

32 chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego, w tym 9 po wysoko dawkowanej chemioterapii i autologicznym przeszczepie szpiku oraz 1 po allogenicznym przeszczepie szpiku, z oporną postacią choroby, zostało zakwalifikowanych do leczenia talidomidem. Na stosowanie leku w tej grupie chorych uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych. Przed włączeniem do badania wszyscy chorzy byli poddani badaniu neurologicznemu. W odstępach 4-tygodniowych przeprowadzano kontrolę stanu klinicznego, badanie neurologiczne oraz pełen panel badań laboratoryjnych z biopsją szpiku kostnego. Lek podawano w rosnącej dawce od 200 mg/dobę w 1. tyg. terapii do 400 mg/dobę w 4. tyg. 12 chorych otrzymywało równolegle deksametazon w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni w mies. Czas podawania leku wynosił średnio 14,5 tyg. (od 2 do 60 tyg.). U 16 pacjentów (50 proc.) stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako obniżenie poziomu białka monoklonalnego o co najmniej 20 proc. w stosunku do poziomu wyjściowego, w tym u 2 z nich – całkowitą regresję choroby z eliminacją białka monoklonalnego, normalizacją obrazu szpiku i parametrów krwi obwodowej. Wzrost liczby krwinek białych i płytek poprzedzony był ich spadkiem pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia.

Wśród tych, którzy otrzymywali również deksametazon, regresję choroby obserwowano u 7 chorych (58 proc.). Obniżaniu poziomu białka monoklonalnego towarzyszyło zmniejszanie się odsetka plazmacytów w szpiku oraz obniżanie poziomu β -2-mikroglobuliny. Korzystne efekty leczenia obserwowano najczęściej (u 14 z 16 chorych – 87,5 proc.) w ciągu pierwszych 4–12 tyg. podawania leku. U większości leczonych obserwowano objawy uboczne (zawroty głowy, zaparcia, polineuropatię, senność, skłonność do pancytopenii). U 8 chorych, w tym u 6 z dobrą odpowiedzią, przerwano leczenie ze względu na jego złą tolerancję. 5 chorych zmarło z powodu progresji.

Talidomid uznaje się za lek skuteczny u chorych z oporną postacią szpiczaka mnogiego, również z nawrotem po wysoko dawkowanej chemioterapii. Celowe wydaje się kojarzenie leku z deksametazonem, co pozwala na przełamanie oporności na chemioterapię.

Słowa kluczowe: szpiczak mnogi, talidomid, oporność na chemioterapię, deksametazon.

Talidomid w monoterapii oraz w połączeniu z deksametazonem u chorych z oporną postacią szpiczaka mnogiego

Thalidomide monotherapy or in combination with dexamethasone in patients with refractory multiple myeloma

Hanna Ciepluch¹, Wojciech Baran¹, Witold Prejzner¹, Wanda Knopińska-Postłuszny², Grażyna Dietrich³, Andrzej Hellmann¹

¹Klinika Hematologii Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku

²Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

³Katedra i Klinika Neurologii Dorosłych Akademii Medycznej w Gdańsku

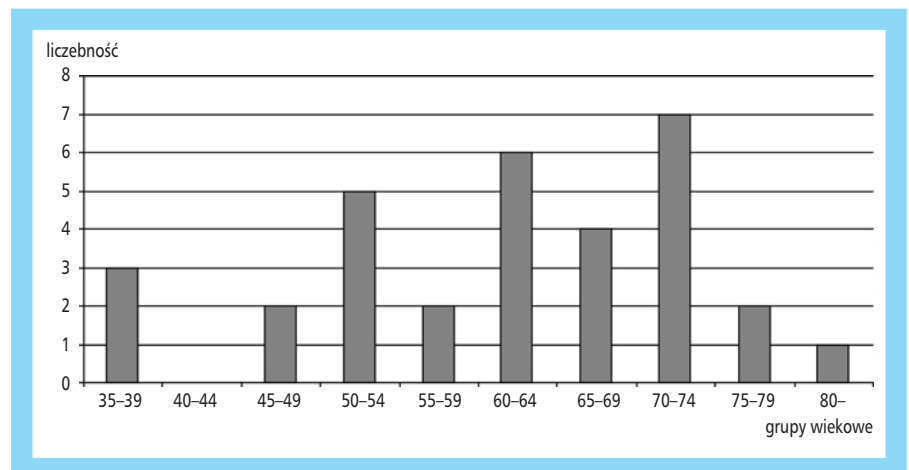
Postęp w leczeniu szpiczaka mnogiego w ostatniej dekadzie dotyczył przede wszystkim wprowadzenia wysoko dozowanej chemioterapii z podaniem autologicznych komórek progenitorowych krwi obwodowej. Ta metoda postępowania zwiększyła częstość uzyskiwanych całkowitych remisji do ok. 25 proc., ale nadal 5-letnie przeżycie chorych poddanych chemioterapii nie przekracza 50 proc., a możliwości leczenia wznowy lub opornej postaci choroby są bardzo ograniczone [1, 2].

