624-36.
- Kraj M, Maj S, Rostkowska J i wsp. Białaczka plazmacytowa: opis 13 przypadków. *Nowotwory* 1982; 32: 175-186.
- Cai ZJ. Primary plasma cell leukemia – a comprehensive analysis of 44 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1990; 12: 314 -7.
- Costello R, Sainty D, Bouadallah R i wsp. Primary plasma cell leukaemia: a report of 18 cases. *Leuk Res* 2001; 25: 103-7.
- Kraj M, Kopeć-Szlęzak J, Pogłód R i wsp. Flow cytometric immunophenotypic characteristics of 36 cases of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2011; 35: 169-76.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM i wsp. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
- Rossi JF, Manges RF, Sutherland HJ i wsp. Results of CNTO 328, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in combination with bortezomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 320-1 (abstract 867).
- Kraj M, Sokolowska U, Kopeć-Szlęzak J i wsp. Clinicopathological correlates of plasma cells CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 298-305.
- Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G i wsp. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998; 12: 1977-82.
- Bataille R, Jégo G, Robillard N i wsp. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 2006; 91: 1234-40.
- Kraj M, Pogłód R, Kopeć-Szlęzak J i wsp. C-kit receptor (CD117) expression on plasma cells in monoclonal gammopathies. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2281-9.
- Pandiella A, Carvajal-Vergara X, Tabera S i wsp. Imatinib mesylate (STI571) inhibits multiple myeloma cell proliferation and potentiates the effect of common antimyeloma agents. *Br J Haematol* 2003; 123: 858-68.
- Mateo G, Mateos MV, Rosinol L i wsp. Prognostic influence of antigenic markers in 587 multiple myeloma patients uniformly treated with high dose therapy. *Haematologica* 2005; 90: 103.
- Ng PP, Helguera G, Daniels TR i wsp. Molecular events contributing to cell death in malignant human hematopoietic cells elicited by an IgG3-avidin fusion protein targeting the transferrin receptor. *Blood* 2006; 108: 2745-54.
- Chanan-Khan AA, Jagannath S, Munshi NC i wsp. Phase I study of huN901-DM1 (BB-10901) in patients with relapsed/refractory CD56-positive multiple myeloma. *Blood* 2007; 110: 356a (abstract 1174).
- Tai YT, de Weers M, Li X-F i wsp. Daratumumab, a novel potent human anti-CD38 monoclonal antibody, induces significant killing of human multiple myeloma cells: therapeutic implication. *Blood* 2009; 114: 252 (abstract 608).
- Podar K, Zimmerhackl DJ, Hainz U i wsp. Potential therapeutic role of the selective adhesion molecule (SAM) inhibitor Natalizumab in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: 734 (abstract 1850).
- Tassone P, Gonzzini A, Goldmacher V i wsp. In vitro and in vivo antitumor activity of the maytansinoid immunoconjugate hu901-N2-deacetyl-N2-(3-mercapto-1-oxopropyl)- maytansin against CD56+ multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2004; 64: 4629-36.

