

Opis przypadków • Cases report

Pozaszpikowa progresja szpiczaka plazmocytozy w następstwie leczenia talidomidem

Maria Kraj, Ryszard Pogłód, Tomasz Szpila, Monika Chełstowska,
Ewa Mendek-Czajkowska, Krzysztof Warzocha, Renata Maryniak

W pracy opisano 3 przypadki wybrane spośród 32 chorych na szpiczaka plazmocytozy leczonych talidomidem, w których pomimo uzyskania krótkotrwałej częściowej remisji wystąpiła progresja do białaczki plazmocytozy w dwóch przypadkach i nowotworowe blastyczne nacieki plazmocytozy węzłów chłonnych w jednym przypadku. Czas do agresywnej pozaszpikowej progresji choroby wynosił w każdym przypadku 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia talidomidem i odpowiednio 16, 24 i 28 miesięcy od ustalenia rozpoznania szpiczaka plazmocytozy. Nasze obserwacje sugerują, że talidomid wpływa początkowo na bardziej dojrzałe plazmocytozowe komórki nowotworowe, zmniejszając ich ilość w szpiku i powoduje, że względnie niedojrzałe komórki szpiczakowe wymykają się ze środowiska szpiku.

Development of extramedullary myeloma manifestations following thalidomide therapy

We report 3 cases selected from a group of 32 multiple myeloma patients treated with thalidomide in whom, despite short-term partial remission, the disease progressed into plasma cell leukemia in two cases or into lymph node tumor infiltration with blastic plasma cells in one case. The time to aggressive extramedullary progression of disease was 6 months from the onset of thalidomide therapy in each case and 16, 24 and 28 months from multiple myeloma diagnosis, respectively. Our observations suggest that thalidomide is effective in initially reducing a more mature plasma cell compartment confined to the bone marrow, and allows a relatively immature myeloma cell compartment to escape the marrow microenvironment.

Słowa kluczowe: szpiczak plazmocytozy, talidomid

Key words: multiple myeloma, thalidomide

Talidomid jest czynnikiem antyangiogennym i immunomodulującym. Stosując go u chorych z oporną na leczenie postacią szpiczaka, lub w przypadku nawrotu tego nowotworu, można spodziewać się odpowiedzi na leczenie u 25-64% chorych [1-8]. Jednak skuteczność talidomidu u chorych, u których szpiczak umiejscowiony jest w tkankach miękkich, pozostaje kwestią sporną. Bladé i wsp. [9] oraz Rosiñol i wsp. [10] wykazali, że u chorych z pozaszpikowym umiejscowieniem szpiczaka odpowiedź na leczenie była zła (0 vs 59%, $p=0,0006$). Przeciwnie, Biagi i wsp. [11] opisali przypadki trzech chorych z pozaszpikową wznową szpiczaka po alogenicznym przeszczepie szpiku, którzy odpowiedzieli na leczenie talidomidem, podczas gdy Trojan i wsp. [12] obserwowali prawie całkowitą regresję pozaszpikowej masy szpiczaka dzięki zastosowaniu talidomidu w przypadku odpornej na leczenie postaci szpiczaka Katodritou i wsp. [13] również opublikowali dane dowodzące skuteczności leczenia po-

łączeniem talidomidu z deksametazonem w przypadku leczenia szpiczaka zlokalizowanego w zatoce jamistej.

Pojawianie się pozaszpikowych lokalizacji szpiczaka w kontekście stosowania leczenia talidomidem ma ogromne znaczenie, aczkolwiek w chwili obecnej doniesienia te są rzadkie [10, 14-17]. Avigdor i wsp. [14] opisali pozaszpikowy postęp choroby pomimo dobrej odpowiedzi ze strony zmian w obrębie szpiku u chorych ze szpiczakiem mnogim leczonym talidomidem. Opisywano również plazmocytozę wątrobową jako wyraz nawrotu w przypadku szpiczaka mnogiego leczonego talidomidem [15]. Saba i wsp. [16] opisali przypadki 6 chorych z agresywną pozaszpikową postacią choroby, która pojawiła się po leczeniu talidomidem. U wszystkich tych chorych stwierdzano szpiczaka mnogiego w stadium III i wszyscy oni rozwinęli po leczeniu talidomidem zmiany anaplastyczne w lokalizacjach pozaszpikowych, w tym w obrębie skóry, opony twardej, zatok czołowych, ściany klatki piersiowej, mięśnia lędźwiowego oraz płuc.

