

Ryszard Poglód¹, Maria Kraj¹, Beata Kwaśniak¹, Renata Maryniak², Ewa Kalinka-Warzocho³, Krzysztof Warzocho¹

¹Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

²Pracownia Patomorfologii Zakładu Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Oddział Chorób Rozrostowych Regionalnego Ośrodka Onkologicznego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi

Synchroniczne zachorowanie na nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego i szpiczaka plazmocytozowego z ekspresją c-kit — opis przypadku

Synchronous appearance of gastrointestinal stromal tumor and myeloma plasmacyticum with c-kit expression — a case report

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Ryszard Poglód
Klinika Hematologii
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
e-mail: ryszardpoglod@ihit.waw.pl

STRESZCZENIE

U 60-letniego mężczyzny rozpoznano jednocześnie nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) i szpiczaka plazmocytozowego (MP). W badaniu immunofenotypowym wykazano ekspresję c-kit (CD117) zarówno na plazmocytach MP, jak i na komórkach GIST. W wyniku leczenia MP z zastosowaniem schematu VAD (winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), a następnie 9-miesięcznej terapii talidomidem, w połączeniu z podawanymi co miesiąc melfalanem i deksametazonem, uzyskano i utrzymano trwającą 14 miesięcy remisję częściową (PR). Leczenie GIST obejmowało całkowite usunięcie guza, a po pojawieniu się przerzutów w jamie brzusznej — systemową terapię przy użyciu inhibitorów kinaz tyrozynowych. Zarówno 2-miesięczne leczenie imatinibem, jak i 2,5-miesięczne sunitynibem zakończyły się niepowodzeniem. Pacjent zmarł 18 miesięcy od rozpoznania obu nowotworów z powodu progresji GIST, znajdując się w okresie PR MP. Stwierdzenie obecności ekspresji c-kit na komórkach obu nowotworów i ich synchroniczne wystąpienie może sugerować wspólne zdarzenie onkogenne (mutacji c-kit), a jednocześnie wyklucza wyindukowanie GIST i/lub MP leczeniem przeciwnowotworowym. Podkreślenia wymaga odmienna odpowiedź obu nowotworów na leczenie, która skłania do rozważenia nieznanego efektu nowych terapii celowanych i immunomodulujących synchronicznie i/lub metachronicznie występujących nowotworów na przebieg kliniczny każdego z nich z osobna.

Słowa kluczowe: nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego, szpiczak plazmocytozowy, c-kit, rozpoznanie, leczenie

ABSTRACT

We report a case of a 60-year-old man in whom synchronous appearance of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and myeloma plasmacyticum (MP) with c-kit expression on both tumors. The treatment of MP with VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone), followed by a 9-month administration of thalidomide, combined with melphalan and dexamethasone given once a month, resulted in achieving and maintaining partial remission (PR) for 14 months. The therapy of GIST included a total resection of the tumor and, after tumor metastasizing within abdominal cavity, systemic treatment with c-kit kinase inhibitors. Both 2-month imatinib administration and 2.5-month sunitinib therapy were unsuccessful. The patient died 18 months since diagnosis of both tumors due to progression of GIST, in PR of myeloma. A simultaneous occurrence

of both tumors excludes carcinogenic effect of therapy. Expression of c-kit by cells of both malignancies may suggest one oncogenic event, namely c-kit mutation, in pathogenesis of both tumors. It is also worthy to stress different response of MM and GIST to treatment. This case raises also the question of potential cross-effect of targeted and immunomodulatory therapies on synchronous and/or metachronous neoplasms/clinical course.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, myeloma plasmocyticum, c-kit, diagnosis, treatment

