

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE PRIMARNE PLAZMACELIČNE LEVKEMIJE

TREATMENT OF PRIMARY PLASMA CELL LEUKAEMIA

Peter Černelč

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-09-13, sprejeto 2003-02-20; ZDRAV VESTN 2003; 72: 201-4

Ključne besede: primarna plazmacelična levkemija; zdravljenje; melfalan; VAD; C-VAMP; presaditev krvotvornih matičnih celic; interferon alfa

Izvleček – Izhodišča. Avtor opisuje dolge remisije bolzni po različnih načinih zdravljenja s citostatiki in enakim vzdrževalnim zdravljenjem z interferonom alfa-2b (INF) pri treh bolnikih s primarno plazmacelično levkemijo (PL).

Bolniki in zdravljenje. Pri 52-letnem bolniku smo po šestih krogih zdravljenja z melfalanom in prednizonom dosegli delno remisijo bolezn. Za presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC) se bolnik ni odločil. Pri 86-letni bolnici smo dosegli popolno remisijo bolezn po šestih krogih zdravljenja z vinkristinom, doksorubicinom in deksametazonom. Pri 31-letnem bolniku smo dosegli popolno remisijo bolezn po šestih krogih zdravljenja s ciklofosfamidom, vinkristinom, Adriablastinom in metilprednizolonom, ki mu je sledila autologna presaditev KMC. Vzdrževalno zdravljenje smo pri vseh treh nadaljevali z INF 3×10^6 IE dvakrat na teden. Pri 52-letnem bolniku smo ugotovili po devetih, pri bolnici pa po 23 mesecih poslabšanje bolezn. Pri obeh bolnikih smo z enako kombinacijo citostatikov dosegli kratkotrajno delno izboljšanje bolezn. Bolnik je umrl 37 mesecev, bolnica pa 43 mesecev po ugotovitvi bolezn, medtem ko je najmlajši bolnik 82 mesecev v popolni remisiji bolezn.

Zaključki. Vzdrževalno zdravljenje z INF podaljša remisijo PL. Trajanje remisije je sorazmerno s stopnjo dosežene remisije po zdravljenju s citostatiki.

Uvod

Opis plazmacelične levkemije zasledimo že pred skoraj petindvetdesetimi leti (1). Za bolezen je značilna rakava preobrazba plazmocitov, ki se kopičijo v krvi (več kot 20% v diferencialni beli krvni sliki ali več kot $2 \times 10^9/L$) in kostnem mozgu (več kot 10%). PL lahko nastane na novo (primarna) in predstavlja 0,9% bolnikov z akutno levkemijo (2). Pri 1% do 9% bolnikov z disseminiranim plazmocitomom preide bolezen v končnem obdobju v sekundarno PL (3-6). Klinična slika

Key words: primary plasma cell leukaemia; treatment; melphalan; VAD; C-VAMP; blood stem cell transplantation; interferon alpha

Abstract – Background. The author describes long-term survival in 3 patients with primary plasma cell leukaemia (PL) after different therapeutic regimen and maintenance treatment with interferon alpha (INF).

Patients and treatment. In a 52-year-old male patient, a partial remission of PL was achieved after 6 months of treatment with melphalan and prednisone. The patient did not consent to stem cell transplantation (SCT). An 86-year-old female patient with PL achieved a complete remission after 6 months of treatment with vincristine, doxorubicin and dexamethasone. A 31-year-old male patient experienced a complete remission of PL after 6 months of treatment with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methylprednisone, followed by autologous SCT. All three patients were placed on maintenance therapy with INF-2b (Intron A) 3×10^6 IU given subcutaneously on two days per week. In the 52-year-old man, the remission lasted 9 months and in the woman 23 months, whereupon they developed a relapse with signs of disseminated plasmacytoma. In both patients the former chemotherapy was applied again, resulting in a slight improvement. The man died 37 months and the woman 43 months after the diagnosis of PL, while the youngest patient has been in complete remission for 82 months.

