

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia białaczki plazmocytovej według programu PAD (bortezomib + doksorubicyna + deksametazon)

Maria Kraj, Ryszard Pogłód, Tomasz Szpila, Krzysztof Warzocha

Białaczka plazmocytova (BP) jest najbardziej agresywnym wariantem szpiczaka plazmocytovej wymagającym nowego podejścia leczniczego. W pracy opisano 4 chorych na BP – u trzech chorych pierwotną a u jednego wtórną – u których zastosowano leczenie bortezomibem. Dwóch chorych otrzymało uprzednio 2 do 4 linii leczenia, z włączeniem u jednego talidomidu, u dwóch innych było to leczenie indukcyjne, zastosowane po niedostatecznie skutecznej terapii według schematu VAD. Bortezomib stosowano według standardowego schematu 1,3 mg/m² w dni 1, 4, 8, 11 w 21-dniowym cyklu. U 3 chorych podawano bortezomib w skojarzeniu z doksorubicyną 9 mg/m² i deksametazonem 40 mg w dniach 1-4 cyklu (schemat PAD).

U pierwszej chorej z pierwotną BP (z liczbą komórek plazmatycznych w szpiku – 80%, bezwzględną liczbą komórek plazmatycznych w krwi obwodowej – 3,7 x 10⁹/l, stężeniem białka monoklonalnego IgGλ w surowicy – 8,5 g/dl i osteolizą) bortezomib zastosowano dwukrotnie: raz w leczeniu indukcyjnym i drugi raz w leczeniu nawrotu białaczki. W wyniku leczenia indukcyjnego według PAD uzyskano prawie całkowitą remisję (ze zniknięciem komórek plazmatycznych z krwi i szpiku i wykrywalnym białkiem monoklonalnym w surowicy jedynie w immunofiksacji). W czasie leczenia PAD chora przeżyła półpasiec i wystąpiły objawy polineuropatii drugiego stopnia. Autologiczne komórki macierzyste (8,0 x 10⁶/kg komórek CD34⁺) uzyskano z krwi obwodowej pod wpływem mobilizacji cyklofosfamidem 4,9 g i G-CSF. Po zastosowaniu melfalanu 200 mg/m² przeprowadzono autologiczną transplantację. Czas do regeneracji granulocytów obojętnochłonnych >0,5 x 10⁹/l wynosił 20 dni, a czas do regeneracji płytek >20 x 10⁹/l 17 dni. W wyniku autotransplantacji osiągnięto całkowitą remisję, która trwała 7 miesięcy. W wyniku ponownego leczenia według PAD nawrotu BP uzyskano częściową remisję. Leczeniu towarzyszyła granulocytopenia, małopłytkowość, zakażenia i nasilały się objawy polineuropatii czuciowej. Chora zmarła z powodu progresji choroby, 27 miesięcy od rozpoznania BP i 8 miesięcy od jej nawrotu. U drugiego chorego z pierwotną BP z niewydolnością nerek wymagającą hemodializ i ciężką małopłytkowością pod wpływem leczenia według PAD uzyskano częściową remisję z poprawą czynności nerek i wzrostem liczby płytek krwi. Po 8 cyklach PAD, 16 miesięcy od rozpoznania BP, chory czuje się dobrze.

Trzecia chora, z nawrotem pierwotnej BP po 33 miesięcznej remisji uzyskanej chemioterapią konwencjonalną, mimo zastosowania dwóch cykli PAD zmarła z powodu progresji choroby. U czwartego chorego z wtórną BP leczenie bortezomibem zostało przerwane po jednym cyklu z powodu ciężkiej polineuropatii ruchowej. Czas przeżycia ostatnich dwojga chorych wynosił odpowiednio 46 i 2 miesiące od rozpoznania BP. Nasze obserwacje sugerują, że skojarzona chemioterapia bortezomibem, doksorubicyną i deksametazonem według „schematu PAD” może być skutecznym leczeniem indukcyjnym w pierwotnej BP, nie mającym niekorzystnego wpływu na kolekcjonowanie komórek macierzystych z krwi obwodowej i przyjęcie przeszczepu.

The efficacy and safety of the PAD regimen (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) in the treatment of plasma cell leukemia

Plasma cell leukemia (PCL) represents the most aggressive variant of multiple myeloma that requires establishing new treatment approaches. Here, we report 4 patients with PCL treated with bortezomib. In 3 patients primary PCL and in one – secondary PCL was diagnosed. Two patients had previously received 2 to 4 lines of chemotherapy, including thalidomide and two patients received only VAD treatment. Bortezomib was given according to the standard schedule of 1.3 mg/m² days 1,4,8,11 with an interval of 10 days between the cycles. Three patients received doxorubicin 9 mg/m² and dexamethasone 40 mg on days 1-4 of cycle in combination with bortezomib (PAD regimen). In the first patient with primary PCL (with bone marrow plasma cell ratio -80%, absolute peripheral blood plasma cell count – 3.7 x 10⁹/L cells, IgGλ serum monoclonal protein 8.5 g/dL and osteolysis) bortezomib was administered twice as an induction therapy and was re-administered

in relapse. A near complete remission (disappearance of circulating and bone marrow plasma cells, disappearance of M-component at electrophoresis but positive immunofixation) was achieved subsequently to induction PAD treatment. In this patient herpes zoster and neurological grade 2 toxicity was observed. Following cyclophosphamide 4.9 g and G-CSF, peripheral blood stem cells were successfully (8.0×10^6 CD34⁺ cells/kg) harvested. After melphalan 200 mg/m² peripheral blood autologous stem cell transplantation (PBASCT) was performed. The time to neutrophil $>0.5 \times 10^9/L$ engraftment was 20 days and the time to platelet count $>20 \times 10^9/L$ was 17 days. PBASCT led to complete remission which lasted 7 months. Partial remission was achieved subsequently to PCL relapse retreatment with PAD which was accompanied by hematological toxicity, infections and aggravation of peripheral sensory neuropathy. The patient died of progressive disease 27 months from PCL diagnosis and 8 months from its recurrence. In the second case of primary PCL with renal failure requiring hemodialysis and severe thrombocytopenia after PAD treatment a partial response with improvement of renal function and increase in platelet count was achieved. After 8 cycles of PAD, 16 months from PCL diagnosis, the patient feels good. The third patient with recurrence of primary PCL after 33-month remission achieved with conventional chemotherapy, died of progressive disease after completing 2 cycles of bortezomib. In the fourth patient with secondary PCL bortezomib therapy was discontinued after one cycle due to severe motory neuropathy. The two latter patients survived 46 and 2 months, respectively, from the moment of PCL diagnosis. Our experience suggests that combination chemotherapy with bortezomib, doxorubicin and dexamethasone, in the form of the PAD regimen, may be an effective induction treatment for primary PCL and does not prejudice peripheral blood stem cell collection or subsequent engraftment.