W Klinice Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie dotychczas terapię talidomidem wdrożono u 32 chorych na szpiczaka mnogiego [7]. W niniejszej pracy przedstawiamy przypadki 3 cho-

rych, którzy rozwinęli objawy pozaszpikowej proliferacji komórek plazmatycznych z zajęciem węzłów chłonnych w jednym przypadku i białaczkę plazmocytową w dwóch przypadkach. Dane te były wcześniej przedstawiane na spotkaniach międzynarodowych oraz opublikowane w formie streszczeń [18].

Opisy przypadków

Przypadek 1

Nacieki szpiczaka w węzle chłonnym

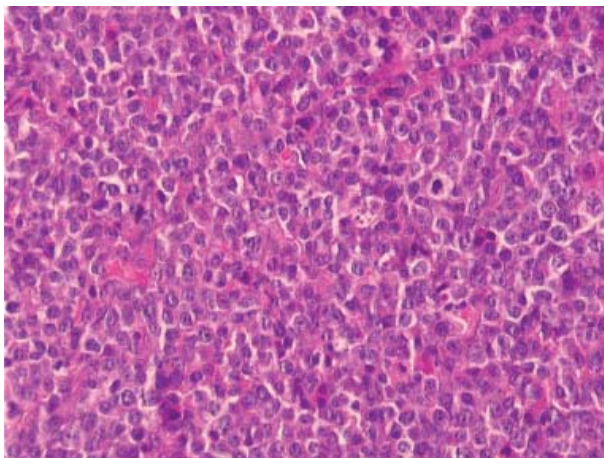
U 54-letniego mężczyzny we wrześniu 2004 r. postawiono rozpoznanie szpiczaka na podstawie obecności w surowicy białka monoklonalnego IgG κ (białka M) w stężeniu 3,62 g/dl, osteolitycznych zmian w obrębie kości czaszki i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa; w rozmazie szpiku plazmocyty stanowiły 10% komórek jądrzastych.

Wstępne leczenie zgodnie z protokołem VAD (winkrystyna, adriblastyna, deksametazon) pozwoliło uzyskać częściową remisję. Stężenie białka M obniżyło się do 0,8 g/dl, badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne preparatów szpiku kostnego wykazało obecność 3-5% plazmocytoz (CD38++), a zmiany osteolityczne nie postępowały. Leczenie według protokołu VAD powikłane było pozanaczyniowym podaniem leków i rozlaną martwicą tkanek miękkich powierzchni grzbietowej ręki prawej. Zmiana ta wymagała leczenia chirurgicznego, obejmującego przeszczepę skóry i ścięgna. Na skutek progresji choroby i złej tolerancji leczenia drugiego rzutu według protokołu EDAP (etopozyd, deksametazon, arabinozyd cytozyny oraz cisplatyna) w kwietniu 2006 r. rozpoczęto leczenie talidomidem i deksametazonem. Talidomid podawano w początkowej dawce 100 mg/dzień, zwiększając dawkę o 100 mg co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 400 mg/dobę, natomiast deksametazon – w dawce 40 mg/dzień w dniach 1-4 co miesiąc. Po dwóch miesiącach leczenia talidomidem i deksametazonem

