

**PRACA POGLĄDOWA – Review Article**

MARIA CIOCH

**Znaczenie autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu dyskrazji komórek plazmatycznych innych niż szpiczak mnogi**

**The significance of autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of plasma cell dyscrasias other than multiple myeloma**

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Anna Dmoszyńska

---

**STRESZCZENIE**

Autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych jest obecnie standardowym sposobem leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Niezależnie od zwiększającego się zastosowania nowych leków, metoda ta ma także mocną pozycję w leczeniu dyskrazji komórek plazmatycznych innych niż szpiczak mnogi.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Szpiczak mnogi – Dyskrazja komórek plazmatycznych – Makroglobulinemia Waldenströma – AL Amyloidoza – Zespół POEMS – Autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych

**SUMMARY**

Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a standard therapy in multiple myeloma patients. Despite an increasing use of novel agents, high-dose therapy and AHSCT have also a strong position in therapy of plasma cell dyscrasias other than multiple myeloma.

**KEY WORDS:** Multiple myeloma – Plasma cell dyscrasia – Waldenström macroglobulinemia – AL amyloidosis – POEMS syndrome – Autologous haematopoietic stem cell transplantation

**WSTĘP**

Dyskrazje komórek plazmatycznych (Plasma Cell Dyscrasias – PCD), zwane w piśmiennictwie także zaburzeniami w immunosekrecji (Immunosecretory Disorders) stanowią heterogenną grupę chorób, zaliczanych wg najnowszej klasyfikacji WHO do trzech głównych typów rozrostów dojrzałych komórek B, tj. chłoniaków limfoplazmocytowych, chorób łańcuchów ciężkich i nowotworów komórek plazmatycznych [1]. Najczęstszą jednostką chorobową z tej grupy jest szpiczak plazmocytowy (syn. szpiczak mnogi – Multiple Myeloma – MM). Jest to również choroba, w której dokonał się istotny postęp, zarówno w zrozumieniu patogenezy, określeniu czynników prognostycznych, jak również w terapii. Era nowoczesnego leczenia chorych na MM rozpoczęła się w roku 1983, kiedy to McElwain przedstawił wyniki pierwszych transplantacji szpiku, poprzedzonych podawaniem wysokodozowanego melfalanu [2]. Metoda transplantacji niezwykle rozwinęła się po wprowadzeniu do kliniki czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów, dzięki którym stała się możliwa mobilizacja komórek krwiotwórczych [3]. Przeszczepienie autologicznych komórek hematopoetycznych izolowanych z krwi (Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation – AHSCT), poprzedzone podaniem melfalanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> stało się standardowym sposobem leczenia chorych na MM [4]. Wszystkie dotąd przeprowadzone randomizowane badania dowiodły istotnego wpływu AHSCT na wydłużenie czasu wolnego od choroby (Disease Free Survival – DFS), a większość z nich także czasu całkowitego przeżycia (Overall Survival – OS) [5, 6]. Znaczenie AHSCT w leczeniu chorych na MM nie zostało umniejszone przez

wprowadzenie do terapii takich nowych leków, jak: talidomid, lenalidomid czy bortezomib. Wydaje się, że leki te stanowią znakomite uzupełnienie transplantacji poprzez lepsze przygotowanie chorych do zabiegu, a także podtrzymywanie remisji, uzyskanej dzięki AHSCT [4]. Powstaje pytanie o możliwości leczenia za pomocą autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych PCD, innych niż MM.

Do PCD, poza MM należą [1]:

1. Makroglobulinemia Waldenströma
2. Krioglobulinemia
3. Choroby łańcuchów ciężkich: gamma, mi i alfa
4. Monoklonalna gammapatia o nieustalonym znaczeniu (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – MGUS)
5. Guz plazmocytowy (Plasmacytoma)
6. Choroby depozytowe immunoglobulin, w tym pierwotna amyloidoza (skrobiawica)
8. Szpiczak osteosklerotyczny (zespół POEMS)