W aktywnym szpiczaku mnogim, podobnie jak w innych nowotworach, stwierdza się zwiększoną angiogenezę [3] oraz wzrost stężenia cytokin odpowiedzialnych za waskularyzację (zasadowy fibroblastyczny czynnik wzrostu – *basic fibroblast growth factor* – bFGF, naczyniopochodny śródbłonkowy czynnik wzrostu – *vascular endothelial growth factor* – VEGF, transformujący czynnik wzrostu β – *transforming growth factor* β – TGF β oraz czynnik martwicy guza – *tumor necrosis factor* – TNF) [4]. Za najważniejszy czynnik wzrostu dla komór-

rek szpiczakowych uznana została IL6. Konceptje nowych strategii postępowania, polegających na blokowaniu aktywności IL6 poprzez przeciwciała monoklonalne dla IL6 lub przeciwciała dla receptorów IL6, do tej pory nie znalazły szerszego zastosowania klinicznego w terapii szpiczaka. [5].

Znajomość procesów związanych z progresją szpiczaka skłoniła badaczy do podjęcia prób leczenia talidomidem. Wśród potencjalnych mechanizmów działania talidomidu wymienia się immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin (hamowanie IL6, TNF, IL1 β , indukcja IL2, IF γ), hamowanie angiogenezy poprzez obniżenie VEGF, bFGF, zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na plazmacytach szpiczakowych oraz komórkach podścieliska, jak również zwiększenie liczby limfocytów CD8+ [5, 6].

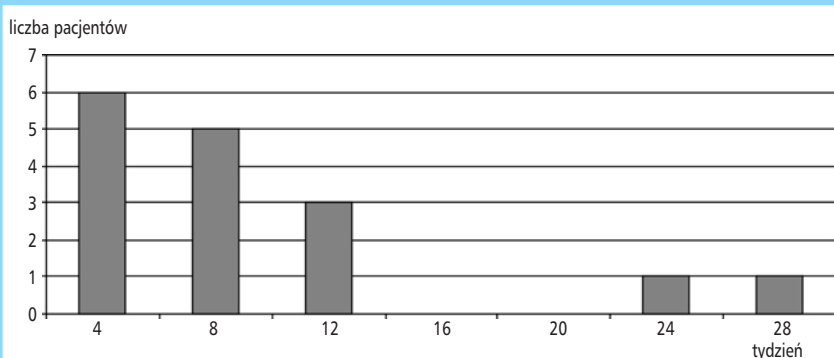
Pierwsze doniesienie o skuteczności leczenia szpiczaka mnogiego talidomidem pochodzi z 1965 r., ale wtedy informacja ta nie zo-



Ryc. 1. Pacjenci w podziale na grupy wiekowe

32 patients with refractory multiple myeloma (9 out of the patients relapsed after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation and 1 patient after allogeneic bone marrow transplantation) were treated with thalidomide. Approval of the Independent Bioethics Committee for Scientific Research was obtained. Written informed consent was obtained from patients before entry to the study. Before entry to the study every patient had neurological examination. During the treatment, physical and neurological examination, as well as blood chemistries and bone marrow biopsy were performed every 4 weeks. Thalidomide was administered for a median of 14,5 weeks (range 2 to 60 weeks). The starting dose was 200 mg a day during the first week and the dose was increased to 400 mg a day in fourth week. Twelve patients were treated parallelly with dexamethasone at the dose of 40 mg a day for 4 days a month. Good response, defined as decrease in monoclonal protein more than 20% in comparison to the monoclonal protein level at the beginning of the treatment, was observed in 16 (50%) patients. Two of them achieved complete remission with elimination of monoclonal protein, normalization of bone marrow and peripheral blood. The treatment was most effective in 14 (87,5%) of 16 patients between 4 and 12 weeks of drug administration. White blood cells and platelets count increase was preceded by their decrease between 4 and 12 weeks of thalidomide treatment. Of the 12 patients who were treated with dexamethasone and thalidomide, seven (58%) achieved regression of the disease. Reduction in the level of monoclonal protein was associated with reduction in the percentage of plasma cells in bone marrow and β -2 microglobuline. Most patients suffered from adverse events (vertigo, constipation, peripheral polyneuropathy, somnolence and a tendency to pancytopenia). 8 patients (6 with good response) discontinued treatment due to adverse events. 5 patients died of multiple myeloma progression. Thalidomide may be an effective treatment for patients with relapsed after high-dose chemotherapy and refractory myeloma. It seems useful to combine dexamethasone with thalidomide, what can overcome resistance to chemotherapy.

Key words: multiple myeloma, thalidomide, refractory to chemotherapy, dexamethasone.