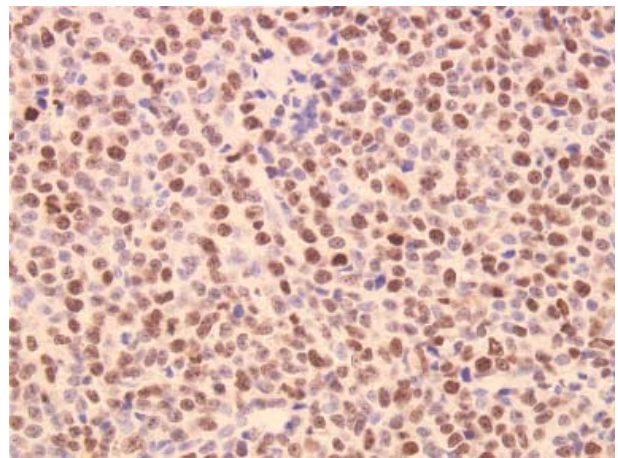
zaobserwowano krótkotrwałe obniżenie stężenia białka M, tj. spadek z wartości 2,32 g/dl na początku leczenia do wartości 1,48 g/dl. Biopsja trepanacyjna wykonana po leczeniu wykazała obecność znamiennej hipoplastycznego szpiku kostnego. Pomiędzy drobnymi skupiskami komórek krwiotwórczych obecne były pojedyncze komórki plazmatyczne (CD 38++).

We wrześniu 2006 r. w 6. miesiącu terapii talidomidem zaobserwowano pozaszpikową progresję choroby, pod postacią powiększenia węzła chłonnego podżuchowego (w badaniu ultrasonograficznym rozmiary zmiany oceniono na 68x35 mm). Węzeł zawierał rozlane nacieki z blastycznych plazmocytoz CD38+, które zacięły prawidłową strukturę węzła chłonnego. CD38-dodatnie komórki cechował bardzo wysoki wskaźnik proliferacji (MIB1 około 90%). Określono je jako CD20, CD3, CD79a, CD56 negatywne. Nie wykazywały one obecności cykliny D1 (Ryc. 1). Badania radiologiczne wykazały dramatyczny postęp zmian osteolitycznych w porównaniu z wynikami badań z kwietnia 2006 r., kiedy rozpoczęto leczenie talidomidem. Szczególną progresję zmian osteolitycznych zaobserwowano w obrębie żeber (ze złamaniem żebra VI, VII, VIII i IX włącznie) oraz w obrębie prawej kości ramiennej. W tym czasie odsetek komórek plazmatycznych w szpiku wyniósł 0,5%, a stężenie białka M 2,63 g/dl.

Powiększone węzły chłonne napromieniono (2000 cGy). W październiku 2006 r. stężenie białka M wzrosło do 4,9 g/dl i pojawiła się niedokrwistość. Leczenie zgodnie z protokołem VAD zapewniło krótkotrwałe obniżenie stężenia białka M do poziomu 3,7 g/dl. Terapia powikłana była wystąpieniem zapalenia płuc i objawami wstrząsu septycznego. Pacjent zmarł w styczniu 2007 r. wśród objawów dalszej progresji choroby (stężenie białka M – 5,56 g/dl), w cztery miesiące po wystąpieniu objawów pozaszpikowej proliferacji komórek plazmatycznych.



A



B

Ryc. 1. A. Nacieki węzła chłonnego komórkami o morfologii blasta u pacjenta Nr 1
Barwienie H-E

B. Wysoki wskaźnik proliferacyjny MIB-1 w komórkach nacieku nowotworowego

Przypadek 2

Wtórna białaczka plazmocytoza

U 71-letniego mężczyzny w kwietniu 2005 r. rozpoznano chorobę łańcuchów lekkich. W momencie rozpoznania plazmocyty stanowiły około 50% wszystkich jądrzastych komórek szpiku, a w moczu stwierdzano obecność białka monoklonalnego, odpowiadającego wolnym lekkim łańcuchom typu λ (białko Bence-Jonesa λ). Stężenie tego ostatniego wynosiło 100 mg/dl, a wydalanie dobowe osiągnęło 1,5 g. Obecna była również uogólniona osteoliza.