### Charakterystyka jednostek chorobowych

Makroglobulinemia Waldenströma (Waldenström Macroglobulinema – WM) jest nowotworowym rozrostem w szpiku dojrzałych komórek B o morfologii limfocytów, limfoplazmocytoz oraz plazmocytoz (co najmniej 10%) i sekrecją monoklonalnej immunoglobuliny należącej do klasy IgM [7]. Do charakterystycznego obrazu klinicznego należą: limfadenomegalia, hepatosplenomegalia oraz zmiany w morfologii krwi (limfocytoza, niedokrwistość i małopłytkowość), przypominające nieprawidłowości w przewlekłej białaczce limfocytowej. Konsekwencją nagromadzenia we krwi wielkocząsteczkowej immunoglobuliny jest zespół nadlepkkości. Najczęściej wykrywaną zmianą genetyczną, wiążącą się ze zdecydowanie złym rokowaniem jest „6q-”. Analiza profilu ekspresji genów (GEP) wykazała większe podobieństwo WM do przewlekłej białaczki limfocytowej niż do szpiczaka mnogiego [8]. Średnia wieku chorych wynosi około 65 lat; nieco częściej chorują mężczyźni.

Pierwotna amyloidoza (Antibody Light Amyloidosis – AL amyloidoza) charakteryzuje się odkładaniem w przestrzeni zewnątrzkomórkowej różnych tkanek białka monoklonalnego, którego podstawową składową są łańcuchy lekkie immunoglobulin lub ich fragmenty [7]. Białko to jest produktem nowotworowego klonu komórek plazmatycznych. Depozyt o budowie włóknikowej uszkadza narządy, w których dochodzi do jego nagromadzenia: serce, nerki, wątrobę, przewód pokarmowy, nerwy obwodowe. Podstawę rozpoznania stanowi wykrycie obecności amyloidu w poddanej badaniu bioptycznemu tkance, przy równoczesnym stwierdzeniu monoklonalnego rozrostu plazmocytoz (zwiększony odsetek komórek plazmatycznych w szpiku, nieprawidłowy stosunek łańcuchów lekkich  $\kappa/\lambda$ ). Istotnym elementem diagnostyki jest ocena czynników prognostycznych. Za postać źle rokującą uważa się amyloidozę przebiegającą z zajęciem serca, charakteryzującą się dużym stężeniem troponiny i NT-proBNT. Średnia wieku chorych wynosi około 65 lat.

Zespół POEMS jest rzadką, proliferacją komórek plazmatycznych, zwaną w literaturze również jako szpiczak osteosklerotyczny, zespół Crow-Fukase, czy zespół Takatsuki. Nazwa POEMS jest akronimem, utworzonym od następujących objawów chorobowych: *peripheral neuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes* [7]. W obrazie klinicznym zwykle dominują objawy neurologiczne związane z polineuropatią, rozwijającą się na podłożu przewlekłych zmian demielinizacyjnych i zmiany osteosklerotyczne w kościach. Częstymi nieprawidłowościami stwierdzanymi w badaniu fizycznym są: powiększenie wątroby, przebarwienie skóry, nadmierne owłosienie, ginekomastia, zanik jader, maczugowatość palców. Wyrazem endokrynopatii może być cukrzyca lub niedoczynność tarczycy. W morfologii zazwyczaj zaznaczona jest tendencja do nadkrwistości i nadpłytkowości. Charakterystyczna jest obecność monoklonalnej immunoglobuliny, przy prawidłowym zwykle odsetku plazmocytoz w szpiku. Średnia wieku chorych wynosi około 51 lat.