Słowa kluczowe: białaczka plazmocytoza, bortezomib, PAD

Key words: plasma cell leukemia, bortezomib, PAD

Wstęp

Białaczka plazmocytoza jest rzadko występującym, najbardziej agresywnym wariantem szpiczaka plazmocytozowego. Stwierdza się ją u około 2% pacjentów. Może rozwinąć się w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego lub zostać rozpoznana jako pierwotna postać choroby. Rokowanie w przypadku białaczki plazmocytozowej leczonej według standardowej chemioterapii jest złe, a mediana przeżycia wynosi 6-8 miesięcy [1-9]. Terapia wysokimi dawkami wraz z przeszczepem komórek hematopoetycznych charakteryzuje się wyższą skutecznością u niektórych, ale nie u wszystkich pacjentów [10, 11], a opinie na temat zastosowania talidomidu w tej chorobie są kontrowersyjne [12-15].

Bortezomib (znany uprzednio jako preparat PS-341, Velcade) jest inhibitorem proteasomów, dopuszczonym przez Stany Zjednoczone i kraje Unii Europejskiej do stosowania w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytozowym i jest aktualnie badany pod kątem zastosowania w chemioterapii pierwszego rzutu [16-19]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o skuteczności bortezomibu u chorych ze świeżo rozpoznaną lub nawrotową białaczką plazmocytozą [20-26].

Badania laboratoryjne wykazały synergistyczne działanie bortezomibu i wielu innych leków cytotoksycznych, stosowanych w ramach chemioterapii konwencjonalnej. Ma i wsp. [27] stwierdzili, że oporne na chemioterapię linie komórkowe szpiczaka plazmocytozowego wykazywały wrażliwość na skojarzenie bortezomibu i melfalanu, doxorubicyny lub mitoksantronu. Z kolei Mitsiades i wsp. [28] wykazali, że bortezomib silnie uwrażliwia linie komórkowe szpiczaka plazmocytozowego i pierwotne komórki guza na doxorubicynę i melfalan i przełamuje oporność na leki, związaną z adhezją komórkową. Esparis-Ogando i wsp. [20] oceniali działanie bortezomibu na komórki pozyskane od chorych na białaczkę plazmocytozą i stwierdzili, że bortezomib obniża liczbę

komórek białaczkowych i jest bardziej skuteczny w hamowaniu rozrostu komórek niż deksametazon i doxorubicyna. Obserwacje te zaowocowały zaprojektowaniem badań klinicznych, mających na celu ocenę skuteczności leczenia skojarzonego w białaczkę plazmocytozową i w szpiczaku plazmocytozowym [29-32]. Oakervee i wsp. [33] badali skuteczność połączenia doxorubicyny z bortezomibem i deksametazonem (PAD) jako terapii indukcyjnej przed transplantacją autologicznych komórek hematopoetycznych u chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym. Po indukcji PAD odpowiedź na leczenie obserwowano u 95% chorych, a w tym aż w 29% przypadków odpowiedź ta miała charakter całkowity lub prawie całkowity. Ci sami autorzy badali również zmodyfikowany protokół PAD, charakteryzujący się mniejszą dawką bortezomibu, co miało na celu obniżenie częstości występowania neuropatii obwodowej i innych powikłań i stwierdzili, że zmniejszenie dawki bortezomibu pozwala ograniczyć zakres powikłań, a nie wiąże się ze zmniejszeniem skuteczności przeszczepu autologicznych komórek hematopoetycznych, wyrażonej odsetkiem całkowitych lub prawie całkowitych remisji [34]. Morris i wsp. [35] wykazali, że zastosowanie PAD w przypadku nawrotu szpiczaka plazmocytozowego jest bardziej skuteczne niż VAD (winkrystyna, doxorubicyna, deksametazon) w terapii indukcyjnej.

Potwierdzona skuteczność bortezomibu w leczeniu zaawansowanego szpiczaka plazmocytozowego oraz w pojedynczych przypadkach chorych na białaczkę plazmocytozową, sumująca się z korzyścią związaną ze stosowaniem deksametazonu oraz z silną synergią z doxorubicyną, obserwowaną w warunkach *in vitro*, zadecydowały o łącznym stosowaniu tych leków w tak zwanym schemacie PAD także w leczeniu u chorych na białaczkę plazmocytozową. Poniżej przedstawiamy przypadki czterech chorych z białaczką plazmocytozą leczonych według schematu PAD. Wyniki te zostały przedstawione uprzednio na kongre-

sach międzynarodowych; były również opublikowane w formie streszczeń [36, 37].

Material i metody

Badaniem objęto czterech chorych z rozpoznaniem białaczki plazmocytovej, ustalonym w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie w okresie od stycznia 2003 r. do maja 2007 r.

Białaczka plazmocytovej rozpoznawana była w przypadku stwierdzenia bezwzględnej liczby komórek plazmatycznych, przekraczającej $2,0 \times 10^9/l$ lub 20% wszystkich krwinek białych w krwi obwodowej pacjentów, prezentujących inne objawy typowe dla nowotworu plazmocytovej.

Chemioterapia według schematu PAD podawana była w 21-dniowych cyklach. Bortezomib (Velcade®, Millennium Pharmaceuticals, Janssen-Cilag) $1,3 \text{ mg/m}^2$ podawany był dożylnie w formie bolusów w 1., 4., 8. i 11. dniu cyklu. Doksorubicyna (9 mg/m^2) oraz deksametazon (40 mg) podawane były w dniach 1-4 cyklu. Odpowiedź definiowano jako: odpowiedź całkowita (brak komórek plazmatycznych w krwi obwodowej i $<5\%$ w szpiku oraz brak stwierdzenia obecności białka monoklonalnego (białka M) przy zastosowaniu elektroforezy i immunofiksacji utrzymujący się przez minimum 6 tygodni), odpowiedź prawie całkowita (podobnie jak w odpowiedzi całkowitej, ale

z białkiem M wykrywalnym w immunofiksacji), odpowiedź częściowa (redukcja o więcej niż 50% liczby komórek plazmatycznych w krwi obwodowej oraz stężenia białka M w surowicy lub zmniejszenie o ponad 90% wydalania lekkich łańcuchów z moczem).

Działania niepożądane oceniano według skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC, wersja 2.0). Przed rozpoczęciem leczenia bortezomibem od wszystkich chorych uzyskano świadomą zgodę na leczenie.

Wyniki badań

W Tabelach I, II i III zestawiono wyniki badań wstępnych, przebiegu leczenia i objawów ubocznych leczenia bortezomibem w opisywanych przypadkach.