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 3: 109–113

Wstęp

Szpiczak plazmocytowy (MP, *myeloma plasmocyticum*) i guz podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) są nowotworami różniącymi się pod względem ontogenezy, częstości występowania i wieku najwyższej zapadalności [1]. Szpiczak plazmocytowy to nowotwór wywodzący się z plazmacytów szpiku kostnego, stanowiący 1% wszystkich nowotworów u ludzi dorosłych, którego szczyt zachorowań przypada po 70 rż. Guz podścieliska przewodu pokarmowego powstaje z komórki interstycjalnej Cajala, której przypisuje się rolę komórki rozrusznikowej motoryki jelit, bądź też z pokrewnych komórek progenitorowych. Stanowi on jedynie około 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego, choć częstość jego występowania wydaje się istotnie niedoszacowana [1, 2]. Mediana wieku zachorowania wynosi 56 lat. Znakomita większość, bo około 90–95% nowotworów GIST, wykazuje ekspresję c-kit powstałą w wyniku mutacji tego protoonkogenu [1–4]. Gen ten koduje przezbłonowy receptor c-kit dla czynnika wzrostu macierzystych komórek pnia (SCF, *stem cell factor*) [5].

W przypadku obu nowotworów można stwierdzić pewne podobieństwa. Podobnie jak komórki GIST plazmocyty u części chorych na MP wykazują ekspresję c-kit [6–8]. W przebiegu obu nowotworów obserwuje się częstsze występowanie innych nowotworów, a w leczeniu zarówno GIST, jak i MP obecnie stosuje się nowe metody leczenia oparte na mechanizmach biologicznych. Częstość występowania wtórnych nowotworów w przebiegu MP szacuje się na 5,5% [9]. Z kolei w przebiegu GIST nowotwory wtórne występują z częstością wahającą się od kilku do 26,5%, jednak ocena ta z powodu rzadkiego występowania GIST nie spełnia kryteriów badania epidemiologicznego [10, 11]. U mniej niż 5% chorych z GIST jednocześnie występują mnogie nowotwory. Klasycznym przykładem takiego zespołu wielonowotworowego jest triada Carneya [1, 12].

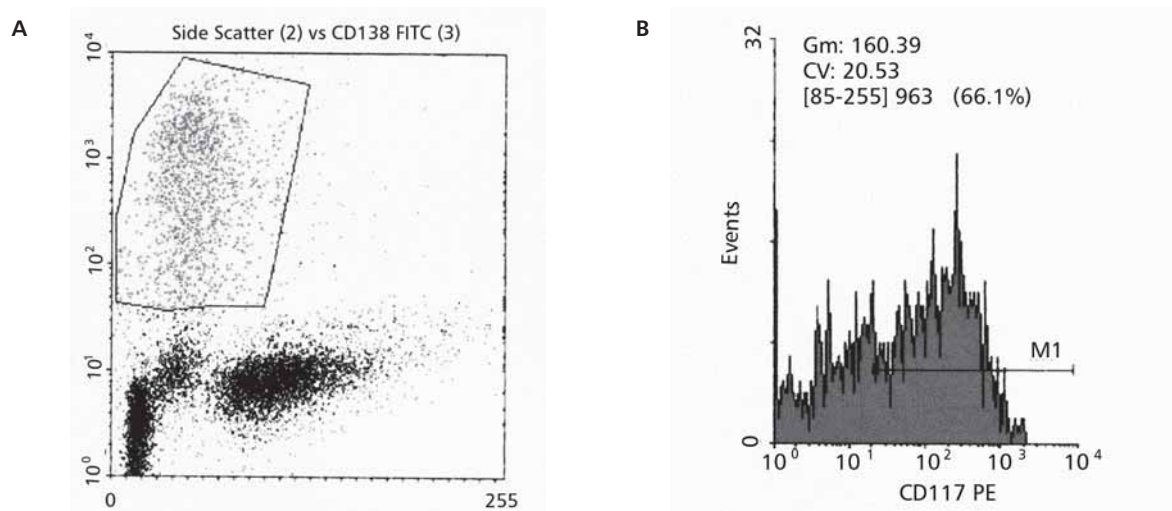
Większość nowotworów współistniejących z GIST jest umiejscowiona w obrębie jamy brzusznej, a niezwykle rzadko przyjmuje inną lokalizację [1, 10, 11, 13]. Wyjątkowo rzadko stwierdzano współistnienie GIST z nowotworami układu krwiotwórczego i limfatycznego [11, 14]. Dotychczas opisano jeden przypadek me-

tachronicznego występowania GIST z MP, który rozwinął się w trakcie leczenia pierwszego nowotworu z zastosowaniem imatynibu. W niniejszej pracy przedstawiono pierwszy w dostępnym piśmiennictwie medycznym przypadek jednoczesnego wystąpienia GIST i MP.