Conclusions. Long remission achieved in our patients confirmed the favourable effect of INF in terms of prolongation of the remission duration in this patients. The effect of maintenance treatment with INF is usually directly dependent on the degree of remission induced by different therapeutic regimen.

PL zaradi hitrejšega poteka bolezn bolj ustreza akutni levkemiji kot disseminiranemu plazmocitomu. Ob ugotovitvi bolezn pogosto zasledimo utrujenost, hujšanje, anemijo, krvavitve in splošno oslabelelost. Bolečine v kosteh in osteolitične spremembe na rentgenogramih okostja so prisotne pri 40 do 60% bolnikov. Povečana jetra ugotovijo pri 71%, povečano vraničo pri 55% in povečane bezgavke pri 31% bolnikov s PL. Povečanje organov le redko zasledimo pri disseminiranem plazmocitomu. Večina bolnikov s PL proizvaja monoklonski imunoglobulin ali izloča eno vrsto lahkih verig v urinu (7).

Potek PL je bil pred 10 leti običajno kratek in le redko smo dosegli remisijo bolezni. Povprečno preživetje bolnikov s primarno PL, ki so jih zdravili le z enim citostatikom, je bilo sedem mesecev, v primerih sekundarne PL pa en mesec (2). Bolezen danes uspešneje zdravimo s kombinacijo citostatikov: vinkristin, doksorubicin in deksametazon (VAD) ter presaditvijo krvotvornih matičnih celic na enak način kot bolnike z diseminiranim plazmocitomom. Preživetje bolnikov s PL se je tako podaljšalo na več let (8, 9).

Na osnovi opisanih ugodnih učinkov interferona alfa pri vzdrževalnem zdravljenju bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (10, 11) smo se že leta 1992 odločili za vzdrževalno zdravljenje z INF pri bolniku s PL, ko v literaturi še nismo zasledili poročila (12). V strokovnem prispevku opisujemo naše izkušnje zdravljenja treh bolnikov s PL.

Prikaz bolnikov

Pri 52-letnem bolniku se je decembra leta 1991 pojavila bolečina sprva v desnem ramenu, dva meseca pozneje pa v rebrih in prsnici. Predpisali so mu ketoprofen (Ketonal). V področni bolnišnici so v krvni sliki ugotovili plazmocitomске celice. Zaradi suma na plazmocitom so ga februarja 1992 napotili na Klinični oddelek za hematologijo. Ob sprejemu je imel bolnik bolečino pri premikanju desnega ramena. Rebra in prsnica so bili na pritisk boleči. Fizikalni pregled pljuč in srca je bil v normalnih mejah. Povečanih bezgavk v vratu, pazduhah in dimljah ter jeter in vranice nismo otipali.