Przypadek 1

U chorej lat 57 ustalono rozpoznanie BP w maju 2006 r. Wówczas liczba komórek plazmatycznych w krwi obwodowej wynosiła 89% krwinek białych, a bezwzględna $3,7 \times 10^9/l$, w szpiku komórki plazmatyczne stanowiły 80% komórek jądrzastych i nie wykazywały one w badaniu

Tab. I. Charakterystyka chorych w chwili rozpoczęcia leczenia PAD

Parametr badany	Przypadki			
	1	2	3	4
Płeć: mężczyzna (M), kobieta (K)	K	M	K	M
Wiek (w latach)	57	50	71	50
Liczba komórek plazmatycznych w:				
– krwi $\times 10^9/l$	3,7	6,0	18,9	1,9
% krwinek białych	89	20	70	41
– szpiku (%)	80	20		83
Płytki krwi $\times 10^9/l$	190	5,0	115	15
Kreatynina w surowicy $>2 \text{ mg/dl}$	-	+	+	-
β_2 -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	1,6	13,3	20,4	1,0
Białko M w surowicy (g/dl)	IgG λ 8,5	IgG λ 5,2	IgG λ 6,0	IgG κ 6,0
Białko Bence Jonesa w moczu (g/24h)	-	-	4,5	-
Wapń w surowicy $>2,75 \text{ mmol/l}$	-	-	-	-
Osteoliza	+	-	+	+
Czas od rozpoznania szpiczaka plazmocytovej do wystąpienia białaczki plazmocytovej (miesiące)				29
Czas od rozpoznania białaczki plazmocytovej do rozpoczęcia leczenia bortezomibem (PAD) (miesiące)	5	7	44	2
Poprzednie leczenie				
VAD	+	+	+	+
VMCP			+	
EDAP				+
Talidomid				+
Napromienianie				+
Liczba poprzednich linii leczenia	1	1	2	4

Objaśnienia skrótów: VAD – winkrystyna, adriamycyna, deksametazon; VMCP – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon; EDAP – etopozyd, deksametazon, arabinozyd cytozynowy, cisplatyna

Tab. II. Przebieg leczenia białaczki plazmocytovej w opisywanych przypadkach

Przypadek 1	Przypadek 2	Przypadek 3	Przypadek 4
Pierwotna BP	Pierwotna BP	Pierwotna BP	Wtórna BP
V 2006 – Rozpoznanie BP Indukcja remisji przed autotransplantacją; V-IX 2006 – VAD Częściowa odpowiedź X 2006 – I 2007 – PAD Prawie całkowita remisja III 2007 – Cyklofosfamid i zbieranie komórek macierzystych z krwi do przeszczepu IV 2007 – Mel 200 i autotransplantacja IV-X 2007 – Całkowita remisja XI 2007 – Nawrót BP XI 2007-VI 2008 – PAD ponownie, w piątym i szóstym cyklu PAD + cyklofosfamid Częściowa odpowiedź	V 2007 – Rozpoznanie BP Obecna niewydolność nerek wymagająca hemodializ 3 razy w tygodniu Małopłytkowość – płytki krwi $5 \times 10^9/l$ V-XII 2007 – VAD – Minimalna odpowiedź XII 2007 – VI 2008 – PAD Częściowa odpowiedź Płytki krwi $99 \times 10^9/l$ Konieczność hemodializ zmniejszyła się do 2x w tygodniu IX 2008 – Płytki krwi $157 \times 10^9/l$ Chory przygotowywany do autotransplantacji	I 2003 – Rozpoznanie BP I-IX 2003 – VMCP IX 2003 – V 2006 – Prawie całkowita remisja VI 2006 – Nawrót BP VI-IX 2006 – VAD Brak odpowiedzi X-XI 2006 – PAD Brak odpowiedzi	VI 2004 – Rozpoznanie szpiczaka plazmocytovej 2004-2005 – Laminektomia Napromienianie kręgosłupa VAD, EDAP Brak odpowiedzi V-X 2006 – Talidomid + + deksametazon, Częściowa odpowiedź XI 2006 – Rozpoznanie BP XI – XII 2006 – EDAP I 2007 – Bortezomib + + deksametazon Leczenie przerwano po pierwszym cyklu z powodu obwodowej neuropatii ruchowej

Objaśnienia skrótów: BP – białaczka plazmocytovej; VAD – winkrystyna, adriamycyna, deksametazon; PAD – bortezomib, adriamycyna, deksametazon; Mel 200 – melfalan 200 mg/m²; VMCP – winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon; EDAP – etopozyd, deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatin

Tab. III. Objawy uboczne w czasie leczenia PAD

Objaw	Przypadki			
	1	2	3	4
Zmęczenie	+			
Hypotonia	+			
Obwodowa neuropatia	+			+
Parestezje	+			
Podnieżliwość jelit	+			
Małopłytkowość	+		+	+
Neutropenia	+			
Gorączka			+	
Infekcja	+		+	
Półpasiec	+			
Opryszczka wargowa			+	
Grzybica jamy ustnej			+	
Zaparcia	+			
Biegunka	+			
Hipopotasemia	+			
Hiponatremia	+			+
Bóle kostne				+
Zaburzenia wzrokowe	+			
Hipertransaminazemia	+			

“+” występowanie objawu

GTG i FISH zmian chromosomowych, w surowicy obecne było białko monoklonalne IgG λ o stężeniu 8,5 g/dl, w badaniu radiologicznym kośćca stwierdzano złamanie kompresyjne kręgu Th9. Od maja do września 2006 r. zastosowano 4 cykle leczenia według VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), uzyskując częściową remisję – liczba komórek plazmatycznych w krwi obwodowej wahała się od 0 do 1% krwinek białych, w szpiku wynosiła 10% komórek jądrzastych, stężenie białka M w surowicy obniżyło się do 1,86 g/dl. Od października 2006 r. do stycznia 2007 r. zastosowano 3 cykle leczenia według PAD (bortezomib, adriamycyna, deksametazon), uzyskując prawie całkowitą remisję – niewykrywalne komórki plazmatyczne w krwi obwodowej i szpiku, białko M wykrywalne tylko w immunofiksacji (Ryc. 1). W trakcie drugiego cyklu PAD wystąpiły pierwsze objawy polineuropatii, zaparcia, przemijająca hipotonia i małopłytkowość oraz półpasec. W trakcie trzeciego cyklu PAD dawka bortezomibu była zredukowana z powodu nasilania się cech polineuropatii, wyrażającej się drętwieniem palców rąk i stóp, bólem opasującym całych kończyn górnych i dolnych do poziomu pępka aż do stanu „nie czucia już nóg”, w badaniu przedmiotowym obustronnym brakiem odruchów ze ścięgna Achillesa i kolanowych, osłabieniem odruchów z kończyn górnych, obniżeniem czucia powierzchownego na kończynach i tułowiu – toksyczność neurologiczna drugiego stopnia. W marcu 2007 r. w następstwie mobilizacji cyklofosfamidem 4,9 g i G-CSF nazbierano dostateczną ilość komórek macierzystych z krwi obwodowej ($8,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg). Po zastosowaniu Melfalanu 200 mg/m² przeszczepiono zgromadzone uprzednio komórki macierzyste. Czas do regeneracji granulocytów obojętnochłonnych $>0,5 \times 10^6$ wynosił 20 dni, a do regeneracji płytek krwi $>20 \times 10^6$ 17 dni. W wyniku autotransplantacji uzyskano całkowitą remisję, z białkiem M niewykrywalnym nawet w immunofiksacji, która trwała 7 miesięcy.