## Nowe leki w terapii dyskracji komórek plazmatycznych

Podobnie jak ma to miejsce w MM, również do terapii innych dyskracji komórek plazmatycznych wprowadzono nowe środki, tzw. leki celowane. W leczeniu chorych na WM zastosowanie znalazły zarówno leki, typowe dla MM, jak również przewlekłej białaczki limfocytowej. Rytuksymab może być podawany w pierwszej linii leczenia a także w terapii ratunkowej w postaciach opornych. Najlepsze efekty terapeutyczne daje skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią: chlorambucylem, cyklofosfamidem, bendamustyną, czy schematem CHOP. Zastosowanie połączenia rytuksymabu z fludarabiną i cyklofosfamidem (RFC) daje odpowiedź pod postacią częściowej remisji u 69–79% pacjentów z oporną WM [8]. Trwają badania kliniczne nad skutecznością leczenia chorych na WM za pomocą alemtuzumabu. Leki typowe dla MM: talidomid, lenalidomid i bortezomib również znalazły zastosowanie w WM. Bardzo zachęcające wyniki przyniosły badania nad skojarzeniem rytuksymabu z talidomidem (całkowita odpowiedź 72%); prowadzone są badania nad połączeniem z lenalidomidem [8, 9, 10]. Jeszcze lepsze rezultaty osiągnięto stosując bortezomib, zarówno w odniesieniu do monoterapii, jak również w przypadku skojarzenia z rytuksymabem (całkowita odpowiedź odpowiednio 78% i 96%) [11]. Rosnące znaczenie AHSCT spowodowało rezygnację z zastosowania leków alkilujących w pierwszej linii leczenia u kandydatów do transplantacji.

Leczenie AL amyloidozy jest obecnie bardzo zbliżone do stosowanego w MM. W terapii zachowawczej uznaną pozycję zdobył talidomid. Lek ten w skojarzeniu z deksametazonem lub z deksametazonem i cyklofosfamidem daje całkowitą odpowiedź odpowiednio u 48% i 74%. Odpowiedź na leczenie lenalidomidem z deksametazonem jest podobna jak w przypadku talidomidu (45–53%). Toczą się badania kliniczne nad skutecznością bortezomibu. Wstępne wyniki oceniają całkowitą odpowiedź na 47–83% [7, 12].

Konwencjonalne leczenie zespołu POEMS polega na podawaniu melfalanu z kortykosteroidami. W celu ograniczenia zmian osteosklerocycznych stosuje się radioterapię [7]. Z uwagi na istotną rolę cytokin proangiogennych w patogenezie tej choroby uzasadnione jest stosowanie takich leków jak talidomid i lenalidomid [13, 14].

## TRANSPLANTACJA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

### Makroglobulinemia Waldenströma

Zastosowanie AHSCT u chorych na WM jest ograniczone przede wszystkim zaawansowanym wiekiem chorych, który jest najpoważniejszym czynnikiem decydującym o złym rokowaniu [15]. Wszystkie negatywne czynniki prognostyczne i wynikające z ich nagromadzenia grupy ryzyka przedstawiono w Tabeli 1. Pacjenci należący do grupy dużego ryzyka, ale w stosownym wieku powinni być rozważani jako

**Tabela 1.** Grupy ryzyka u chorych na makroglobulinemię Waldenströma  
**Table 1.** Risk groups in patients with Waldenström macroglobulinemia

1. Wiek > 65 lat 2. Hemoglobina $\leq$ 11,5 g% 3. Liczba trombocytów $\leq$ 100,0 G/l 4. Beta 2 mikroglobulina > 3 mg/L 5. Stężenie IgM > 7,0 g%
<b>Grupy ryzyka</b> Małe ryzyko: 0 lub 1 czynnik (z wyjątkiem wieku) Średnie ryzyko: wiek lub 2 czynniki Duże ryzyko: $\geq$ 3 czynniki

kandydaci do leczenia za pomocą AHSCT. Raporty pochodzące z pojedynczych ośrodków przedstawiają wyniki autologicznej transplantacji w grupach od kilku do 30 chorych [16, 17, 18]. W większości opisanych przypadków transplantację wykonywano u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, opornych na konwencjonalną chemioterapię [11]. W kondycjonowaniu stosowano bądź duże dawki melfalanu, tak jak w szpiczaku, bądź też schemat BEAM, tak jak chłoniakach. W niektórych ośrodkach pacjenci przed transplantacją poddawani byli TBI. Bardzo wartościowych danych dostarczyła analiza 201 chorych leczonych AHSCT i znajdujących się w rejestrze EBMT, dokonana przez Kyriakou i wsp. [19]. Średnia wieku pacjentów wynosiła 53 lata, a średni czas od rozpoznania do transplantacji 18 mies. Większość chorych (86%) charakteryzowała się wrażliwością na chemioterapię, natomiast 14% miało postać oporną i nawrotową. Analiza wykazała, że 5-letnie przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie osiągnęło odpowiednio 33% i 61%. Śmiertelność związana z transplantacją wyniosła 8%. Autorzy pracy twierdzą, że AHSCT oferuje możliwość osiągnięcia CR u 18% chorych, podczas gdy konwencjonalna chemioterapia u 7%. Podnoszą przy tym konieczność ograniczenia terapii z analogami purynowymi przed zbieraniem komórek macierzystych, z uwagi na niekorzystny wpływ tych leków na mobilizację.