Początkowe leczenie według programu VAD, melfalanem i według programu VMBCP (winkrystyna, melfalan, karmustyna, cyklofosfamid i prednizon) umożliwiło zaledwie stabilizację choroby. W okresie od marca do sierpnia 2006 r. chory otrzymywał talidomid w dawce od 100 do 300 mg/dobę. Początkowo uzyskano ograniczenie nasilenia niedokrwistości oraz poprawę stanu ogólnego. W 6. miesiącu leczenia talidomidem pojawiła się białaczka plazmocytoza o piorunującym przebiegu. Odsetek komórek plazmatycznych we krwi obwodowej sięgnął 26% krwinek białych. Immunofenotypowo komórki te określono jako CD38⁺⁺, CD138⁺, CD56⁻, CD117^{+/-}. Badaniem trepanobiopcyjnym wykazano, że 2/3 szpiku kostnego miało charakter anaplastyczny – było całkowicie pozbawione komórek układu krwiotwórczego, podczas gdy pozostała 1/3 preparatu była bogatokomórkowa i zawierała obfite nacieki plazmocytoz CD38⁺, co zinterpretowano jako naciekanie szpiczakowe. W tych obszarach szpiku kostnego, w których obecne były komórki układu krwiotwórczego, nacieki komórek szpiczaka stanowiły 80% ogółu komórek. Obserwowano również hiperkalcemię, niewydolność nerek oraz zwiększenie stężenia wolnych lekkich łańcuchów λ do 3,35 g/dl. Chory zmarł po upływie miesiąca od stwierdzenia wtórnej białaczki plazmocytozowej.

Przypadek 3

Wtórna białaczka plazmocytoza

50-letni chory doznał w czerwcu 2004 r. złamania patologicznego kręgu Th4, z następową kompresją rdzenia kręgowego. Badanie histopatologiczne wykazało, że przyczyną złamania patologicznego był szpiczak składający się z małych, nisko zróżnicowanych komórek CD38⁺, Igκ⁺. Odsetek plazmocytoz w szpiku kostnym sięgnął 20% komórek jądrzastych, w surowicy obecne było białko M IgGκ w stężeniu 1,5 g/dl. Wykonano laminectomię i stabilizację złamanego kręgu Th4, a następnie chory otrzymał 5 kursów chemioterapii według schematu VAD. To postępowanie nie przyniosło żadnej poprawy tak w obrazie szpiku, jak i w stężeniu białka M. Badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało nawrót guza w obrębie tkanek miękkich w okolicy kręgu Th4, z naciekaniami kręgów Th4 i Th3 oraz kompresją struktur wewnątrz kanału kręgowego. Ponadto stwierdzono obecność guza w tkankach miękkich w okolicy

kręgu L3. Guz ten naciekał łuk kręgu L4. Rdzeń kręgowy w odcinku piersiowym napromieniono (3600 cGy), a następnie zastosowano leczenie zgodne z protokołem EDAP, lecz takie postępowanie również nie przyniosło poprawy. Dalsze leczenie obejmowało napromienienie prawej połowy miednicy, ze względu na obecność zmian osteolitycznych w trzonie kości kulszowej oraz ze względu na obecność guza o wymiarach 4x35x52 mm w obrębie tkanek miękkich dna miednicy.