Ryc. 2. Czas leczenia, po którym obserwowano regresję choroby

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych zakwalifikowanych do leczenia talidomidem

	Wszyscy	Tal	Tal+Dex
liczba chorych	32	20	12
kobiety	14	10	4
mężczyźni	18	10	8
średnia wieku	62,2	64,3	53,7
białko M			
IgG κ	13	12	1
IgG λ	4	1	3
IgA κ	6	3	3
IgA λ	4	3	1
BJ λ	5	1	4
Stadium zaawansowania (wg Durie i Salmona)			
IA	5	5	0
IIA	2	2	0
IIIA	21	11	10
IIIB	4	2	2
Poprzednie leczenie			
liczba rodzajów chemioterapii (śr.)	2,9	2,6	3,2
zakres	1–5	1–5	2–5
Liczba zastosowanych cykli chemioterapii			
średnio	20,3	19,8	21,4
zakres	6–51	9–41	6–51
przeszczep autologiczny	9	3	6
przeszczep allogeniczny	1	0	1
białko M IgG (g/l)	38,3	43,22	28,55
białko M IgA (g/l)	38,0	26,53	50,35
białko M B-J (g/d)	4,04	2,18	4,66
Hb (g/100ml)	9,8	10,4	8,8
płytki (x10 ⁹)	150	160	135
plazmocyty (proc.)	33,4	33,4	33,4
β -2-mikroglobulina (mg/l)	8,07	8,90	6,50

stała należycie doceniona [7]. Był to czas, kiedy talidomid prawie całkowicie został wycofany z użycia ze względu na silne działanie teratogenne, jakie powodował u płodów matek przyjmujących lek ze względu na jego działanie przeciwwymiotne i uspokajające.

W Polsce talidomid zaczął być stosowany od 1999 r. Ukazały już się pierwsze do-

niesienia potwierdzające skuteczność leku u chorych na szpiczaka mnogiego, opornych na konwencjonalną chemioterapię [8, 9, 10].

Celem pracy jest przedstawienie własnych doświadczeń stosowania talidomidu u chorych na szpiczaka mnogiego, u których inne, klasyczne metody postępowania zostały wyczerpane.

MATERIAŁ I METODY

Do leczenia talidomidem w Klinice Hematologii Akademii Medycznej w Gdańsku zostało zakwalifikowanych 32 chorych (14 kobiet, 18 mężczyzn) z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego, opornych na chemioterapię. Na stosowanie talidomidu w tej grupie chorych uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Etyki Badań Naukowych, badania prowadzono zgodnie z programem STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*) [11]. Czas podawania leku wynosił średnio 14,5 tyg. (odchylenie standardowe 13,9) i wahał się od 2 do 60 tyg. Charakterystykę kliniczną chorych przedstawia tab. 1., natomiast rozkład chorych w poszczególnych grupach wiekowych ryc. 1.

Chorzy rozpoczęli leczenie po zapoznaniu ich z mechanizmem działania leku, ze skutkami ubocznymi terapii i po wyrażeniu pisemnej zgody. Leczenie rozpoczynano od dawki 200 mg wieczorem przez 7 dni, następnie dawkę zwiększano o 100 mg tygodniowo, dochodząc do 400 mg/d. W razie wystąpienia objawów ubocznych, źle tolerowanych przez chorego (zawroty głowy, senność), dawkę leku zmniejszano o 100 lub 200 mg/d. Pacjenci, którzy w okresie poprzedzającym terapię talidomidem byli leczeni wg schematu VAD lub Dex, dla wzmocnienia efektu działania talidomidu otrzymywali deksametazon 40 mg/d przez 4 dni w odstępach 4-tygodniowych (12 chorych).

Przed włączeniem do badania wszyscy chorzy byli poddani badaniu neurologicznemu. Kontrole neurologiczne powtarzane były co miesiąc. Podobnie u wszystkich chorych co 4 tyg. przeprowadzano kontrolę stanu klinicznego z pełnym panelem badań dodatkowych oraz punkcją szpiku kostnego.