Zastosowanie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych w WM było do niedawna znacznie ograniczone, głównie z uwagi na najczęściej zaawansowany wiek chorych oraz dużą śmiertelność (40%), związaną z tą terapią [11]. Nowe spojrzenie na znaczenie AlloHSCT w leczeniu chorych na MW przyniosły publikacje pochodzące z ostatnich 2–3 lat, prezentujące wyniki leczenia większych niż dotąd grup pacjentów [10, 18, 20, 21]. W grupach liczących od 10 do 24 pacjentów, poddawanych transplantacji z mieloablacyjnym lub zredukowanym kondycjonowaniem osiągnięto 5-letnie DFS u 59–75% i OS u 40–67% chorych, przy śmiertelności związanej z przeszczepieniem wynoszącą 17–36%. Najbardziej liczebna analiza dokonana została przez Kyriakou w oparciu o bazę danych EBMT [22]. Oceniono przebieg leczenia 106 chorych w średnim wieku 49 lat. Mieloablacyjne kondycjonowanie zastosowano u 44, a kondycjonowanie o zredukowanej intensywności u 62 chorych. W ciągu 1 roku od transplantacji zanotowano 27% śmiertelność niezwiązaną z nawrotem; 5-letnie DFS i OS wyniosły odpowiednio 48% i 63%. Główny autor tej analizy jest zdania, że mimo znaczącego odsetka śmiertelności, AlloHSCT w każdym nowym przypadku WM powinna być poważnie rozważana jako wartościowa opcja terapeutyczna.

### **Pierwotna AL amyloidoza**

Wysoce niezadowolające wyniki zachowawczego leczenia pierwotnej AL amyloidozy stały się powodem pierwszych prób z zastosowaniem autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Metoda AHSCT jest taka sama jak u chorych na szpiczaka z kondycjonowaniem przy użyciu melfalanu w dawce 100–200 mg/m<sup>2</sup>. Wyniki randomizowanego badania francuskich zespołów badawczych MAG i IFM Intergroup w grupie 100 chorych nie wykazały przewagi AHSCT w wydłużaniu przeżycia nad połączeniem doustnego melfalanu i deksametazonu [23]. Główną przyczyną niekorzystnych wyników transplantacji był duży odsetek (24%) wczesnych zgonów około przeszczepowych. Rzeczywiście w większości doniesień śmiertelność związana z AHSCT u chorych na amyloidozę jest duża i sięga nawet 39% [24]. Ryzyko śmierci jest tym większe im w większym stopniu uszkodzone przez złogi amyloidu są narządy wewnętrzne. Największe zagrożenie dla życia pacjenta stanowią powikłania kardiologiczne: zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia. Inne przyczyny zgonu to: masywne krwawienie z przewodu pokarmowego, niewydolność nerek, niewydolność wielonarządowa i powikłania infekcyjne [25, 26, 27]. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia groźnych dla życia powikłań opracowane zostały kryteria pozwalające na kwalifikację chorych na amyloidozę do jednej z trzech grup ryzyka i w zależności od tego wybranie optymalnego sposobu leczenia, włącznie z wielkością dawki melfalanu w schemacie kondycjonującym (Tabela 2) [24].