W okresie od maja do listopada 2006 r. chory otrzymywał talidomid i deksametazon. W maju 2006 r. pojawiła się niedokrwistość i małopłytkowość, stężenie białka M w surowicy wzrosło do wartości 4,7 g/dl, a odsetek komórek plazmatycznych w szpiku do 93%. Rozpoczęto leczenie talidomidem i deksametazonem. Talidomid podawano początkowo w dawce 200 mg/dzień, zwiększając dawkę o 100 mg w odstępach tygodniowych, aż do dawki 400 mg/dzień. Deksametazon podawano w dawce 40 mg/dzień w dniach 1-4, 9-12 i 18-21 w cyklach miesięcznych. Leczenie takie utrzymano do listopada 2006 r. Po niespełna dwóch miesiącach leczenia talidomidem zaobserwowano częściową remisję: plazmocyty stanowiły około 4% wszystkich komórek jądrzastych w rozmazie szpiku, a stężenie białka M w surowicy obniżyło się do 2 g/dl. W listopadzie 2006 r., tj. w 6. miesiącu leczenia talidomidem, wystąpiła białaczka plazmocytoza. Plazmocyty stanowiły 40% wszystkich krwinek białych we krwi obwodowej, tj. $1,9 \times 10^9/l$. Immunofenotypowo określono je jako CD138⁺, CD56⁺, CD54⁺, CD126⁺, CD49d⁺, CD11a⁻, CD19⁻. W szpiku kostnym odsetek komórek plazmatycznych sięgnął 83%, a stężenie białka M w surowicy ponownie osiągnęło 4,85 g/dl. Podano leczenie według schematu EDAP, co pozwoliło na krótkotrwałe wyeliminowanie komórek plazmatycznych z krwi obwodowej. W styczniu 2007 r. ponownie stwierdzono obecność komórek plazmatycznych w krwi obwodowej. Sięgały one 41% wszystkich białych krwinek (w tym komórki blastyczne 12%). Stężenie białka M w surowicy sięgnęło 6,23 g/d. Pacjent prezentował objawy związane z nadmierną lepkością krwi. Włączono leczenie bortezomibem i deksametazonem. Pacjent przerwał terapię z powodu ciężkiej obwodowej neuropatii motorycznej i zmarł z powodu postępu choroby w dwa miesiące od rozpoznania białaczki plazmocytozowej.

Dyskusja

Spośród 32 chorych otrzymujących w naszym ośrodku talidomid z powodu szpiczaka mnogiego [7], u trzech rozwinęły się objawy proliferacji pozaszpikowej. W jednym przypadku było to zajęcie węzłów chłonnych przez nacieki blastycznych komórek plazmatycznych, a w dwóch pozostałych przypadkach pozaszpikowy przebieg choroby przyjął postać białaczki plazmocytozowej. Czas do progresji do postaci pozaszpikowej sięgnął w każdym przypadku 6 miesięcy od włączenia leczenia talidomidem i, odpowiednio, 16, 24 i 28 miesięcy od momentu rozpoznania szpiczaka mnogiego. W przypadku opisanych przez Sabę i wsp. [16] 6 chorych, u których po leczeniu talidomidem

doszło do anaplastycznej formy pozaszpikowej szpiczaka mnogiego, mediana czasu do progresji do pozaszpikowej formy choroby sięgnęła 11,5 miesiąca (zakres: 2-24 miesiące). Białaczka plazmocytoza jest rzadką i najbardziej agresywną formą szpiczaka mnogiego. Występuje u około 2% chorych. Może pojawić się w przebiegu wcześniej rozpoznanego szpiczaka mnogiego (wtórna białaczka plazmocytoza) lub bywa rozpoznawana jako pierwotna postać choroby. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obecności plazmacytów w krwi obwodowej w ilości większej niż $2 \times 10^9/L$ lub plazmocytozy powyżej 20% wszystkich krwinek białych. Białaczka plazmocytoza ma zazwyczaj bardzo agresywny przebieg i jest oporna na chemioterapię. Z tego powodu rokowanie jest bardzo złe, a mediana przeżycia sięga 8-12 miesięcy w przypadku postaci pierwotnej i 2 miesięcy w przypadku postaci wtórnej [19], nawet w przypadku zastosowania nowoczesnej terapii bortezomibem [20, 21]. W przypadku opisanych przez nas dwóch chorych z wtórną białaczką plazmocytozą przeżycie od momentu postawienia tego rozpoznania nie przekroczyło 2 miesięcy.

Alexandrescu i wsp. [17] opisali przypadek szpiczaka mnogiego, opornego na wielolekowe schematy chemioterapeutyczne oraz immunomodulujące leczenie talidomidem. U wspomnianego chorego, pomimo uzyskania krótkotrwałej częściowej remisji, postęp choroby zwiększył się, wystąpiła obwodowa plazmocytoza odpowiadająca wtórnej białaczce plazmocytozowej i – w następstwie – skórna postać szpiczaka.