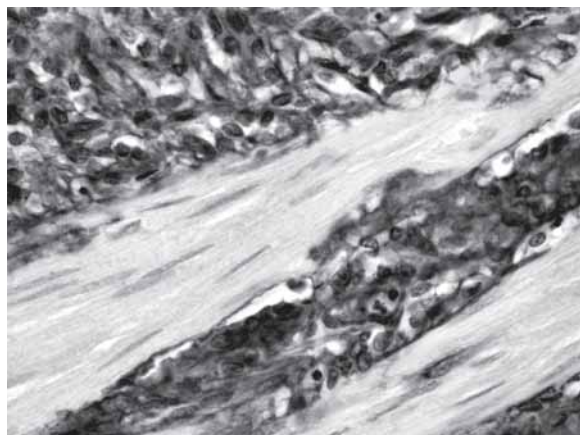
Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 60 lat przyjęto do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w dniu 18 stycznia 2007 roku z powodu podejrzenia MP. Stan ogólny pacjenta był dobry, skarżył się on na bóle kostne w okolicy lędźwiowej, a przedmiotowo stwierdzano w tym miejscu bolesność uciskową. W badaniu histopatologicznym szpiku wykazano nacieki plazmocytowe obejmujące 60% komórek jądrzastych szpiku, w surowicy wykryto białko monoklonalne IgGλ w stężeniu 4,5 g/dl, a w badaniu radiologicznym kośćca ujawniono rozległe zmiany osteolityczne. Poza przyspieszonym opadem Biernackiego (OB) (88/h) nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu morfologicznym i biochemicznym krwi. Immunofenotyp komórek szpiczakowych oceniany przy użyciu cytometrii przepływowej określono jako CD38++, CD138+, CD56+, CD117+ (ryc. 1). W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego uwidocznił się prawidłowy męski kariotyp. Jednocześnie w trakcie rutynowej diagnostyki wstępnej w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej wykryto guz o wymiarach 50 × 56 mm umiejscowiony między lewym płatem wątroby a żołądkiem. W badaniu gastrofiberoskopowym wykazano przewlekłe zapalenie błony śluzowej przełyku i żołądka. W trakcie laparatomii uwidocznił się guz wywodzący się z krzywizny mniejszej żołądka, który w całości usunięto. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność komórek nabłonkowych, miejscowo wrzecionowatych, o indeksie mitotycznym (IM) 3/10 i immunofenotypie CD117+, CD34+, SMA-, MIB1+ (ryc. 2 i 3). U chorego rozpoznano współistnienie MP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA według klasyfikacji Durie i Salmona z GIST ograniczonym do żołądka.

Początkowo leczenie było ukierunkowane na MP z zastosowaniem chemioterapii VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), natomiast GIST objęto

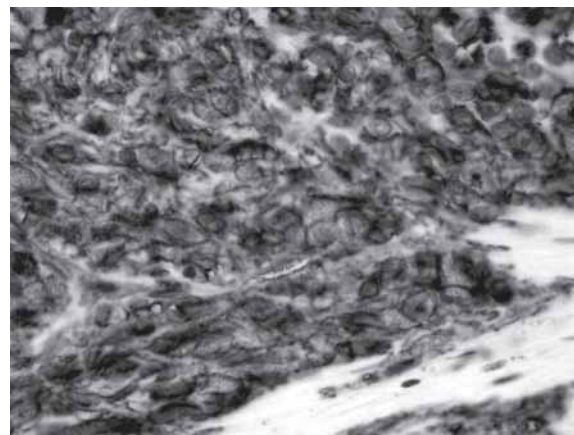


Rycina 1AB. Dodatni wynik badania immunocytofluorometrycznego komórek szpiczaka plazmocytozowego na CD117 (c-kit)
Figure 1AB. Positive staining of myeloma plasmocyticum for CD117 (c-kit) in immuno flow cytometric study