Ob sprejemu so bile HSE (hitrost sedimentacije eritrocitov) 26 mm/h, Hb 116 g/L, PVE 95,4 fl, L $55,4 \times 10^9/L$, DKS: plazmocitomске celice 98%, segmentirani nevtrofilci 1%, limfociti 1%, Tr $132 \times 10^9/L$. Po pregledu krvne slike smo menili, da gre za PL in za potrditev napravili še naslednje preiskave. S citološkim pregledom kostnega mozga (črevnica) smo ugotovili kopičenje plazmocitomskih celic (71,3%). S celičnimi imunološkimi označevalci smo potrdili, da celice ustrezajo plazmocitni vrsti (CD38 92%). Elektroforeza seruma: albumini 43,7 g/L, globulini gama 4,6 g/L. Imunoglobulini kvantitativno: IgG 4,50 g/L (normalna vrednost: 8–18 g/L), IgA 0,30 g/L (normalna vrednost: 1,15–4,48 g/L), IgM < 0,07 g/L (normalna vrednost: 0,54–2,50 g/L). Imunoelektroforeza seruma: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Količina beljakovin v 24-urnem urinu: 1,3 g/dan. Imunoelektroforeza urina: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Beta₂ mikroglobulin v serumu je bil 7,87 mg/L (normalna vrednost: 2,0 mg/L), sečnina 8,1 mmol/L, kreatinin 176 μmol/L, sečna kislina 367 μmol/L, kalcij v serumu 2,21 mmol/L. Na rentenogramih okostja ni bilo sprememb. Na osnovi kopičenja plazmocitomskih celic v krvi in kostnem mozgu smo potrdili diagnozo PL. Ker bolnik ni imel hudih težav, smo se kljub polno razviti klinični sliki odločili za 4-dnevno ambulantno zdravljenje z melfalanom 0,25 mg na kilogram telesne mase na dan in prednizonom 2,5 mg na kilogram telesne mase na dan. Štiridnevno zdravljenje smo ponavljali na štiri tedne. Že po prvem krogu zdravljenja je bolnik še občasno občutil bolečino v kosteh, medtem ko so plazmocitomске celice štiri tedne po zdravljenju izginile iz krvi. Z zdravljenjem smo nadaljevali do avgusta 1992, skupno šestkrat. Po šestmesečnem zdravljenju je bil bolnik brez težav, krvna slika je bila v normalnih mejah. V kostnem mozgu je bilo 17,3% plazmocitomskih celic. V serumu se je koncentracija beta₂ mikroglobulina zmanjšala od 7,87 na 2,57 mg/L, proteinurija pa od 1,3 na 0,03 g na dan. V serumu in urinu so bile še prisotne lahke verige lambda. Ocenili smo, da smo dosegli delno remisijo bolezni. Ker je bolezen z običajnim zdravljenjem neozdravljiva, sestra pa je bila ustrezna darovalka, smo bolniku predlagali alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic (APKMC). Bolnik se za to ni odločil.

Septembra 1992 smo začeli z vzdrževalnim zdravljenjem z INF (Intron A, Schering-Plough) 3×10^6 IE podkožno, dvakrat na teden (razpr. 1). Zdravljenje je potekalo brez zapletov. Po devetih mesecih smo maja 1993 ugotovili poslabšanje bolezni z zmerno anemijo (Hb 109 g/L). V krvni sliki ni bilo plazmocitomskih celic. Koncentracija beta₂ mikroglobulina je bila 6,91 mg/L, v kostnem mozgu je bilo 52% plazmocitomskih celic. Ponovno se je pojavila proteinurija 2,5 g na dan. Koncentracija imunoglobulinov v serumu se je močno zmanjšala. Na rentenogramih okostja je bila vidna izrazita difuzna demineralizacija skeleta. Ponovno smo se odločili za zdravljenje z melfalanom in prednizonom. Po šestih krogih zdravljenja nismo dosegli znatnega izboljšanja bolezni, saj je bilo v kostnem mozgu še 44% plazmocitom-

skih celic, proteinurija pa 0,38 g/dan. Zdravljenje smo nadaljevali z interferonom alfa 3×10^6 IE podkožno trikrat na teden. Po dveh mesecih smo ugotovili poslabšanje bolezni s številom levkocitov $95,7 \times 10^9/L$ in 87% plazmocitomskih celic v beli krvni sliki. Koncentracija hemoglobina je bila 103 g/L, številom trombocitov $31 \times 10^9/L$, hiperkalcemija 3,04 mmol/L in proteinurija 2,20 g/dan. Zdravljenje z vinkristinom, doksorubicinom in deksametazonom (VAD) je bilo neučinkovito, zato smo poskusili z melfalanom 50 mg i.v. Bolnik je umrl zaradi sepse.

Razpr. 1. Izsledki vzdrževalnega zdravljenja z interferonom alfa pri treh bolnikih s plazmacelično levkemijo.

Table 1. Results of maintenance treatment with interferon alpha in 3 patients with plasma cell leukaemia.