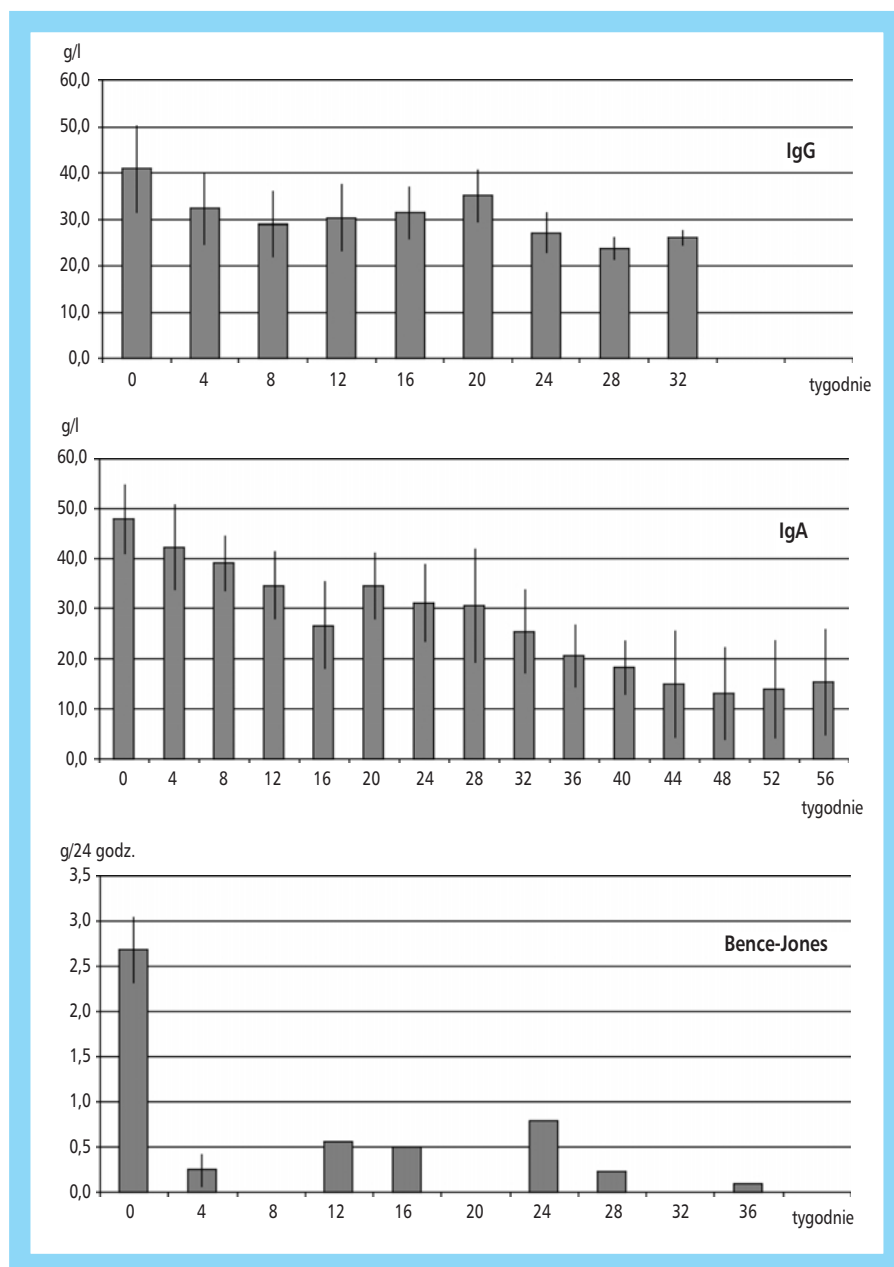
Za kryterium odpowiedzi na leczenie przyjęto redukcję białka monoklonalnego o co najmniej 25 proc. w stosunku do stanu wyjściowego, za całkowitą regresję choroby przyjęto brak białka monoklonalnego w elektroforezie białek surowicy krwi, brak białka w moczu, normalizację obrazu szpiku i morfologii krwi obwodowej. Za progresję choroby przyjęto wzrost białka monoklonalnego w surowicy krwi lub w moczu o co najmniej 25 proc.

WYNIKI LECZENIA

U 16 chorych (50 proc.) poddanych terapii talidomidem stwierdzono dobrą odpowiedź na leczenie, w tym u 2 chorych (6 proc.) udało się uzyskać całkowitą remisję choroby. Efekt leczenia był lepszy u chorych, którzy równolegle z talidomidem otrzymywali deksametazon. W tej grupie dobrą odpowiedź na leczenie zanotowano u 7 pacjentów (58,3 proc.). Wśród tych, którzy otrzymywali tylko talidomid dobrą odpowiedź stwierdzono u 9 osób (45 proc.) (tab. 2.).

Korzystne efekty leczenia obserwowano najczęściej w ciągu pierwszych 4–12 tyg. podawania leku. Tak było u 14 z 16 chorych z dobrą odpowiedzią (87,5 proc.) (ryc. 2.).

Równolegle z obniżaniem poziomu białka monoklonalnego (ryc. 3.) dochodziło do zmniejszania się odsetka plazmacytów w szpiku (ryc. 4.), obniżania stężenia β -2-mikroglobuliny (ryc. 5.) oraz poprawy parametrów morfologii krwi obwodowej. Wzrost liczby krwinek



Ryc. 3. Poziomy białka monoklonalnego u chorych odpowiadających na leczenie

Tab. 2. Efekty leczenia talidomidem chorych na szpiczaka mnogiego

	Liczba chorych	Regresja N	Regresja proc.	Progresja N	Progresja proc.	Stabilizacja N	Stabilizacja proc.
talidomid	20	9	45	4	20	7	35
talidomid + Dex	12	7	58,3	3	25	2	16,7
wszyscy	32	16	50	7	22	9	28

białych i płytek poprzedzony był ich spadkiem pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia (ryc. 6.).