Rycina 2. Dodatni wynik barwienia immunohistochemicznego komórek GIST na CD117 (c-kit). Barwienie EnVision, powiększenie 400-krotne

Figure 2. Positive staining of GIST cells for CD117 (c-kit). EnVision system kit, magnification $\times 400$



Rycina 3. Dodatni wynik barwienia immunohistochemicznego komórek GIST na CD34. Barwienie EnVision, powiększenie 400-krotne

Figure 3. Positive staining of GIST cells for CD34. EnVision system kit, magnification $\times 400$

6-miesięczną obserwacją. Po podaniu 8 kursów chemioterapii VAD w listopadzie 2007 roku uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*) MP. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego stwierdzono wówczas obecność plazmocytozów wynoszącą 20%. Stężenie białka monoklonalnego wynosiło 2,2 g/dl. U chorego rozpoczęto leczenie drugiej linii przy użyciu talidomidu (100 mg/dz.) stosowanego *a la longue*, w połączeniu z podawanym raz w miesiącu melfalanem (6 mg/m² w dniach 1.–4.) i deksametazonem (20 mg/dz. w dniach 1.–4.). W profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowano enoksaparynę. Do czerwca 2008 roku chory otrzymał

7 takich kursów leczenia, po których uzyskano stabilizację procesu chorobowego na poziomie PR z obecnością białka monoklonalnego, którego stężenie nie przekraczało 1,5 g/dl.

W międzyczasie w kontrolnym badaniu CT jamy brzusznej wykonanym u chorego w 8. miesiącu od rozpoznania GIST wykazano obecność zmian o charakterze ognisk przerzutowych w wątrobie i okołozołądkowych węzłach chłonnych. W październiku 2007 roku rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dz. Leczenie przerwano po 2 miesiącach z powodu progresji GIST, objawiającej się w badaniu CT przeprowa-

dzonym w grudniu 2007 r. powiększeniem już istniejących i nowymi ogniskami przerzutowymi w wątrobie, okolicy okołożołądkowej oraz pomiędzy pętlami jelit i do wewnętrznej ściany jamy brzusznej. W kolejnym badaniu CT przeprowadzonym w maju 2008 roku wykazano dalszy postęp choroby z pojawieniem się nowych zmian przerzutowych w obu płatach wątroby (największe ognisko przerzutowe o wymiarach 105 × 105 mm) i w obrębie jamy brzusznej. U chorego w marcu 2008 roku rozpoczęto leczenie drugim inhibitorem kinazy tyrozynowej — sunitynibem — w dawce 50 mg/dz. Leczenie przerwano po 2,5 miesiąca z powodu dalszej progresji procesu nowotworowego. W badaniu CT przeprowadzonym w czerwcu 2008 roku stwierdzono dalsze powiększenie i częściową martwicę ognisk przerzutowych w wątrobie, nowe liczne przerzuty do ściany jamy brzusznej oraz obecność masy guzowatej o wymiarach 52 × 31 mm umiejscowionej w okolicy ściany żołądka.