W listopadzie 2007 r. wystąpił nawrót BP – w krwi obwodowej komórki plazmatyczne stanowiły 12% krwinek białych – $0,372 \times 10^9/l$, w szpiku 30%, stężenie białka M w surowicy wynosiło 3,57 g/dl, nastąpiła progresja osteolizy. W okresie od listopada 2007 r. do czerwca 2008 r. chora ponownie otrzymała 6 cykli leczenia według PAD, w zredukowanych dawkach, z dodaniem cyklofosfamidu w cyklu piątym i szóstym. Po dwóch cyklach PAD uzyskano częściową remisję – nie stwierdzano komórek plazmatycznych w krwi obwodowej, w szpiku komórki plazmatyczne wynosiły 10%, stężenie białka M w surowicy obniżyło się do 1,52 g/dl. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się 2 miesiące, po czym wystąpił stopniowy wzrost stężenia białka M do 6,52 g/dl i komórek plazmatycznych we krwi do 10% krwinek białych w czerwcu 2008 r.

W trakcie leczenia PAD nawrotu BP występowała neutropenia i małopłytkowość trzeciego stopnia, nasilały się objawy czuciowej polineuropatii obwodowej, występowały zakażenia dróg oddechowych, moczowych i krwi. Było to powodem redukcji dawek leków i wydłużania przerw w leczeniu. Ponadto obserwowano u chorej podniekroźność jelit, przemijające zaburzenia widzenia,

biegunkę bez ewidentnych zmian mikrobiologicznych, hipokalemię, hiponatremię, podwyższone wartości transaminaz i obecność DNA wirusa HBV. Chora zmarła w lipcu 2008 r. wśród objawów progresji choroby i postępującego wyniszczenia, 27 miesięcy od rozpoznania BP i 8 miesięcy od wystąpienia jej nawrotu.

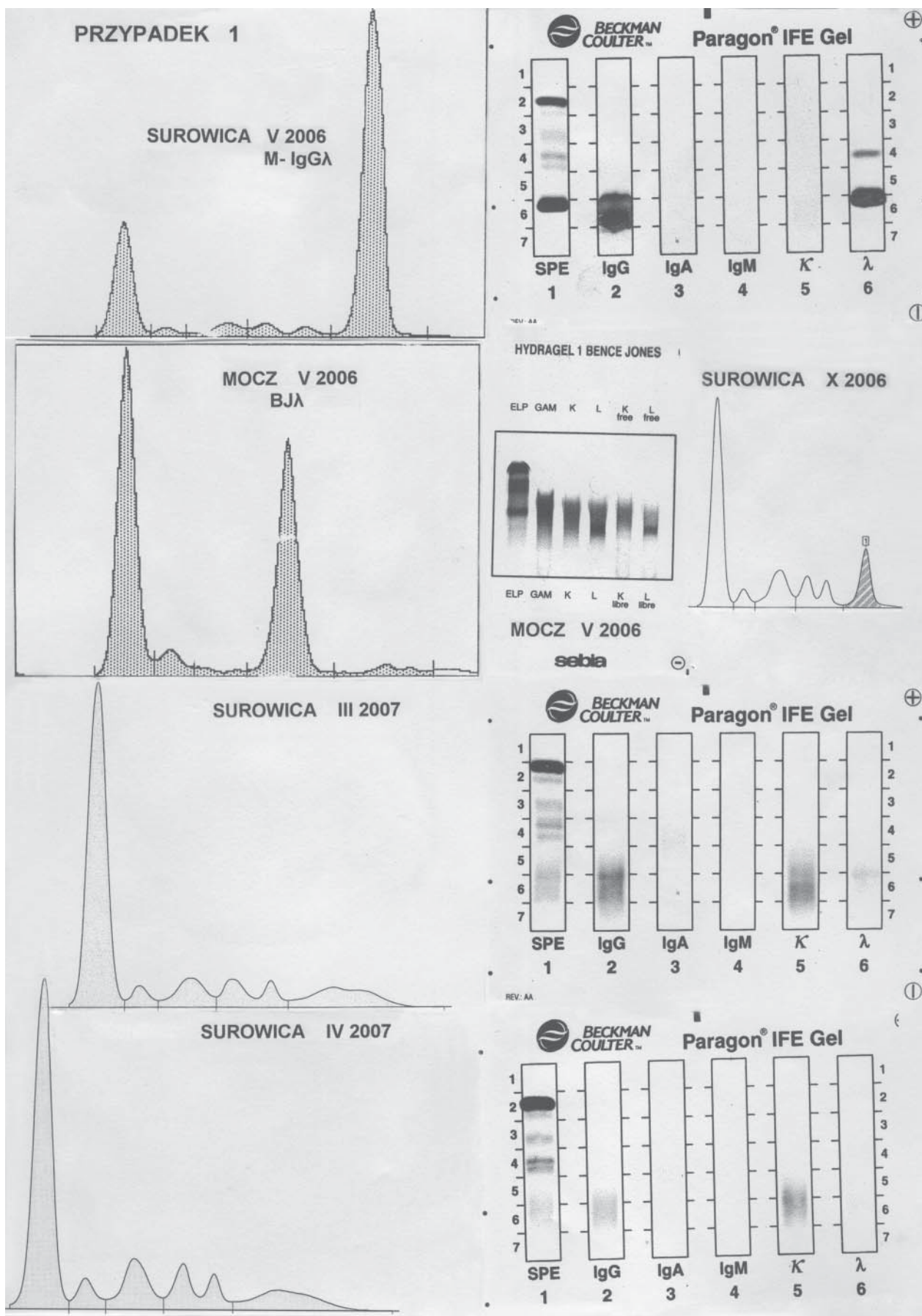
Przypadek 2

U chorego lat 50 ustalono rozpoznanie BP w maju 2007 r. Wówczas komórki plazmatyczne w krwi obwodowej stanowiły 20% krwinek białych – $6 \times 10^9/l$, a w szpiku 20% komórek jądrzastych, w surowicy obecne było białko M IgG λ o stężeniu 5,2 g/dl, stwierdzano powiększenie śledziony (w badaniu ultrasonograficznym długość śledziony około 230 mm), niedokrwiistość, małopłytkowość $15,0 - 5,0 \times 10^9/l$, niewydolność nerek wymagającą hemodializ 3 razy w tygodniu.