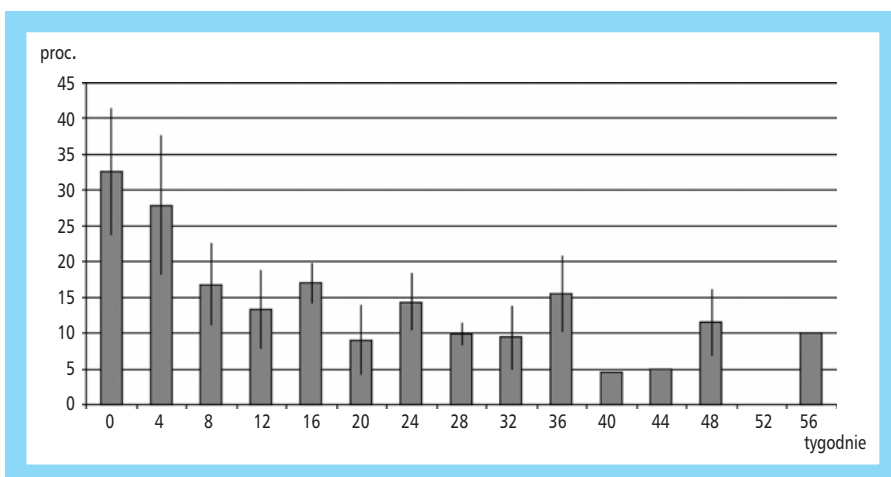
W tym czasie wykonywana ocena szpiku kostnego wykazała, poza redukcją plazmacytów, tendencję do hipoplazji ze zmniejszaniem komórkowości krwi szpikowej. Analiza badań biochemicznych wykazała obniżanie się poziomu kwasu moczowego oraz wzrost aktywności LDH w surowicy krwi (ryc. 7).

5 chorych zmarło z powodu progresji szpiczaka mnogiego, w tym 4 w ciągu pierwszych 2 mies. terapii, 1 chora zmarła po 18 tyg. Objawy uboczne występowały u 80 proc. leczonych. Skarżyli się oni na zaparcia, su-

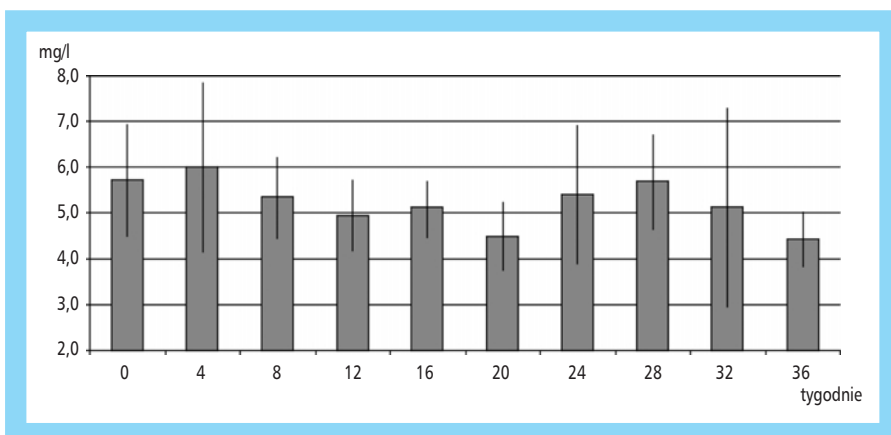
chość skóry, zawroty głowy, nadmierną senność, drżenie rąk oraz objawy polineuropatii (tab. 3.). U 8 chorych, w tym u 6 z dobrą odpowiedzią, autorzy zmuszeni byli przerwać leczenie (średnio po 20 tyg.) ze względu na bardzo złą tolerancję leku.

DYSKUSJA

Doniesienia mówiące o stosowaniu talidomidu u chorych z oporną postacią lub wznową szpiczaka mnogiego zgodnie eksponują fakt, że jest to lek skuteczny u 30–50 proc. chorych. Opisuje się nawet całkowitą remisję,