W tym czasie kontynuowano chemioterapię MP według schematu opisanego powyżej, a stan ogólny chorego był dość dobry. W badaniu przedmiotowym stwierdzano znaczne powiększenie obwodu brzucha i hepatomegalię. W badaniach laboratoryjnych wykazano zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (430 U/L) i aminotransferaz, w tym alaninowej (ALT) (60 U/l) i asparaginianowej (AST) (70 U/l). W lipcu 2008 roku stan ogólny chorego uległ gwałtownemu pogorszeniu. Z powodu znacznego osłabienia i duszności pacjenta przyjęto na oddział chorób wewnętrznych w miejscu zamieszkania, stwierdzając obecność wolnego płynu w jamie otrzewnej, znaczne powiększenie wątroby, obrzęki kończyn dolnych, a w badaniach dodatkowych niedokrwistość (Hb — 9,9 g/dl), zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej (332 U/L) i dehydrogenazy mleczanowej (358 U/L). W badaniu CT klatki piersiowej wykazano uniesienie prawej kopuły przepony i ucisk prawego płuca przez powiększoną wątrobę, bez innych odchyłeń od normy. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono zmienioną nowotworowo wątrobę, obecność płynu i licznych powiększonych węzłów chłonnych. Po podaniu deksametazonu uzyskano przejściową poprawę stanu ogólnego pacjenta, ale po kilku dniach doszło do gwałtownego jego pogorszenia i głębokich zaburzeń świadomości. W badaniu CT głowy nie wykazano zmian w obrębie mózgowia. Chory zmarł 10 sierpnia 2008 roku, 19 miesięcy od rozpoznania obu nowotworów, w przebiegu progresywnej fazy GIST i częściowej remisji MP.

Dyskusja

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek jednoczesnego występowania nowotworu podścieliska

przewodu pokarmowego i szpiczaka plazmocytozowego. Nowotwór GIST żołądka wykryto u chorego w trakcie diagnostyki MP. U około 20% chorych GIST wykrywa się przypadkowo podczas różnych operacji w obrębie jamy brzusznej [1, 2]. Synchroniczne występowanie GIST i MP może sugerować wspólne zdarzenie onkogenne dla obu nowotworów, a jednocześnie wyklucza wyindukowanie jednego z nich leczeniem przeciwnowotworowym. W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego nie wykazano nieprawidłowości chromosomalnych, ale komórki obu nowotworów wykazywały ekspresję c-kit. Wystąpienie czynnościowej mutacji c-kit jest kluczowym etapem w onkogenezie GIST i niektórych innych nowotworów. Taka mutacja uniezależnia czynność c-kit od swego fizjologicznego liganda (SCF), prowadząc do zwiększenia liczb podziałów komórkowych i wtórnej niestabilności genetycznej [1, 3]. Dotychczas jedynie sporadycznie analizowano ekspresję c-kit na komórkach nowotworów współistniejących z GIST [13]. U około 1/3 chorych na MP nowotworowe plazmocyty wykazują ekspresję c-kit [6–8]. Ostatnio wyodrębniono dwie różniące się pod względem czynnościowym izoformy tego antygenu [16]. U niektórych chorych na MP aktywność c-kit korelowała ze zwiększoną zdolnością proliferacyjną, a SCF pobudzał proliferację komórek szpiczakowych [17, 18].

W przedstawionym przypadku oba nowotwory w odmienny sposób odpowiedziały na leczenie. Leczenie MP doprowadziło do uzyskania PR, natomiast w przypadku GIST stosunkowo wcześniej po jego operacyjnym usunięciu pojawiły się przerzuty, a leczenie przy użyciu dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych, najpierw imatynibu, a następnie sunitynibu, okazało się nieskuteczne. Istotne czynniki prognostyczne dla GIST, takie jak wielkość guza, jego umiejscowienie i indeks mitotyczny, nie kwalifikowały pacjenta do grupy wysokiego ryzyka [1, 2]. Ekspresja c-kit na komórkach nowotworowych GIST jako taka wydaje się nie mieć znaczenia prognostycznego, natomiast wpływ stanu mutacji protoonkogenu c-kit na parametry kliniczne choroby i skuteczność leczenia imatynibem i sunitynibem jest obecnie przedmiotem licznych badań [3, 4, 19, 20]. Z kolei w bardzo nielicznych badaniach związku pomiędzy ekspresją c-kit na plazmocytach a parametrami przebiegu klinicznego MP nie wykazano zależności między ekspresją c-kit a długością czasu przeżycia chorych [6–8], chociaż w jednej z ostatnich prac stwierdzono zróżnicowanie odpowiedzi na niektóre leki w zależności od typu izoformy c-kit [16].