**Tabela 2.** Grupy ryzyka u chorych na pierwotną AL amyloidozę i zależny od nich sposób leczenia  
**Table 2.** Risk groups in patients with AL amyloidosis and related therapy methods

Grupa ryzyka	Grupa małego ryzyka	Grupa pośredniego ryzyka	Grupa dużego ryzyka
<b>Kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 lub 2 zajęte narządy</li> <li>• brak zajęcia serca</li> <li>• klirens kreatyniny <math>\geq 51</math> ml/min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 lub 2 zajęte narządy (w tym serce lub nerki z klirensem kreatyniny <math>\leq 51</math> ml/min)</li> <li>• uszkodzenie serca asymptomatyczne lub skompensowane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 zajęte narządy</li> <li>• zaawansowane uszkodzenie serca</li> </ul>
<b>Optymalne leczenie</b>	AutoHSCT i melfalan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup>, jeśli &lt; 60 lat</li> <li>• 140 mg/m<sup>2</sup>, jeśli 61–70 lat</li> <li>• 100 mg/m<sup>2</sup>, jeśli <math>\geq 71</math> lat</li> </ul>	AutoHSCT i melfalan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 mg/m<sup>2</sup>, jeśli <math>\leq 60</math> lat</li> <li>• 100 mg/m<sup>2</sup>, jeśli 61–70 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie konwencjonalne</li> <li>• Badania kliniczne</li> </ul>

Obecnie uważa się, że szczególną wartość w przewidywaniu śmiertelności około przeszczepowej, jak również całkowitego przeżycia ma ocena stężenia NT-pro-BNP (N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide) oraz troponiny [27]. Opierając kwalifikację chorych do transplantacji na ocenie tych właśnie czynników udało się zespołowi Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) zmniejszyć śmiertelność do 30 dnia po transplantacji do 6% [25], co przełożyło się na istotne zwiększenie 5-letniego OS do 68% (5-letnie OS przy zastosowaniu konwencjonalnego leczenia w tym samym ośrodku – 36%) [25, 28]. Z uwagi na główne ograniczenie AHSCT ze strony skrobiawiczych zmian sercowych, obecnie prowadzone są próby, polegające na wcześniejszej transplantacji serca z następową transplantacją komórek krwiotwórczych. Gibbs i wsp. [29] przedstawili wyniki leczenia skojarzoną metodą transplantacji u 6 chorych na AL amyloidozę. Pacjenci ci po wcześniejszej transplantacji serca mieli wykonaną AHSCT. Średni czas przeżycia tych chorych był znacząco dłuższy od tych chorych, u których wykonano tylko transplantację serca (100 vs 52 mies.).

### Zespół POEMS

Z uwagi na stosunkowo rzadkie występowanie tej choroby doniesienia dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych prezentują zwykle pojedyncze przypadki [30, 31]. Jedną z większych grup, liczącą 15 pacjentów, leczonych w Mayo Clinic przedstawiła Dispenzieri [32]. Chorzy w średnim wieku 51 lat poddani zostali AHSCT w czasie od 2 do 149 miesięcy od rozpoznania zespołu POEMS. W kondycjonowaniu 14 chorych otrzymało melfalan (140 lub 200 mg/m<sup>2</sup>) i 1 schemat BEAM. Najpoważniejsze powikłania zanotowane w okresie około transplantacyjnym związane były z upośledzeniem funkcji układu oddechowego. Pięciu chorych wymagało intubacji i podłączenia do respiratora. Jeden pacjent spośród 15 zmarł we wczesnym okresie po transplantacji z powodu niewydolności nerek. U wszystkich 14 chorych poddanych ocenie stwierdzono istotną poprawę w zakresie układu nerwowego, a u ponad połowy zmniejszenie stopnia hepatosplenomegalii i limfadenopatii, ustąpienie obrzęków i zmian skórnych, oraz częściowe nieprawidłowości endokrynologicznych i hematologicznych. Autorzy tej retrospektywnej analizy zwrócili uwagę na fakt stopniowego rozwoju poprawy nawet w czasie do 3 lat po transplantacji. Ostatnio pojawiły się doniesienia o skutecznym leczeniu chorych z zespołem POEMS za pomocą AHSCT w połączeniu z nowymi lekami: talidomidem, lenalidomidem oraz bewacyzumabem [33]. Pacjent z zespołem POEMS leczony w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie uzyskał znaczącą poprawę, zwłaszcza w zakresie układu nerwowego po zastosowaniu talidomidu, jako uzupełnienia AHSCT [30].