Bolnik	Starost	Kemoterapija	Interferon (na teden)	Remisija (meseči)	Preživetje (meseči)
Patient	Age	Chemotherapy	Interferon (per week)	Remission (months)	Survival (months)
1.	52	MP	3 mega 2 ×	9	37
2.	86	VAD	3 mega 2 ×	23	43
3.	31	C-VAMP+APBSCT	3 mega 2 ×	> 85	> 85

MP - melfalan, prednison; VAD - vincristine, doxorubicin, dexamethasone; C-VAMP + ABSCT - cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methylprednisone + autologous peripheral blood stem cell transplantation (avtologna presaditev perifernih matičnih krvnih celic)

86-letna bolnica je imela več let bolečine v ledvenem delu hrbtenice. Novembra 1996 so ugotovili osteoporozo. Nekaj let pred tem je prebolela herpes zoster. Septembra 1997 se je pojavila bolečina v levi lopatici. Zaradi suma na plazmocitom so jo napotili na Klinični oddelek za hematologijo. Ob sprejemu je bila neprisadeta. Povečanih obodnih bezgavk nismo otipali. Jetrni rob je bil tipljiv 1 cm pod rebrih lokom. Goleni sta bili zmerno otekli.

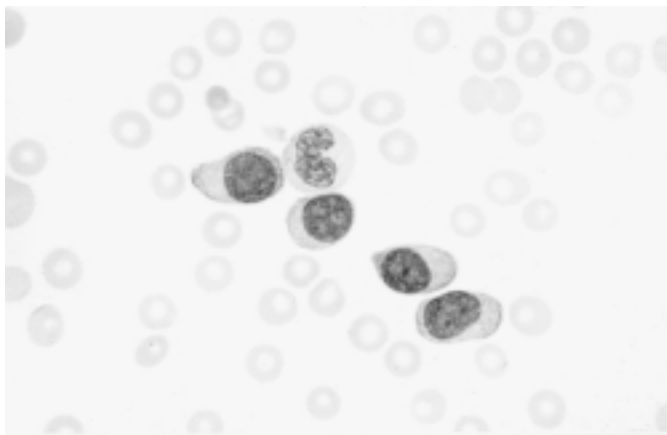
Ob sprejemu so bile HSE 22 mm/h, Hb 94 g/L, PVE 113,9 fl, L $9,6 \times 10^9/L$, DKS: plazmocitomске celice 20%, mielociti 2, paličasti nevtrofilci 3, segmentirani nevtrofilci 24%, eozinofili 2, bazofili 1, limfociti 36%, monociti 11%, Tr $132 \times 10^9/L$. Po pregledu krvne slike smo menili, da gre za PL ter za potrditev napravili še naslednje preiskave.

Pri citološkem pregledu kostnega mozga (črevnica) smo ugotovili 59% plazmocitomskih celic. Elektroforeza seruma: albumini 44,5 g/L, globulini gama 7,9 g/L, MIg 2,9 g/L. Imunoglobulini kvantitativno: IgG 11,60 g/L, IgA 0,47 g/L, IgM < 0,30 g/L. Imunoelektroforeza seruma: monoklonska frakcija lahkih verig kapa. Količina beljakovin v 24-urnem urinu: 3,35 g/dan. Imunoelektroforeza urina: monoklonska frakcija lahkih verig kapa. Beta₂ mikroglobulin v serumu je bil 27,51 mg/L (normalna vrednost: 2,0 mg/L), sečnina 17,5 mmol/L, kreatinin 158 μmol/L, sečna kislina 280 μmol/L, kalcij v serumu 2,22 mmol/L. Na rentenogramu okostja smo ugotovili le degenerativne spremembe hrbtenice in klinasti prelom 12. prsnega vretenca.