Zastosowano 6 cykli leczenia według VAD, uzyskując jedynie zniknięcie komórek plazmatycznych z krwi obwodowej i zmniejszenie stężenia białka M do 4,24 g/dl. Utrzymywała się małopłytkowość $5,0 \times 10^9/l$ i niedokrwiistość. W okresie od grudnia 2007 r. do czerwca 2008 r. stosowano leczenie według PAD, chory otrzymał 8 cykli. Tolerancja leczenia była dobra, uzyskano częściową remisję. Spadek stężenia białka M był stopniowy, powolny, od piątego cyklu PAD obserwowano zmniejszenie wielkości śledziony, wzrost liczby płytek krwi i obniżanie się stężenia kreatyniny w surowicy. Po ósmym cyklu PAD nie stwierdzano komórek plazmatycznych w krwi obwodowej, płytki krwi wynosiły $99,0 \times 10^9/l$, stężenie białka M 0,8 g/dl, kreatyniny w surowicy 2,4 mg/dl – zapotrzebowanie na hemodializy zmniejszyło się do dwóch razy w tygodniu. W badaniu cytologicznym szpiku nie stwierdzono plazmacytów. W badaniu histopatologicznym stwierdzono szpik w większości hipoplazyczny i ze zmianami zwyrodnieniowymi w podścielisku (po leczeniu), jedynie ogniskowo o zwiększonej komórkowości. W polach zawierających utkanie krwiotwórcze linie czerwono- i białokrwinkowa wykazywały cechy odnowy. Liczba megakariocytów była obniżona, a jej postaci prawidłowe. Nacieki plazmocyto- (CD38⁺) stanowiły około 15% wszystkich komórek. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono śledzionę powiększoną (długości około 200 mm) bez zmian ogniskowych, obie nerki przeciętnej wielkości, typowego kształtu z torbielami korowymi w górnych biegunach o średnicy około 14 mm każda, bez cech zastoju w układzie kanalikowo-miedniczkowym ani cech kamicy. W badaniu radiologicznym kośćca nie stwierdzono zmian osteolitycznych. Podobnie jak w chwili rozpoznania BP nie wykryto białka w moczu. We wrześniu 2008 r., 16 miesięcy od rozpoznania BP, samopoczucie chorego jest dobre, jest przygotowywany do autotransplantacji szpiku. Liczba płytek krwi wynosi $157 \times 10^9/l$.

Przypadek 3

U chorej lat 71 w styczniu 2003 r. ustalono rozpoznanie BP. Wówczas komórki plazmatyczne w krwi obwo-



Ryc. 1. Obraz białek w badaniu elektroforetycznym i immunofiksacyjnym surowicy i moczu chorego w przebiegu leczenia w przypadku Nr 1

dowej stanowiły 20% krwinek białych, a w szpiku 55% komórek jądrzastych, w surowicy obecne było białko M IgG λ o stężeniu 4,5 g/dl, wydalanie białka Bence Jonesa typu lambda w moczu wynosiło 3,0 g/dobę, stwierdzano osteolizę w czaszce i złamanie kompresyjne kręgu L1.

Zastosowano leczenie według programu VMCP (winkrystyna, melfalan, cyklofosfamid, prednizon), uzyskując we wrześniu 2003 r. prawie całkowitą remisję – bez komórek plazmatycznych w krwi obwodowej, w szpiku komórki plazmatyczne 0,5 – 1%, białko M w surowicy wykrywalne jedynie w immunofiksacji, białko Bence Jonesa w moczu niewykrywalne (Ryc. 2). Remisję w ciągu roku podtrzymywano leczeniem według VMCP, z wydłużeniem przerw między kursami, a następnie pozostawiono chorą bez leczenia cytostatycznego. W czerwcu 2006 r., po 33 miesiącach trwania remisji, nastąpił nawrót BP – komórki plazmatyczne we krwi wynosiły 39% krwinek białych – $3,12 \times 10^9/l$, stężenie białka M w surowicy wzrosło do 3,22 g/dl. Zastosowano leczenie według VAD, uzyskując po pierwszym kursie krótkotrwałą normalizację obrazu krwi obwodowej. W trakcie leczenia VAD we wrześniu 2006 r. nastąpiła progresja choroby ze wzrostem liczby komórek plazmatycznych w krwi do 70% krwinek białych – $18,9 \times 10^9/l$, stężenie białka M w surowicy do 6,0 g/dl, β_2M do 20,4 mg/l i wydalania białka Bence Jonesa w moczu do 4,5 g/dobę. Zastosowano 2 cykle leczenia według PAD, które spowodowały jedynie chwilowe obniżenie leukocytozy i liczby komórek plazmatycznych we krwi obwodowej. W trakcie leczenia obserwowano obniżenie liczby płytek krwi, które nie ulegały normalizacji w czasie dziesięciodniowej przerwy między cyklami bortezomibu. Przebieg leczenia był powikłany zapaleniem płuc, wystąpiła też opryszczka wargowa i grzybica jamy ustnej. Progresja BP, z niewydolnością nerek, objawami zespołu nadlepkoci i na koniec bakteriemia *Gramujemna* – w posiewie krwi *Acinetobacter Baumannii* – ze wstrząsem septycznym, były przyczyną zgonu chorej w listopadzie 2006 r., 46 miesięcy od rozpoznania BP.

Przypadek 4

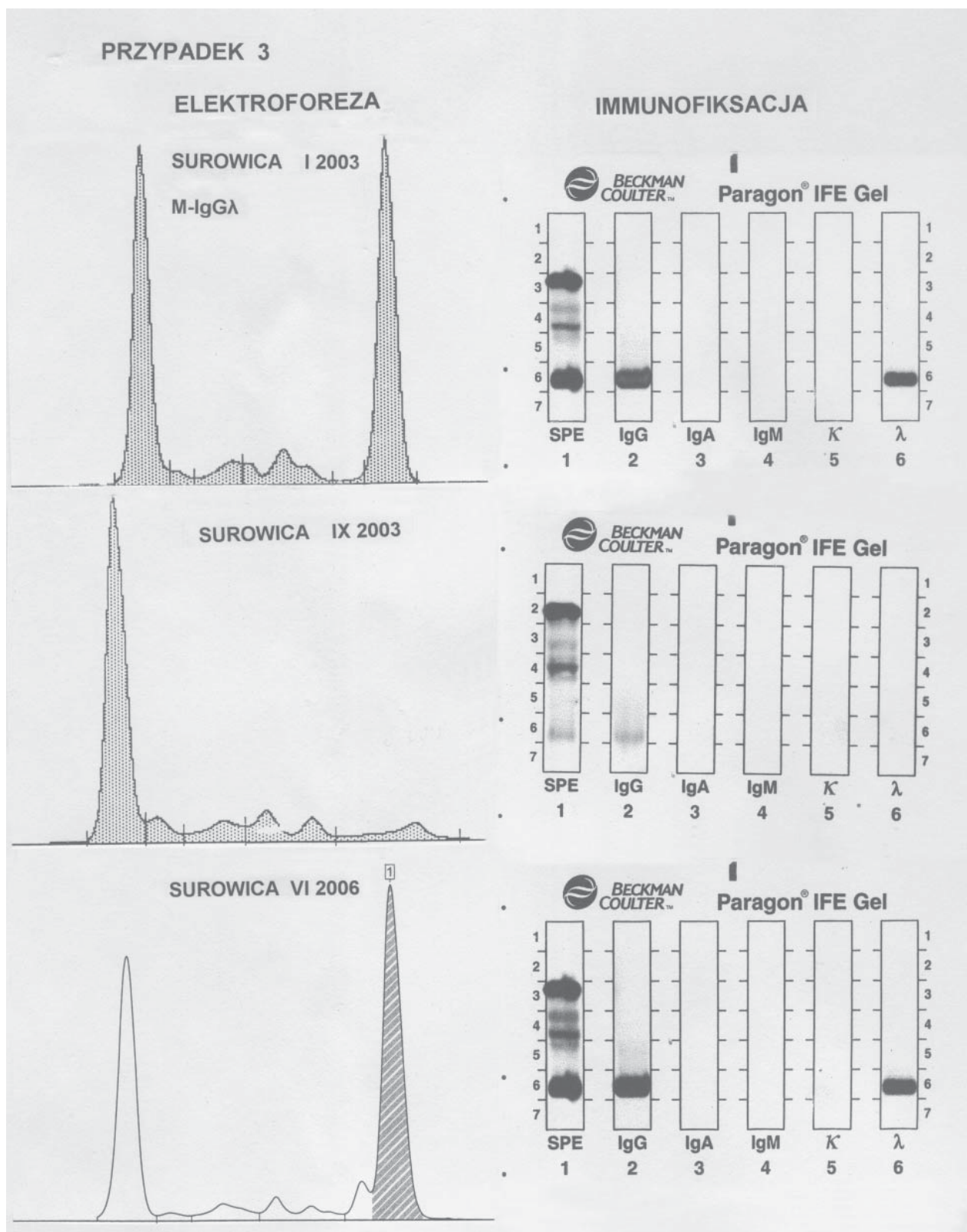
50-letni chory na szpiczaka plazmocytozy IgG κ z naciekiem szpiczakowym kręgu Th3 od czerwca 2004 r. poddany został laminiektomii i napromienianiu kręgosłupa, a następnie był leczony według schematu VAD i EDAP (etopozyd, deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplastylna), bez osiągnięcia remisji. W maju 2006 r. wystąpiła niedokrwistość, małopłytkowość, wzrost stężenia białka M w surowicy do 4,7 g/dl i liczby plazmocytoz w szpiku do 93%. Wówczas rozpoczęto leczenie talidomidem, łącznie z deksametazonem. Talidomid podawano w dawce początkowej 200 mg/dobę, zwiększając ją o 100 mg co tydzień do maksymalnej dawki 400 mg/dobę, a deksametazon 40 mg/dobę w dni 1–4, 9–12, 18–21, comiesięcznie. W przeciągu dwóch miesięcy takiego leczenia uzyskano częściową remisję: komórki plazmatyczne w szpiku stanowiły 4% komórek jądrzastych, a stężenie białka M w surowicy wynosiło 2,0 g/dl. W listopadzie 2006 r., w szóstym miesiącu leczenia talidomidem wystąpiła BP. W krwi ob-