## PODSUMOWANIE

Wyniki leczenia dyskrazji komórek plazmatycznych innych niż szpiczak mnogi były do niedawna bardzo niezadowolające. Zdecydowaną poprawę przyniosło wprowadzenie autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Metoda ta wymaga jednak skrupulatnej analizy czynników rokowniczych w celu zminimalizowania ryzyka śmierci związanej z transplantacją. Pojawienie się leków celowanych nie przyczyniło się do umniejszenia roli AHSCT. Przeciwnie, leki te stanowią bardzo dobre uzupełnienie transplantacji, zarówno w fazie przygotowania chorego do przeszczepienia, jak również w okresie podtrzymywania remisji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, i wsp. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Int Agen Res Canc, Lyon 2008.
2. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; **2**: 822-824.
3. Thomas J, Liu F, Link DC. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Op Hematol* 2002; **9**: 183-189.
4. San-Miguel JF, Mateos M-V. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology* 2009; 555-565.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; **335**: 91-97.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1875-1883.
7. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006; **81**: 693-703.
8. Neparidze N, Dhodapkar MV. Waldenström's macroglobulinemia: recent advances in biology and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; **7**: 677-690.
9. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, i wsp. Thalidomide and rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2008; **112**: 4452-4457.
10. Leleu X, Gay J, Roccaro AM, Moreau A-S, i wsp. Update on therapeutic options in Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2009; **82**: 1-12.
11. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, i wsp. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 120-126.
12. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible? *Ann Oncol* 2008; **19**: 63-66.
13. Inoue D, Kato A, Tabata S, i wsp. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide. *Inter Med* 2010; **49**: 461-466.
14. Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007; **110**: 1075-1076.
15. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, i wsp. International prognostic scoring system for Waldenström makroglobulinemia. *Blood* 2009; **113**: 4163-4170.
16. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, i wsp. Transplantation in Waldenström's macroglobulinemia - the French experience. *Semin Oncol* 2003; **30**: 291-6.
17. Munshi NC, Barlogie B. Role for high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell support in Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; **30**: 282-285.
18. Dhedin N, Tabrizi R, Bulabois, PE, i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Waldenström macroglobulinemia (WM), update of the French experience in 54 cases. *Haematologica* 92: PO-1228, 2007 (abstr).
19. Kyriakou C, Canals C, Taghipour GT, i wsp. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for patients with Waldenström's macroglobulinemia: an analysis of 201 cases from the European Bone Marrow TransplantationRegistry (EBMT). *Haematologica* 92: PO-1229, 2007 (abstr).
20. Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005; **90**: 117-125.

21. Garnier A, Robin M, Larosa F, i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation allows long-term complete remission and curability in high-risk Waldenstrom's macroglobulinemia. Results of a retrospective analysis of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Haematologica* 2010; Jan 15 [Epub ahead of print].
22. Kyriakou H. Hematopoietic stem cell transplantation for Waldenstrom's macroglobulinemia patients. *Clin Lymph Myeloma* 2009; **9**: 25-26.
23. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, i wsp. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1083-1093.
24. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; **99**: 4276-4282.
25. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, i wsp. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2007; **19**: 136-141.
26. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, Kharfan-Dabaja M, Djulbegovic B. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 893-902.
27. Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, i wsp. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Leuk Lymphoma* 2008; **49**: 36-41.
28. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, i wsp. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; **103**: 3960-3963.
29. Gibbs SD, Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Cardiac transplantation should be considered in selected patients with either AL or hereditary forms of amyloidosis: the UK National Amyloidosis Centre experience. *Intern Med J* 2009; **39**: 786-7.
30. Cioch M, Manko J, Dmoszynska A. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patient in advanced stage of POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009; **43**: suppl.1, P609.
31. Poglód R, Kraj M, Szczepiński A, Mariańska B, Warzocha K. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with POEMS syndrome. *Nowotwory* 2005; **55**: 452-456.
32. Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, i wsp. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004; **104**: 3400-3407.
33. Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, i wsp. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2009; **43**: 739-740

Praca wpłynęła do Redakcji 19.03.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 22.03.2010 r.

**Adres Autora:**

Dr hab. med. Maria Cioch  
Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK1  
ul. Staszica 11  
20-081 Lublin