25. Tassone P, Goldmacher V, Neri P i wsp. Cytotoxic activity of the maytansinoid immunoconjugate BB4-DM1 against CD138⁺ multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 104: 3688-96.
26. Liebisch P, Eppinger S, Schöpflin C i wsp. CD44v6, a target for novel antibody treatment approaches is frequently expressed in multiple myeloma and associated with deletion of chromosome arm13q. *Haematologica* 2005; 9: 489-93.
27. Peijing Q, Yan X, Yafei W i wsp. A retrospective analysis of thirty-one cases of plasma cell leukemia from a single center in China. *Acta Haematol* 2009; 121: 47-51.
28. Colović M, Janković G, Suvajdžić N i wsp. Thirty patients with primary plasma cell leukemia: a single center experience. *Med Oncol* 2008; 25: 154-60.
29. Grassinger J, Südhoff T, Andreesen R i wsp. Complete remission and successful stem cell mobilization after treatment of refractory plasma cell leukemia with bortezomib. *Ann Hematol* 2006; 85: 132-3.
30. Oakervee HE, Popat R, Curry N i wsp. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-62.
31. Saccaro S, Foseca R, Veillon DM i wsp. Primary plasma cell leukemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem – cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 2005; 78: 288-94.
32. Musto P, Rossini F, Gay F i wsp. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007; 109: 2285 -90.
33. Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A i wsp. On behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010; 95: 804-9; doi: 10.3324/haematol.2009.013334.
34. Esparis-Ogando A, Alegre A, Aquado B i wsp. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias. *Int J Cancer* 2005; 114: 665-7.
35. Finnegan DP, Kettle P, Drake M i wsp. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1670-3.
36. Ataergin S, Arpacı F, Kaya A i wsp. VAD combination chemotherapy followed by bortezomib may be an effective treatment in secondary plasma cell leukemia. *Am J Hematol* 2006; 81: 987-8.
37. Capalbo S, Chiefa A, Delia M i wsp. Effective combination therapy of bortezomib and dexamethasone for a plasma cell leukemia patient with multiple osteolytic lesions and extramedullary involvement. *Acta Oncol* 2007; 46: 262-4.
38. Katodritou E, Verrou E, Gastari V i wsp. Response of primary plasma cell leukemia to the combination of bortezomib and dexamethasone: do specific cytogenetic and immunophenotypic characteristics influence treatment outcome? *Leuk Res* 2008; 32: 1153-6.
39. Kraj M, Poglód R, Szpila T i wsp. The efficacy and safety of PAD regimen (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) in the treatment of plasma cell leukemia. 1. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 263. 2. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 181e-190e. http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2009/plik_sl181e_Kraj_5_2009.pdf
40. Al-Nawakil C, Tamburini J, Bardet V i wsp. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone association is an effective option for plasma cell leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2012-4.
41. Kim SJ, Kim J, Cho Y i wsp. Combination chemotherapy with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone may be effective for plasma cell leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 382-4.
42. Bernardeschi P, Pirrotta MT, Montenera I i wsp. Clonal evolution at leukemic relapse of multiple myeloma (secondary plasma cell leukemia) responding to re-treatment with bortezomib-based therapy. A case record. *Leuk Res* 2010; 34: e104-5.
43. Musto P, Valentini C, Auria FD i wsp. Bortezomib – containing combinations as front –line therapy in primary plasma cell leukemia: a retrospective study from Gimema Multiple Myeloma and Acute Leukemia Working Parties. *Haematologica* 2010; 95 (s2): 395.
44. Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 351-4.
45. Bauduer F. Efficacy of thalidomide in the treatment of VAD-refractory plasma cell leukaemia appearing after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1026-7.
46. Tsiara S, Chidos A, Kapsali H i wsp. Thalidomide administration for the treatment of resistant plasma cell leukemia. *Acta Haematol* 2003; 109: 153-5.
47. Petrucci MT, Martini V, Levi A i wsp. Thalidomide does not modify the prognosis of plasma cell leukemia patients. Experience of a single centre. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 180-2.
48. Johnson MR, del Carpio-Jayo D, Lin P i wsp. Primary plasma cell leukemia: morphologic, immunophenotypic, and cytogenetic features of 4 cases treated with chemotherapy and stem cell transplantation. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 263-8.
49. Chaoui D, Leleu X, Roussel M i wsp. Has the prognostic of primary plasma cell leukemia improved with new drugs? *Blood* 2009; 114: 1488 (abstract 3869).
50. Kraj M, Poglód R, Szpila T i wsp. Development of extramedullary myeloma manifestations following thalidomide therapy. 1. *Haematologica* 2007; 92 (s2): 166-7. 2. *Nowotwory J Oncol* 2010; 60: 13e-16e – http://www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/2010/plik_Kraj_1_2010.pdf
51. Kraj M, Poglód R, Ceglarek B i wsp. Development of high-grade B cell neoplasms and extramedullary myeloma manifestations following thalidomide therapy. *Haematologica* 2010; 95 (s2): 590 (abstract 1480).
52. Saba S, Epstein A, Niesvizky R i wsp. Development of high-grade B-cell neoplasms following thalidomide therapy. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 143.
53. Hideshima T, Chauhan D, Podar K i wsp. Novel therapies targeting the myeloma cell and its bone marrow environment. *Semin Oncol* 2001; 28: 607-12.
54. Alexandrescu DT, Koulova L, Wiernik PH. Unusual cutaneous involvement during plasma cell leukaemia phase in a multiple myeloma patient after treatment with thalidomide; a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 391-4.
55. Benson DM Jr, Smith MK. Effectiveness of lenalidomide (Revlimid) for the treatment of plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1423-5.
56. Guglielmelli T, Merlini R, Giugliano E i wsp. Lenalidomide, melphalan, and prednisone association is an effective salvage therapy in relapsed plasma cell leukaemia. *J Oncol* 2009; 2009: 867: 380.
57. Musto P, Auria FD, Petrucci MT i wsp. Lenalidomide plus low dose dexamethasone as first line therapy in patients with primary plasma cell leukemia: planned interim analysis of a pilot study from the Gimema-Italian Myeloma Network. *Haematologica* 2010; 95 (s2): 394.
58. Kasahara S, Tsurumi H, Yoshikawa T i wsp. Plasma cell leukemia with myelofibrosis. *J Clin Exp Hematopathol* 2008; 48: 71-3.

Otrzymano: 8 września 2010 r.

Przyjęto do druku: 3 listopada 2010 r.