wodowej komórki plazmatyczne stanowiły 40% krwinek białych to znaczy $1,9 \times 10^9/l$, w szpiku 83%, a stężenie białka M w surowicy wzrosło do 4,85 g/dl. Zastosowano leczenie według schematu EDAP, które spowodowało chwilowe zniknięcie komórek plazmatycznych z krwi obwodowej. W styczniu 2007 r. ponownie stwierdzono komórki plazmatyczne w krwi obwodowej, stanowiły one 41% (łącznie z 12% komórek blastycznych układu plazmocytozy) krwinek białych i wykazywały immunofenotyp CD138⁺, CD56⁺, CD54⁺, CD126⁺, CD49d⁺, CD11a⁺, CD19⁻, CD45^{low}, CD14⁻, CD117⁻. W tym czasie wzrosła aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy do 2582 U/l, stężenie białka M wynosiło 6,09 g/dl i wystąpiły objawy zespołu nadlepkoci. Włączono leczenie bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib podawano według standardowego schematu 1,3 mg/m² w dni 1, 4, 8, 11 cyklu, a deksametazon 40 mg/dobę w dni 1–3 cyklu. W czasie leczenia bortezomibem chory uskarżał się początkowo na osłabienie odsiebne prawej kończyny górnej, potem dołączyło się osłabienie dosiebne lewej kończyny górnej i nasiliły się bóle kostne. W badaniu przedmiotowym stwierdzano duże osłabienie mięśni dłoni i nadgarstka prawego i nieco mniejsze w stawie łokciowym i barkowym prawym oraz odwrotnie w lewej kończynie górnej. Odruchy fizjologiczne były bardzo słabe, nie stwierdzano zaburzeń czucia. Obserwowano także niewielkie ogólne osłabienie siły kończyn dolnych, odruchy ze ścięgna Achillesa i kolanowe były obustronnie równe, odruchów patologicznych nie stwierdzano. Narastanie objawów neuropatii obwodowej ruchowej było przyczyną przerwania leczenia bortezomibem już po pierwszym cyklu. Chory zmarł z powodu progresji choroby 2 miesiące po rozpoznaniu BP.

Dyskusja

W ostatnich dziewięciu większych badaniach, do których w sumie zakwalifikowano 166 chorych z pierwotną białaczką plazmocytozą i którzy byli początkowo leczeni chemioterapią standardową, z zastosowaniem jednego lub kilku leków alkilujących z lub bez sterydów lub schematami zawierającymi antracykliny, odpowiedź na leczenie i całkowite przeżycie wahały się odpowiednio w granicach 29-67% i 2-12 miesięcy [1-9]. Przykład pacjentki opisanej w naszej pracy jako przypadek trzeci – z pierwotną białaczką plazmocytozą i prawie całkowitą remisją, utrzymującą się przez 33 miesiące po leczeniu indukcyjnym za pomocą chemioterapii standardowej – może odpowiadać przypadkom opisywanym w literaturze jako nawracające remisje i długie, nawet pięcioletnie, okresy przeżycia [2, 3, 5]. W przypadku naszej pacjentki schematy VAD i PAD zastosowane w nawrocie choroby okazały się nieskuteczne i w 46. miesiącu od postawienia rozpoznania oraz w 6. miesiącu od nawrotu chora zmarła.

Dostępne na dzień dzisiejszy dane dotyczące skuteczności leczenia bortezomibem w białaczce plazmocytoz są skąpe i opierają się zazwyczaj na pojedynczych opisach przypadków [20-23, 25, 26] oraz na jednym badaniu



Ryc. 2. Obraz białek w badaniu elektroforetycznym i immunofiksacyjnym surowicy i moczu chorego w przebiegu choroby w przypadku Nr 3

retrospektywnym [24]. Musto i wsp. [24] przeprowadzili we Włoszech ogólnonarodowe badanie retrospektywne, którym objęto osiem ośrodków hematologicznych, mające na celu nieselektywną analizę chorych z pierwotną lub wtórną białaczką plazmocytową, leczonych bortezomibem nie w trybie badań klinicznych. Badaniem objęto dwunastu chorych, ośmiu z pierwotną i czterech z wtórną białaczką plazmocytową. Czterech z nich otrzymywało bortezomib jako jedyne leczenie, trzech w połączeniu z talidomidem i deksametazonem oraz pięciu w połączeniu z doksorubicyną i deksametazonem oraz następnym autologicznym przeszczepem komórek hematopoetycznych. Odsetek odpowiedzi sięgnął 92%. Mediana przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 8 i 12 miesięcy.