Ryc. 4. Odsetek plazmocytołów w szpiku chorych odpowiadających na leczenie



Ryc. 5. Poziom beta-2 mikroglobuliny u chorych odpowiadających na leczenie

Tab. 3. Objawy uboczne w trakcie leczenia talidomidem

Objawy	N	proc.
zaparcia	11	37,0
zawroty głowy	10	34,0
neutropenia	7	24,0
polineuropatia	6	20,0
senność	6	20,0
małopłytkowość	4	13,0
drżenie mięśni	3	10,0
suchość skóry	3	10,0
zespół splątania	1	3,5

zazwyczaj jednak nie więcej jak u 5 proc. leczonych chorych [8, 9, 10, 12,13]. W prezentowanym przez autorów materiale dobrą odpowiedź na leczenie udało się uzyskać u 50 proc. chorych. Część chorych równolegle z talidomidem otrzymywała cyklicznie co 28 dni pulsy deksametazonowe. Deksametazon, jako jeden z najsilniejszych leków przeciwspiczakowych działa poprzez hamowanie proliferacji i indukowanie apoptozy komórek szpiczakowych. Mechanizmy autokrynne blokują produkcję IL6 i hamują ekspresję receptora dla IL6 na komórkach szpiczakowych [14]. Deksametazon w przeciwieństwie do IL6 zatrzymuje komórki szpiczakowe w fazie G1, podczas gdy IL6 zwiększa liczbę komórek w fazie S cyklu komórkowego. Efekt ten jest

zależny od dawki i wzrasta wraz ze wzrostem stężenia deksametazonu w hodowli. Przeciwnie działanie deksametazonu i IL6 dotyczy również ekspresji białka p21 na komórkach szpiczakowych [15].

Wykazano również, że mechanizmy działania deksametazonu i talidomidu w efekcie sprowadzają się do neutralizowania IL6 – najważniejszej cytokiny promującej rozwój szpiczaka. Mechanizmy te są jednak niezależne, połączenie deksametazonu z talidomidem zwiększa ich efekt antyproliferacyjny, co było sugerowane w piśmiennictwie na podstawie badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych [1, 16]. Tak więc jednoczesne stosowanie deksametazonu i talidomidu wydaje się

być uzasadnione, a efekty badań autorów mogą to potwierdzać. Chorzy, którzy otrzymywali takie właśnie leczenie odpowiedzieli na nie w wyższym stopniu (58,3 proc. dobrych odpowiedzi) w porównaniu do chorych leczonych samym talidomidem (45 proc. dobrych odpowiedzi), jednakże różnica ta nie jest istotna statystycznie. Podkreślenia wymaga fakt, że wszyscy ci chorzy w okresie poprzedzającym włączenie talidomidu byli leczeni deksametazonem, bądź to w monoterapii, bądź to w ramach schematu VAD, nie uzyskawszy cech regresji choroby. Ważne jest również spostrzeżenie, że talidomid, poza wpływem na mechanizmy autokrynne, działa również bezpośrednio na plazmocyty, a efekt tego działania jest zależny od dawki [16]. Niestety, lek podawany w wyższych dawkach (400 mg) u większości pacjentów wywołuje działania uboczne. Część z nich, takie jak zaparcia udaje się zminimalizować poprzez zmianę nawyków żywieniowych, czy senność poprzez przyjmowanie leku przed snem, ale inne np. zawroty głowy, czy postępująca polineuropatia uniemożliwiają codzienne życie. Rozwiązaniem, stosowanym również przez innych autorów, jest obniżenie dawki leku do 200 mg/d [8, 14]. Pomimo redukcji dawki u 8 chorych, w tym u 6 z dobrą odpowiedzią, trzeba było przerwać leczenie (średnio po 20 tyg.) ze względu na bardzo źle tolerowane objawy uboczne. U nikogo nie obserwowano bradykardii, o czym donoszono w innych publikacjach [8]. Comiesięczne, szczegółowe kontrole oraz nadzór neurologiczny pozwoliły na uniknięcie poważniejszych powikłań.

Po pierwszych 4–8 tyg. leczenia u wszystkich chorych notowano tendencję do pancytopenii oraz hipoplazji szpiku nie wymagających działań. Wydaje się, że zahamowanie nowotworzenia naczyń krwionośnych szpiku kostnego poprzez wpływ na VEGF i bFGF, co należy do mechanizmu działania talidomidu, w efekcie doprowadza do przejściowej hipoplazji szpiku kostnego [17]. Wydaje się, że 4 tyg. to najkrótszy czas, po którym można spodziewać się redukcji białka monoklonalnego w surowicy. Większość (87 proc.) dobrych odpowiedzi miała miejsce w ciągu pierwszych 12 tyg. terapii talidomidem. Uważa się więc kontynuowanie leczenia powyżej 16–20 tyg. w przypadku braku efektu za bezcelowe.

Trudną do wyjaśnienia i nie opisaną dotychczas w piśmiennictwie jest obserwacja autorów, dotycząca wzrostu aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy krwi u chorych w trakcie leczenia wraz z pojawianiem się cech regresji choroby. Dotychczas podwyższony poziom LDH traktowany był jako wyraz aktywnej fazy choroby i, podobnie jak β -2-mikroglobulina czy CRP, był złym czynnikiem prognostycznym [18, 19].