Zaradi visoke starosti bolnice smo se odločili za 4-dnevno ambulantno zdravljenje z melfalanom in prednizonom. Zdravljenje smo ponavljali na štiri tedne. Po prvem krogu zdravljenja so se bolečine le nekoliko zmanjšale, plazmocitomске celice pa so se zmanjšale na 1%. Ker je bila po treh krogih zdravljenja še vedno prisotna huda anemija in 44% plazmocitomskih celic v krvni sliki, smo napravili citološki pregled kostnega mozga, kjer se je kopičilo 80% plazmocitomskih celic. Menili smo, da je bilo zdravljenje neuspešno, zato smo začeli 4-dnevno zdravljenje z vinkristinom, doksorubicinom in deksametazonom (VAD). Zdravljenje smo ponavljali na štiri tedne. Z zdravljenjem smo nadaljevali do maja 1998, skupno šestkrat. Po šestmesečnem zdravljenju je bila bolnica brez težav, krvna slika je bila v normalnih mejah. V kostnem mozgu je bila normalna gostota celic in 4% plazmocitomskih celic. Količina beljakovin v 24-urnem urinu je bila 0,07 g/dan. Ocenili smo, da smo dosegli popolno remisijo bolezni. Julija 1998 smo začeli z vzdrževalnim zdravljenjem z INF 3×10^6 IE podkožno, dvakrat na teden. Zdravljenje je potekalo brez zapletov. Po 23-mesečnem zdravljenju z INF smo maja 2000 ugotovili poslabšanje bolezni s pancitopenijo, brez plazmocitomskih celic v krvni sliki, v kostnem mozgu pa jih je bilo 84%. Proteinurija je bila 2,00 g na dan. Ponovno smo se odločili za zdravljenje z VAD. Po šestih krogih zdravljenja je imela bolnica anemijo in 2% plazmocitomskih celic v krvni sliki. Nato je 3-krat prejela melfalan 25 parenteralno. Zaradi pogostih okužb in anemije smo nadaljevali zdravljenje le s transfuzijami krvi. Bolnica je umrla z znaki okužbe aprila 2001.

31-letni bolnik je zbolel mesec dni pred sprejemom na Ortopedsko kliniko z bolečino v desnem stegnu in ledvenem predelu hrbtenice. Postopno je postal utrujen in imel je subfebrilno temperaturo. V krvni sliki so ugotovili kopičenje plazmocitomskih celic in ga zaradi suma na PL novembra 1995 premestili na Klinični oddelek za hematologijo. Ob sprejemu je bil neprizadet. Telesna temperatura 37,2 °C. Koža in sluznice so bile rožnate. Fizikalni pregled pljuč in srca je bil v normalnih mejah. Povečanih obodnih bezgavk nismo otipali. Jetrni rob je bil tipljiv 3 cm pod rebrih lokom. Levo stegno je bilo v gornjem delu boleče na pritisk, gibljivost je bila normalna.

Ob sprejemu so bile HSE 120 mm/h, Hb 113 g/L, PVE 97,8 fl, L 35,6 × 10⁹/L, DKS: plazmocitomske celice 29% (sl. 1), mielociti 1, metamielociti 5, paličasti nevtrofilci 5, segmentirani nevtrofilci 23%, eozinofili 2, bazofili 1, limfociti 27%, monociti 7%, Tr 204 × 10⁹/L. Izsledok krvne slike je potrdil sum za plazmacelično levkemijo. Za potrditev smo napravili še naslednje preiskave. Pri citološkem pregledu kostnega mozga (črevnica) smo ugotovili kopičenje 93% plazmocitomskih celic. Elektroforeza seruma: albumini 36,00 g/L, globulini gama 41,50 g/L, MIg 29,20 g/L. Imunoglobulini kvantitativno: IgG 61,10 g/L, IgA minimalno, IgM minimalno. Imuno elektroforeza seruma: monoklonska frakcija IgG lambda. Količina beljakovin v 24-urnem urinu je bila 0,92 g/dan. Imuno elektroforeza urina: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Beta₂ mikroglobulin v serumu je bil 8,34 mg/L (normalna vrednost: 2,0 mg/L), sečnina 7,2 mmol/L, kreatinin 117 μmol/L, sečna kislina 682 μmol/L, kalcij v serumu 3,02 mmol/L, na rentgenogramih skeleta ni bilo bolezenskih sprememb.