Katodritou i wsp. [26] opisali trzy przypadki chorych z pierwotną białaczką plazmocytową, z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym (delecja 13q14 i translokacja 4;14) oraz specyficznymi cechami immunofenotypowymi (silna ekspresja antygenu CD27), u których uzyskano znakomitą odpowiedź i trwałą remisję po zastosowaniu połączenia bortezomibu z deksametazonem. Opisano również wystąpienie całkowitej remisji i udaną mobilizację komórek macierzystych po zastosowaniu bortezomibu w leczeniu odpornej postaci białaczki plazmocytowej [21].

W przypadku chorej opisanej przez nas jako pierwsza, leczenie białaczki plazmocytowej z zastosowaniem schematu PAD było skuteczne zarówno jako terapia indukcyjna, jak i w leczeniu nawrotu po przeszczepie. W przypadku leczenia indukcyjnego podanie PAD spowodowało całkowitą remisję, natomiast w przypadku leczenia nawrotu remisja była częściowa. Zestaw leków z PAD uzupełniono o cyklofosfamid, ponieważ terapie oparte na cyklofosfamidzie wydają się być skuteczniejsze w przypadku chorych z białaczką plazmocytową [4, 10], a połączenie bortezomibu, cyklofosfamidu i deksametazonu zostało ostatnio opisane jako metoda dobrze tolerowana i dająca znaczny odsetek odpowiedzi, w porównaniu z tylko bortezomibem lub z bortezomibem podawanym wyłącznie z deksametazonem [30, 31]. Nasze obserwacje poczynione w przypadku pierwszej chorej pozostają w zgodzie ze wspomnianymi doniesieniami z literatury [4, 10, 30, 31], a mianowicie, że uzupełnienie leczenia o cyklofosfamid poprawia wyniki leczenia i jest dobrze tolerowane.

Leczenie z zastosowaniem schematu PAD nie wpływało na mobilizację komórek szpiku pobieranych do przeszczepu ani na regenerację szpiku po przeszczepie. W pewnej liczbie badań, w których bortezomib podawany był jako element terapii indukcyjnej, nie wykazano negatywnego wpływu tego leku na przebieg przeszczepiania szpiku [19, 21, 33, 34].

W przypadku chorej opisanej przez nas jako pierwsza, pomimo całkowitej remisji po PAD i wysokodawkowej chemioterapii z następną transplantacją autologiczną komórek hematopoetycznych, po siedmiu miesiącach doszło do nawrotu choroby i chora zmarła 27 miesięcy po ustaleniu rozpoznania białaczki plazmo-

cytowej i 8 miesięcy od stwierdzenia nawrotu. Obecnie u wszystkich nadających się do zastosowania takiego postępowania chorych z białaczką plazmocytową autologiczny przeszczep szpiku jest zalecany. Mediana przeżycia całkowitego po autotransplantacji wynosi około 30 miesięcy, a po przeszczepie allogenicznym – według doniesienia Saccaro i wsp., opartego na 36 przypadkach chorych z pierwotną białaczką plazmocytową, 20 miesięcy [10]. Niestety inni autorzy publikowali ostatnio znacznie gorsze wyniki [11, 24, 31]. Całkowita remisja i wczesny (tj. w dniu 84+) nawrót odpornej białaczki plazmocytowej po indukcji bortezomibem i konsolidacji za pomocą allogenicznego przeszczepu szpiku od dawcy niespokrewnionego, niezgodnego w pełni z zakresie HLA, zostały opisane przez Krugera i wsp. [11]. Kim i wsp. [31] stwierdzili, że skojarzona chemioterapia (bortezomib, cyklofosfamid i deksametazon) stanowiła skuteczną terapię przedprzeszczepową w przypadku pacjenta z wtórną białaczką plazmocytową. Jednakże w +90 dniu po przeszczepie autologicznym doszło do nawrotu choroby i pacjent ten zmarł dwa miesiące później, wśród objawów niewydolności wielonarządowej spowodowanej progresją choroby.

W przypadku naszej pierwszej chorej po leczeniu zgodnie ze schematem PAD problem stanowiła polineuropatia czuciowa, która nasiliła się znacznie podczas leczenia nawrotu choroby. Była ona przyczyną ograniczenia dawki bortezomibu i wydłużenia odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, a następnie spowodowała odstawienie leku przed planowym zakończeniem szóstego cyklu. Podczas wielomiesięcznej obserwacji objawy polineuropatii nie uległy zmniejszeniu, nawet po odstawieniu bortezomibu. Polineuropatia ruchowa stała się również przyczyną odstawienia bortezomibu u chorego opisanego jako przypadek czwarty.

Neuropatia spowodowana leczeniem bortezomibem (bez względu na stopień jej nasilenia) opisana była u 31% chorych objętych badaniem SUMMIT [16] i 36% chorych objętych badaniem APEX [17]. Poprawa lub ustąpienie neuropatii obwodowej opisywane były u 51% chorych z badania APEX z pobortezomibową neuropatią [17]. W badaniu PAD Oakervee'go i wsp [33] 48% chorych rozwinęło neuropatię czuciową i/lub bolesną, we wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego w stopniu pierwszym. U wszystkich tych chorych z upływem czasu obserwowano poprawę, a u nielicznych objawy neuropatii ustąpiły całkowicie.

W przypadku chorego opisanego jako przypadek drugi – z niewydolnością nerek, wymagającą leczenia dializacyjnego trzy razy w tygodniu oraz z ciężką trombocytopenią, które obserwowane były od rozpoznania białaczki plazmocytowej – leczenie według schematu PAD zostało włączone pomimo liczby płytek rzędu $5-10 \times 10^9/l$ i pozwoliło uzyskać częściową remisję. Szesnaście miesięcy po rozpoznaniu białaczki plazmocytowej i po otrzymaniu 8 cykli leczenia chory pozostaje w częściowej remisji i jest w dobrym stanie ogólnym. Dializy są obecnie prowadzone dwa razy w tygodniu, a liczba płytek wynosi $157 \times 10^9/l$. Ludwig i wsp. [38] opisali powrót pra-

widłowej czynności nerek u 43% chorych na szpiczaka plazmocytozowego z ostrą niewydolnością nerek po zastosowaniu leczenia według schematu: bortezomib 1,0 mg/m², dzień 1., 4., 8., 11.; doksorubicyna 9 mg/m², dzień 1. i 4. oraz deksametazon 40 mg, dzień 1., 4., 8., 11. w cyklach 21-dniowych. Trombocytopenię obserwowano u 40% chorych z badania SUMMIT [16] i u 35% chorych z badania APEX. Trombocytopenia miała charakter przejściowy, cykliczny i ulegała wyrównaniu w ciągu 10-dniowych okresów zawieszania leczenia, co sugeruje inne podłoże patogenetyczne niż w przypadku trombocytopenii związanej z chemioterapią konwencjonalną. W przypadku chorych opisanych przez nas w punkcie 1., 3. i 4. liczba płytek krwi nie ulegała normalizacji podczas przerw pomiędzy cyklami PAD, co było niewątpliwie związane z podawaniem doksorubicyny (jak również, w przypadku pierwszej chorej, cyklofosfamidu).