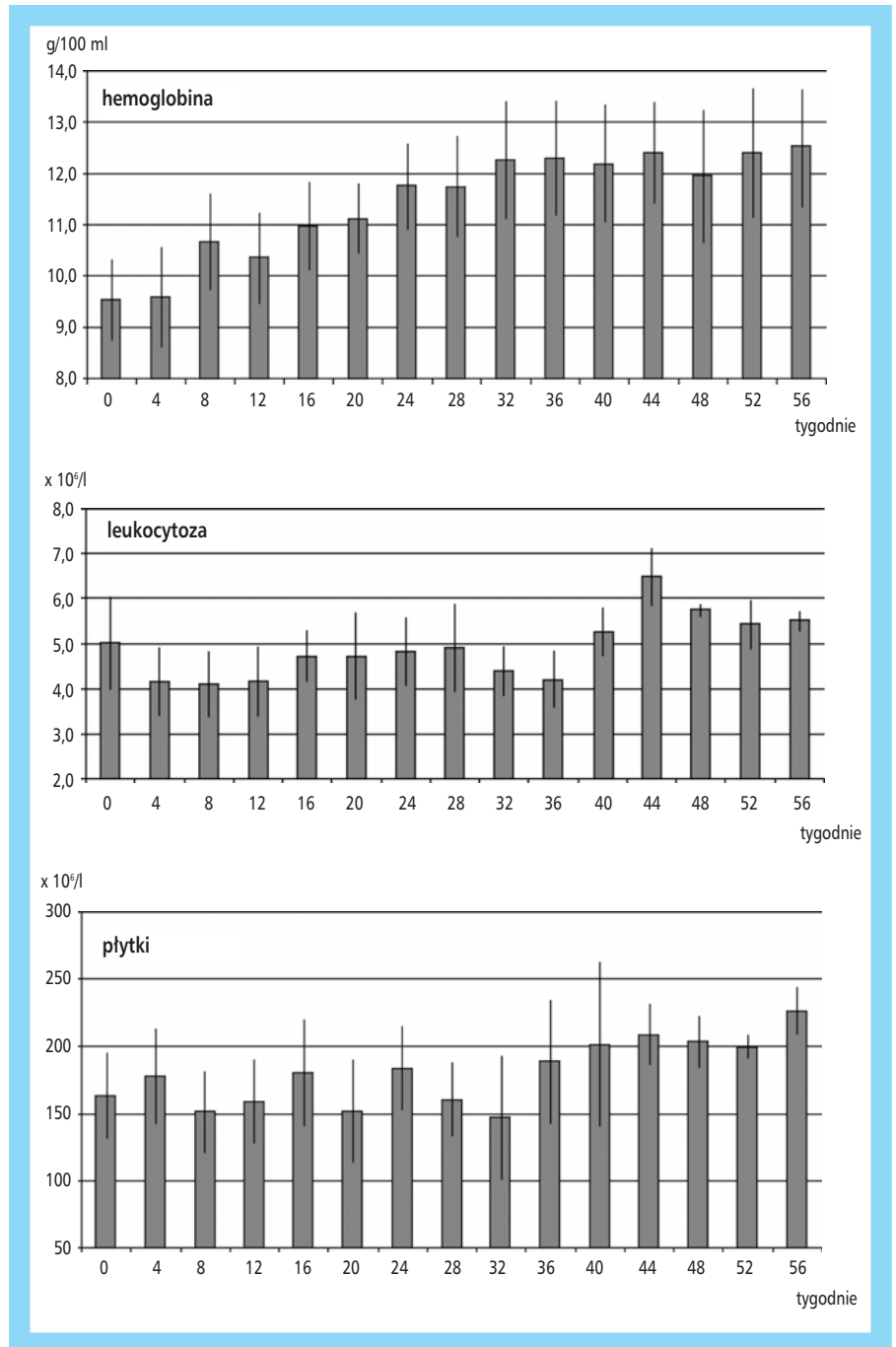
Talidomid należy uznać za lek, którego skuteczność potwierdzono w leczeniu szpiczaka mnogiego, również u chorych z nawrotem po wysoko dozowanej chemioterapii [20]. Podawanie talidomidu w kombinacji z deksametazonem lub cytostatykami może okazać się bardziej korzystne, ponieważ mechanizmy ich działania są różne i pozwalają na przełamanie oporności na chemioterapię [16].