Sl. 1. Prikaz štirih plazmocitomskih celic in paličastega granulocita v razmazu periferne krvi.

Zaradi mladosti bolnika smo se odločili za 5-dnevno zdravljenje s ciklofosamidom, vinkristinom, Adriablastinom in metilprednizolonom (C-VAMP). Zdravljenje smo ponavljali na štiri tedne. Po prvem krogu zdravljenja je bolečina v levem stegnu prenehala, plazmocitomske celice so izginile iz krvi. Ker je bilo po treh krogih zdravljenja v kostnem mozgu še okoli 20% plazmocitomskih celic, smo se odločili še za tri kroge zdravljenja, pred tem pa smo po spodbudivi z G-CSF odvzeli 6,6 × 10⁶/kg telesne mase perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC). Pred presaditvijo PKMC aprila 1996 sta bila krvna slika in citološki pregled kostnega mozga normalna, beta₂ mikroglobulin 2,31 mg/L, MIg 2,3 g/L. Maja 1996 smo začeli z vzdrževalnim zdravljenjem z interferonom alfa 3 × 10⁶ IE podkožno, trikrat na teden. Vzdrževalno zdravljenje poteka brez zapletov, popolna remisija bolezni traja že 82 mesecev.

Razpravljanje

Potek PL je bil po zdravljenju z enim citostatikom običajno kratek in le redko smo dosegli kratkotrajno remisijo bolezni. Povprečno preživetje bolnikov pri na novo nastali PL je bilo od 2–9,7 meseca, v primerih, ko je nastala iz difuznega plazmocitoma, pa 1–1,3 meseca (2, 5, 6, 13). Za zdravljenje so uporabljali citostatike, kot so ciklofosamid, vinkristin, melfalan, doksorubicin in prednizon, ki jih uporabljamo tudi pri

zdravljenju bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. V nekaterih primerih so z zdravljenjem dosegli popolno remisijo PL (5, 6, 14, 15, 16). Dolgo preživetje (149 mesecev) bolnika s PL so opisali (4) po zdravljenju z radioaktivnim fosforjem (³²P). Tudi bolnik s PL, ki so ga zdravili z velikimi odmerki melfalana in avtologno presaditvijo kostnega mozga, je bil v remisiji več kot 30 mesecev (17), po zdravljenju z VAD in avtologno presaditvijo kostnega mozga ter vzdrževalnim zdravljenjem z INF pa 36 mesecev (8). Po zdravljenju PL z VAD in melfalanom ter vzdrževalnim zdravljenjem z INF pa 14 mesecev (10).

Pri bolnikih s PL, ki se je razvila iz diseminiranega plazmocitoma, je zdravljenje s citostatiki običajno neučinkovito, saj uporabljamo enake kot za zdravljenje PL. Ker je ozdravitev PL najverjetneje možna le z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic, smo po določitvi transplantacijskih tkivnih antigenov ugotovili, da je sestra 52-letnega bolnika možen darovalec krvotvornih matičnih celic. Glede na velik delež zapletov pri alogenični presaditvi KMC pri starejših se bolnik za presaditev ni odločil.

Na osnovi opisanih ugodnih učinkov interferona alfa pri vzdrževalnem zdravljenju bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (10, 11) smo se odločili za tovrstno vzdrževalno zdravljenje tudi pri bolniku s PL, ko v literaturi še nismo zasledili poročila o vzdrževalnem zdravljenju PL z interferonom alfa. Za vzdrževalno zdravljenje PL smo uporabljali INF, vendar je bil celotni tedenski odmerek zdravila nekoliko manjši kot pri vzdrževalnem zdravljenju difuznega plazmocitoma (17).