W przypadku chorego opisanego jako przypadek pierwszy – progresja choroby podczas leczenia talidomidem objawiła się jako nacieki węzłów chłonnych, składający się z komórek CD38+ CD138+ oraz jako dramatyczne nasilenie osteolizy, przebiegające bez wzrostu stężenia białka M i odsetka komórek plazmatycznych w szpiku kostnym. Szpiczak węzłów chłonnych jest bardzo rzadką postacią choroby [22-24]. Rosiñol i wsp. również opisują nieodpowiednią odpowiedź lub progresję choroby u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem, leczonym talidomidem [10]. W przedstawionej przez nich serii chorych odpowiedź serologiczną (tj. zmniejszenie stężenia białka M) obserwowano u czterech chorych z naciekami szpiczakowymi w tkankach miękkich, ale odpowiedź ta w żadnym przypadku nie wiązała się ze zmniejszeniem masy zmian pozaszpikowych. Jeden chory wolny od zmian pozaszpikowych w momencie włączenia leczenia talidomidem rozwinął zmiany pozagałkowe oraz liczne zmiany w tkankach miękkich, w trakcie utrzymywania się odpowiedzi serologicznej, a drugi chory, u którego nie obserwowano podwyższonego stężenia białka M, rozwinął zmianę w rejonie przedmostkowym wkrótce po rozpoczęciu leczenia talidomidem. Co więcej, jeden chory z długotrwałą odpowiedzią na leczenie talidomidem doznał nawrotu choroby pod postacią licznych złamań patologicznych kości długich, spowodowanych obecnością rozległych zmian osteolitycznych, pomimo iż nie obserwowano u niego podwyższenia stężenia białka M. Anagnostopoulos i wsp. [25] stwierdzili, że w trakcie leczenia talidomidem nawrót choroby może przebiegać

ze wzrostem odsetka komórek plazmatycznych w szpiku i jednocześnie bez wzrostu stężenia białka M.

Możliwe przyczyny pojawiania się agresywnej pozaszpikowej postaci choroby w trakcie leczenia talidomidem nie są jasne; rozważa się selektywne hamowanie klonów dojrzałych komórek plazmatycznych i ewoluowanie klonów [16]. Sugerowano rozliczne mechanizmy działania talidomidu w przypadku szpiczaka mnogiego, w tym działania w obrębie mikrośrodowiska samego nowotworu – takie jak antyangiogeneza, bezpośrednie hamowanie wzrostu komórek szpiczaka oraz modulowanie molekuł odpowiedzialnych za adhezję [26]. Talidomid blokuje adhezję komórek szpiczaka do komórek zrębu w szpiku kostnym. Prowadzi to do zahamowania produkcji interleukiny-6 (IL-6) i innych cytokin przez komórki zrębu. Cytokiny te są niezbędne dla wzrostu i przeżycia komórek szpiczaka. Z drugiej strony, ze względu na zmiany przylegania komórek oraz na interakcje w obrębie mikrośrodowiska szpiku kostnego, złośliwe komórki plazmatyczne mogą rozwijać oporność na leczenie i rozwijać tendencje do rozsiewu oraz naciekania otaczających tkanek [17]. Zróżnicowana ekspresja molekuł CD56 na powierzchni nowotworowych komórek plazmatycznych, którą obserwowaliśmy u naszych chorych, tj. dodatnia ekspresja CD56 u chorego opisanego jako 3. przypadek i brak ekspresji u chorego opisanego jako 2. przypadek, podważa zasadność hipotezy przedstawionej przez Alexandrescu i wsp. [17], dotyczącej roli tej cząsteczki w procesie rozsiewu komórek szpiczaka i pozostaje w zgodzie z naszymi wcześniejszymi obserwacjami [27].

Wnioski

Zarówno przedstawione przez nas dane, jak i doniesienia z piśmiennictwa, wskazują, że talidomid wykazuje początkowo skuteczność w zakresie redukcji kompartmentu bardziej dojrzałych komórek plazmatycznych, ograniczonych do obszaru szpiku kostnego i zezwala na przenikanie poza mikrośrodowisko szpiku kostnego stosunkowo mniej dojrzałych postaci komórek szpiczaka.