PIŚMIENNICTWO

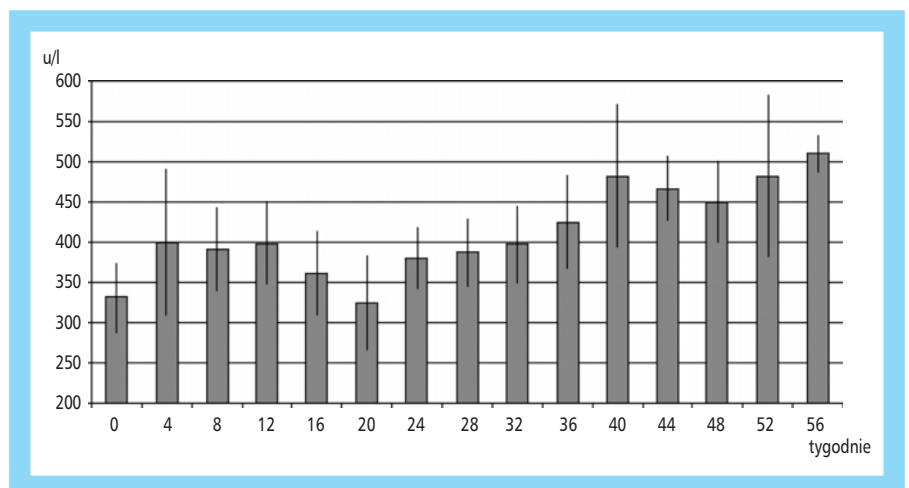
- Anderson KC, Kyle RA, Dalton WS, Landowski T, Shain K, Jove R, Hazlehurst L, Berenson J. *Multiple myeloma: New Insights and Therapeutic approaches*. Hematology 2000, 42nd Annual Meeting – The American Society of Hematology, San Francisco, California Dec 1 – 5, 2000; Education book: 147 – 163.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, Mattox S, Vesole D, Siegel D, Tricot G. *Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma*. Blood 1999; 93: 55-65.
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al. *Bone marrow angiogenesis and mast cell density increase simultaneously with progression of human multiple myeloma*. Br J Cancer 1999; 79: 451-5.
- Vacca A, Ribatti D, Presta M, et al. *Bone marrow neovascularisation, plasma cell angogenic potential and matrix metalloproteinase 2 secretion parallel progression of human multiple myeloma*. Blood 1999; 93: 3064-73.
- Raje N, Anderson K. *Thalidomide – a revival story*. N Engl J Med 1999; 341: 1606-8.
- Dmoszyńska A. *Talidomid – nowe możliwości leczenia szpiczaka plazmocytozy*. Acta Haematol Pol 2000; 31: 5-9.
- Olson KB, Hall TC, Khung CL, Hosley HF. *Thalidomide in the treatment of advanced cancer*. Clin Pharmacol Ther 1965; 6: 292-7.
- Hus M, Dmoszyńska A, Soroka-Wojtaszko M. *Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients*. Haematologica 2001; 86: 404-8.
- Hus M, Dmoszyńska A, Soroka-Wojtaszko M. *Monoterapia talidomidem chorych z oporną lub nawrotową postacią szpiczaka plazmocytozy*. Acta Haematol Pol 2000; 31: 407-14.
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. *Frequent good partial remission from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma*. Br J Haematol 2000; 109: 89-96.
- Zeldis JB, Williams BA, Thomas D, Elsayed ME. *STEPS: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide*. Clin Ther 1999; 21: 319-30.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. *Antitumor activity of Thalidomide in refractory multiple myeloma*. N Engl J Med 1999; 341: 1565-71.
- Yakoub-Agha I, Moreau P, Leyvraz S, et al. *Thalidomide in patients with advanced multiple myeloma*. Hematol J 2000; 1: 186-9.
- Hardin J, MacLeod S, Grigorieva I, Chang R, Barlogie B, Ziao H, Epstein J. *Interleukin-6 prevents dexamethazone – induced myeloma death*. Blood 1994; 8: 3063-72.
- Urashima M, Teoh G, Chauhan D, et al. *Interleukin 6 overcomes p21WAF1 upregulation and G1 growth arrest induced by Dexamethasone and Interferon γ in Multiple Myeloma Cells*. Blood 1997; 90: 279-89.
- Hideshima T, Chauchan D, Shima Y, Raje N, Davies FE. *Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human myeloma cells to conventional therapy*. Blood 2000; 96.
- Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. *Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and its receptors in Hematopoietic Malignancies*. Cancer Research 1999; 59: 728-33.
- Hata M, Matsuzaki H, Sonoki T. *Establishment of a CD45 positive plasma cell line from an aggressive multiple myeloma with high serum Lactate Dehydrogenase*. Leucemia 1994; 8: 1768-73.
- Wyszecka-Polk I, Ciepluch H, Iżycka E, Hala-burda K. *Przypadek szpiczaka mnogiego o agresywnym przebiegu z wielonarządowym naciekiem plazmatycznym*. Pol Arch Med Wewn 1996; 96: 479-83.
- Zomas A, Anagnostoopoulos N, Dimopoulos MA. *Successful treatment of multiple myeloma relapsing after high – dose therapy and autologous transplantation as a single agent*. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1319-20.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Hanna Ciepluch
 Klinika Hematologii
 Akademia Medyczna
 ul. Dębinki 7
 80-952 Gdańsk
 e-mail: ciepluch@ amg.gda.pl



Ryc. 6. Parametry morfologii krwi obwodowej u chorych odpowiadających na leczenie



Ryc. 7. Aktywność LDH w surowicy chorych odpowiadających na leczenie