Poleg ugodnih učinkov vzdrževalnega zdravljenja z INF pa so opisali hiter prehod diseminiranega plazmocitoma v PL po zdravljenju z INF, če bolezen ni bila v remisiji (18, 19). Ta učinek smo ugotovili tudi pri našem 52-letnem bolniku, ko se je bolezen ponovila in po zdravljenju s citostatiki nismo več uspeli doseči izboljšanje bolezni. Dva meseca po zdravljenju z INF se je pojavila polno razvita klinična slika PL. Raziskave in vitro so potrdile, da interferon alfa lahko spodbuja od interleukina 6 (IL-6) odvisne plazmocitomske celice (20) z induciranjem avtokrine proizvodnje IL-6 (21).

Glede na znatno slabšo napoved poteka PL od diseminiranega plazmocitoma bi iz izsledkov zdravljenja posameznih primerov iz literature priporočali enake smernice zdravljenja, kot veljajo za diseminirani plazmocitom. Kombinaciji citostatikov, s katerimi dosežemo največji delež remisij pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, so VAD, C-VAMP in velik odmerek melfalana. Če z njimi dosežemo popolno ali delno remisijo bolezni, se priporoča pri bolnikih do 65. leta starosti avtologno presaditev KMC, pri kateri je znatno manj zapletov kot pri alogenski. Dolgo popolno remisijo pri našem bolniku po avtologni presaditvi KMC pripisujemo presaditvi KMC in vzdrževalnemu zdravljenju z INF. Daljše remisije bolezni pri naših bolnikih glede na enake načine zdravljenja v literaturi prav tako pripisujemo ugodnemu učinku vzdrževalnega zdravljenja z INF (22). Pri bolnikih s PL, kjer zdravljenje s citostatiki ni učinkovito, bi bilo priporočljivo poskusiti zdravljenje s talidomidom, saj je učinkovito pri nekaterih bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (23, 24).

Zaključki

Ob upoštevanju, da so zaključki narejeni na izkušnjah zdravljenja pri treh bolnikih s PL, ki smo jih zdravili v zadnjih desetih letih, in izsledkih uspešnih zdravljenj v literaturi, menimo, da vzdrževalno zdravljenje z INF podaljša remisijo PL. Na trajanje remisije vpliva tudi stopnja dosežene remisije po zdravljenju s kombinacijo citostatikov in presaditvijo KMC.