Prof. dr hab. med. Maria Kraj
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14
02-776 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Singhal S, Metha J, Desikan R i wsp. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
2. Juliusson G, Celsing F, Turesson I i wsp. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89-96.
3. Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S i wsp. Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma. 1. *Hematology J* 2000; 1: 186-9. 2. *J Clin Oncol* 2006; 24: 7520 (abstract).
4. Barlogie B, Desikan R, Eddelmon P i wsp. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide:

- identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
5. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A i wsp. Response rate, durability of response and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 34-9.
 6. Glasmacher A, Hahn C, Hoffman F i wsp. A systematic review of phase – II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 132: 584-93.
 7. Warzocha K, Kraj M, Poglód R i wsp. Efficacy and safety of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. 1. Book of abstracts The Sixth Multidisciplinary Conference on Drug Research, Przemysł – Krasiczyn, 26-28 May 2008 page 41. 2. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2008; 65 (6): 771-4.
 8. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P i wsp. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 111: 3968-77.
 9. Bladé J, Perales M, Rosiñol L i wsp. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft – tissue plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001; 13: 422-5.
 10. Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J i wsp. Extramedullary myeloma escapes the effect of thalidomide. *Haematologica* 2004; 89: 832-6.
 11. Biagi JJ, Mileskin L, Grigg AP i wsp. Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 42: 683-7.
 12. Trojan A, Anagnostara A, Jost L. Thalidomide: near complete regression of extramedullary bulk in refractory multiple myeloma. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 133.
 13. Katodritou E, Speletas M, Pouli A i wsp. Successful treatment of extramedullary plasmacytoma of the cavernous sinus using a combination of intermediate dose of thalidomide and dexamethasone. *Acta Haematol* 2007; 117: 20-23.
 14. Avigdor A, Raanani P, Levi I i wsp. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 683-7.
 15. del Giglio Auro, Weinschenker P, Burgos Manhani i wsp. Hepatic plasmacytosis as a manifestation of relapse in multiple myeloma treated with thalidomide. *Southern Medical Journal* 2005; 98: 238-40.
 16. Saba S, Epstein A, Niesvizky R i wsp. Development of high-grade B-cell neoplasms following thalidomide therapy. *Haematologica* 2005; 90 (s1): 143.
 17. Alexandrescu DT, Koulova L, Wiemik 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.
 18. Kraj M, Szpila T, Chelstowska M i wsp. Development of extramedullary myeloma manifestations following thalidomide therapy. 1. *Acta Haematol Pol* 2007; 38: 155 -156. 2. *Haematologica* 2007; 92 (s. 2): 166-167.
 19. Poglód R, Kraj M, Mendek-Czajkowska E, Maj S. Plasma cell leukaemia: analysis of 30 cases. *Materia Medica Polona* 1998; 31: 1-10.
 20. Musto P, Rossini F, Gay F i wsp. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007; 109: 2285-90.
 21. Kraj M, Poglód R, Szpila T, Warzocha K. The efficacy and safety of the PAD regimen (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) in the treatment of plasma cell leukemia. 1. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 263. 2. *Nowotwory Journal of Oncology* 2009; 59: 357-67.
 22. Menke DM, Horny HP, Griesser H i wsp. Primary lymph node plasmacytomas (plasmacytic lymphomas). *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 119-26.
 23. Kochbati S, Ben Dahmen F, Boussema F i wsp. Plasmocytic lymphoma / multiple myeloma. Association or transformation? *Tunis Med* 2002; 80: 155-7.
 24. Kraj M, Poglód R, Sokołowska U. Szpiczak plazmocytowy węzłów chłonnych i jego postać uogólniona – opis przypadku. *Acta Haematol Pol* 2006; 37 (s1): 246.
 25. Anagnostopoulos A, Hamilos G, Grigoraki V i wsp. Discordant response or progression in patients with refractory myeloma treated with thalidomide based regimens. *Hematology J* 2003; 4 (s1): S236a.
 26. 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.
 27. Kraj M, Sokołowska U, Kopeć-Szlęzak J i wsp. Clinicopathological correlates of plasma cells CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 298-305.

Otrzymano: 22 sierpnia 2008 r.

Przyjęto do druku: 2 grudnia 2008 r.