W przypadku pacjentów opisanych jako 1., 3. i 4. obserwowano również gorączkę neutropeniczną oraz, w przypadku pierwszej chorej, półpasiec. Możliwe jest, że ogólnoustrojowe działanie immunomodulacyjne, potencjalnie związane z podawaniem bortezomibu, może zwiększać ryzyko reaktywowania zakażenia wirusem Zoster, a zatem zalecane jest stosowanie odpowiedniej profilaktyki [33].

Leczenie bortezomibem musi być dokładnie monitorowane, ponieważ w tym przypadku zachodzi wysokie ryzyko zespołu rozpadu guza, zwłaszcza przy dużej masie nowotworu, cechującego się gwałtowną proliferacją i niekorzystną cytogenetyką [39].

W przypadku chorego opisanego przez nas jako czwarty białaczka plazmocytozowa rozwinęła się w przebiegu leczenia szpiczaka plazmocytozowego talidomidem. Pojawienie się objawów szpiczaka pozaszpiczkowego po leczeniu talidomidem stanowi przedmiot innej naszej pracy [15]. W przypadku niewielkiej grupy chorych z białaczką plazmocytozową talidomid opisywany był jako lek dający czasową poprawę [12-14].

Podobnie jak miało to miejsce u naszego czwartego chorego, wtórna białaczka plazmocytozowa może stanowić końcową fazę szpiczaka plazmocytozowego. Zwykle jest ona oporna na leczenie i wiąże się z bardzo krótkim przeżyciem – mediana 1-2 miesiące [1-3, 5, 9]. Jak już wspomniano, Musto i wsp. [24] oraz Ataergin i wsp. [23] sugerowali, że bortezomib może być skuteczny w leczeniu wtórnej białaczki plazmocytozowej. Jednakże w przypadku chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym, a zatem uprzednio bardzo intensywnie leczonych, kontynuacja leczenia może być niemożliwa z powodu neuropatii wywołanej lub nasilonej podawaniem bortezomibu.

Wnioski

Nasze doświadczenia pozwalają wnioskować, że chemioterapia złożona według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna i deksametazon) może stanowić skuteczną terapię indukcyjną w przypadku pierwotnej białaczki plazmocytozowej i nie utrudnia przeprowadzenia pobrań

odpowiedniej liczby komórek hematopoetycznych oraz ich przeszczepienia.

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

Piśmiennictwo

- Kraj M, Maj S, Rostkowska J i wsp. Białaczka plazmocytozowa: opis 13 przypadków. *Nowotwory* 1982; 32: 175-81.
- Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukaemia: an evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83: 1062-7.
- Bernasconi C, Castelli G, Pagnucco G i wsp. Plasma cell leukemia: a report on 15 patients. *Eur J Haematol* 1989; 43 Suppl 51: 76-83.
- Dimopoulos MA, Palumbo A, Delasalle KB i wsp. Primary plasma cell leukemia. *Br J Haematol* 1994; 88: 754-60.
- Pogłód R, Kraj M, Mendek-Czajkowska E i wsp. Plasma cell leukaemia: analysis of 30 cases. *Materia Medica Polona* 1998; 31: 1-10.
- Garcia-Sanz R, Orfao A, Gonzales M i wsp. Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood* 1999; 93: 1032-7.
- Costello R, Sainty D, Bouabdallah R i wsp. Primary plasma cell leukaemia: a report of 18 cases. *Leuk Res* 2001; 25: 103-7.
- Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A i wsp. Intermediate doses of melphalan and dexamethasone, are better than vincristine, adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 2002; 81: 362-7.
- Jimenez-Zepeda WH, Dominguez VJ. Plasma cell leukemia: a rare condition. *Ann Hematol* 2006; 85: 263-7.
- Saccaro S, Fonseca 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.
- Krüger W, Kiefer T, Schüler F i wsp. Complete remission and early relapse of refractory plasma cell leukemia after bortezomib induction and consolidation by HLA-mismatched unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Onkologie* 2007; 30: 193-5.
- Bauduer F. Efficacy of thalidomide in the treatment of VAD-refractory plasma cell leukaemia appearing after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117: 996-7.
- Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 351-4.
- Tsiara S, Chaidos A, Kapsali H i wsp. Thalidomide administration for the treatment of resistant plasma cell leukemia. *Acta Haematol* 2003; 109: 153-5.
- Kraj M, Szpila T, Chelstowska M i wsp. Development of extramedullary myeloma manifestations following thalidomide therapy. *Haematologica* 2007; 92: 166-7.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J i wsp. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW i wsp. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.
- Warzocha K, Kraj M, Pogłód R i wsp. The efficacy and safety of bortezomib (Velcade) in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Preliminary report. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 67e-75e (www.nowotwory.edu.pl) and 2007; 57: 160-9.
- Manochakian R, Miller KC, Chanan-Khan AA. Clinical impact of bortezomib in frontline regimens for patients with multiple myeloma. *The Oncologist* 2007; 12: 978-90.
- Esparis-Ogando A, Alegre A, Aguado B i wsp. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias. *Int J Cancer* 2005; 114: 665-7.
- Grassinger J, Südhoff T, Andreessen 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.

22. Finnegan DP, Kettle P, Drake M i wsp. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1670-1673. [Comment in: *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1426-8.]
23. 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.
24. Musto P, Rossini F, Gay F i wsp. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 2007; 109: 2285-90.
25. 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.
26. 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.
27. Ma MH, Yang HH, Parker K i wsp. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1136-44.
28. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG i wsp. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003; 101: 2377-80.
29. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892-901.
30. Davies F, Wu P, Srikanth M i wsp. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with minimal toxicity compared to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Blood* 2006; 108: 1009a (abstract 3537).
31. 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.
32. Beksac AR, Ozkalemkas F, Ozkocaman V i wsp. Efficacy of bortezomib in combination chemotherapy on secondary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1426-8.
33. 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.
34. Popat R, Oakervee HE, Curry N i wsp. Reduced dose PAD combination therapy (PS 341/ bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 717a.
35. Morris TCM, Kettle PJ, Drake M i wsp. PAD given at relapse is more effective than VAD given as induction therapy – results of a phase II study. *Blood* 2007; 110: 2724a.
36. Kraj M, Poglód R, Szpila T, Warzocha K. The efficacy and safety of bortezomib in the treatment of plasma cell leukemia. *Acta Haematol Pol* 2007; 38 (s1): 156-7.
37. Kraj M, Poglód R, Szpila T, Warzocha K. The efficacy and safety of PAD regimen (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone) in the treatment of plasma cell leukemia. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 263.
38. Ludwig P, Adam Z, Greil R i wsp. Recovery of renal impairment by bortezomib – doxorubicin – dexamethasone (BDD) in multiple myeloma (MM) patients with acute renal failure. Results from an ongoing phase II study. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 177.
39. Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L. Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1820-5.

Otrzymano: 17 września 2008 r.

Przyjęto do druku: 18 listopada 2008 r.