Literatura

1. Gluzinski A, Reichenstein M. Myeloma and leucaemia lymphatica plasmocellularis. Wien Klin Wochenschr 1906; 19: 336–9.

2. Bernasconi C, Castelli G, Pagnucco G, Brusamolino E. Plasma cell leukemia: A report on 15 patients. *Eur J Haematol* 1989; 43: Suppl 51: 76B-83B.
3. Bichel J, Effersoe P, Gormsen H, Harboe N. Leukemic myelomatosis (plasma cell leukemia): A review with report of 4 cases. *Acta Radiol* 1952; 37: 196-207.
4. Kyle RA, Maldonado H, Bayrd FD. Plasma cell leukemia: Report on 17 cases. *Arch Intern Med* 1974; 133: 813-8.
5. Woodruff RK, Malpas JS, Paxton AM, Lister TA. Plasma cell leukemia (PCL): A report on 15 patients. *Blood* 1978; 52: 839-45.
6. Noel P, Kyle RA. Plasma cell leukemia: An evaluation of response to therapy. *Am J Med* 1987; 83: 1062-8.
7. Kosmo MA, Gale RP. Plasma cell leukemia. *Sem Hematol* 1987; 24: 202-8.
8. Panizo C, Rifon J, Rodriguez-Wilhelmi P, Cuesta B, Rocha E. Long-term survival in primary plasma cell leukemia after therapy with VAD, autologous blood stem cell transplantation and interferon-alpha. *Acta Haematol* 1999; 101: 193-6.
9. Yamagata N, Shimazaki C, Goto H et al. IgE plasma cell leukemia successfully treated with combination VAD and MP followed by interferon alfa. *Am J Hematol* 1992; 40: 226-8.
10. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S et al. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *New Engl J Med* 1990; 20: 1430-4.
11. Westin J. Interferon therapy during the plateau phase of multiple myeloma: an update of a Swedish multicenter study. *Sem Oncol* 1991; 27: Suppl 4: 45-8.
12. Černelc P, Mlakar U. Alpha interferon as maintenance therapy in primary plasma cell leukemia. *Rev Invest Clin* 1994; 4: Suppl 1: 275-5.
13. Čolovič M, Jankovič G, Suvajdžič N et al. Plasma cell leukemia-report on 10 cases. In: 24th Congress of the International Society of Haematology. London: Blackwell Scientific Publications, 1992: 122-2.
14. Pruzansky W, Platts ME, Ogryzlo MA. Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia): A study of ten cases and a review of the literature. *Am J Med* 1969; 47: 60-74.
15. Osanto S, Mueller HP, Schuit HRE, Van Nieuwkoop JA, Willemze R. Primary plasma cell leukemia; A case report and a review of the literature. *Acta Haematol* 1983; 70: 122-9.
16. Montecucco C, Riccardi A, Merlini G, Ascari E. Complete remission in plasma cell leukaemia. *Br J Haematol* 1986; 62: 525-7.
17. McElwain TJ, Powles RL. High dose intravenous melphalan for plasma cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1984; 2: 822-4.
18. Blade J, Lopez-Guillermo A, Tassies D, Monserat E, Rozman C. Development of aggressive plasma cell leukaemia under interferon-alfa therapy. *Br J Haematol* 1991; 79: 523-5.
19. Sawamura M, Murayama K, Ui G et al. Plasma cell leukaemia with alpha-interferon therapy in myeloma. *Br J Haematol* 1992; 82: 631-1.
20. Shimizu S, Yoshioika R, Sugai S, Tachibana J, Konda S. Establishment of two interleukin-6 (b-cell stimulatory factor 2/interferon-beta 2) dependent human bone marrow derived myeloma cell lines. *J Exp Med* 1989; 169: 339-44.
21. Klein B, Zhang XG, Jourdan M et al. Interleukin-6 is the central tumor growth factor in vitro and in vivo in multiple myeloma. *European Cytokine Network* 1990; 1: 193-201.
22. Bjorkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H et al. Alpha interferon maintenance treatment is associated with improved survival after high-dose treatment and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a retrospective registry study from EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 511-5.
23. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
24. Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC, Harousseau JL. Multiple myeloma. In: *Hematology* 2001. Orlando: American Society of Hematology, 2001: 157-77.

V tej številki so sodelovali:

prof. dr. Štefan Adamič, dr. vet. med., Inštitut za medicinsko informatiko, MF Ljubljana

prim. Matija Cevc, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

prof. dr. Peter Černelc, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za hematologijo, KC Ljubljana

mag. Aljona Češarek-Turk, dr. med., specialistka splošne medicine, Ljubljana

asist. mag. Ema Dornik, prof. zdr. vzgoje., Inštitut za biomedicinsko informatiko, MF Ljubljana

prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka d.d. Novo mesto, Ljubljana

asist. Damijan Eržen, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana

asist. Peter Kečelj, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik

asist. Izidor Kern, dr. med., specialist patolog, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Janko Kostnapfel, dr. med., specialist psihiater, Ljubljana
doc. dr. Mitja Košnik, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik

prim. Gordana Logar-Car, dr. med., specialistka pediatrijnja, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

Jožef Magdič, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, SB Maribor

znan. svetnik dr. Milivoj Mermolja, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik

mag. Nataša Milivojevič, dr. med., specializantka nevrologije, Inštitut za patološko fiziologijo, MF Ljubljana

mag. Milada Mujabašić, dr. med., specialistka psihiatrijnja, Psihiatrična bolnišnica Idrija

asist. dr. Simon Podnar, dr. med., Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana

prim. Marjeta Sedmak, dr. med., specialistka pediatrijnja, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

doc. dr. Andreja Sinkovič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za interno medicino, SB Maribor