W kontekście opisywanego przypadku należy rozważyć możliwy krzyżowy efekt leczenia stosowanego w MP i GIST na przebieg obu nowotworów. Leczenie drugiej linii MP przy użyciu talidomidu okazało się skuteczne, podczas gdy leczenie GIST przy użyciu stosowanych kolejno dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych

było całkowicie nieskuteczne i nie zapobiegło dalszej progresji choroby. Jednocześnie krótkotrwałe leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych nie wpłynęło na modyfikację stanu częściowej remisji MP, w jakiej chory już się znajdował w chwili rozpoczęcia ich podawania. Pierwsze prace dotyczące możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej c-kit w leczeniu MP opierające się na wynikach badań laboratoryjnych, a zwłaszcza wykazanie hamującego wpływu imatynibu na komórki szpiczakowe, wydawały się zachęcające [17]. Niestety próba kliniczna zastosowania imatynibu w opornym na leczenie MP wykazała całkowitą nieskuteczność tego leku [21].

Dziewięciomiesięczne podawanie talidomidu z powodu MP nie miało korzystnego wpływu na przebieg GIST, gdyż oporność na leczenie inhibitorami kinaz wystąpiła jeszcze przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Jednak dalsza szybka progresja i rozsiew nowotworu w trakcie terapii talidomidem zasługuje na uwagę, zwłaszcza ze względu na możliwy efekt modulujący stan immunologiczny ustroju i adhezję komórek nowotworowych. Ostatnio opisano pozaszpikową progresję MP u chorego po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych leczonego talidomidem [22]. Należy podkreślić, że doświadczenie ze stosowaniem talidomidu w GIST jest jednak bardzo ograniczone [23].

Wnioski

Po raz pierwszy opisano przypadek jednoczesnego wystąpienia GIST i MP z obecnością ekspresji c-kit. Synchroniczne wystąpienie GIST i MP może sugerować wspólne zdarzenie onkogenne dla obu nowotworów, a jednocześnie wyklucza wyindukowanie jednego z nich leczeniem przeciwnowotworowym. Przypadek ten skłania do uwzględnienia potencjalnego efektu nowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu synchronicznie i/lub metachronicznie występujących nowotworów na przebieg kliniczny każdego z nich osobno.

Piśmiennictwo

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466–1478.
- Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
- Yeh C.N., Chen T.W., Lee H.L. i wsp. Kinase mutations and imatinib mesylate response for 64 Taiwanese with advanced GIST: preliminary experience from Chang Gung Memorial Hospital. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 1123–1128.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD i wsp. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342–4349.
- Zsebo K.M., Williams D.A., Geissler E.N. i wsp. Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor. *Cell* 1990; 63: 213–224.
- Occqueteau M., Orfao A., Garcia-Sanz R. i wsp. Expression of CD117 (c-kit) on normal and myelomatous plasma cells. *Br. J. Haematol.* 1996; 95: 489–493.
- Kraj M., Poglód R., Kopeć-Szlezak J. i wsp. C-kit receptor (CD117) expression on plasma cells in monoclonal gammopathies. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45: 2281–2289.
- Pruneri G., Ponzoni M., Ferreri A.J. i wsp. The prevalence and clinical implications of c-kit expression in plasma cell myeloma. *Histopathology* 2006; 48: 529–535.
- Dong C., Hemminki K. Second primary neoplasms among 53159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br. J. Cancer* 2001; 85: 997–1005.
- Liszka Ł., Zielińska-Pająk E., Pająk J. i wsp. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. *J. Gastroenterol.* 2007; 42: 641–649.
- Wronski M., Ziarkiewicz-Wroblewska B., Gornicka B. i wsp. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 5360–5362.
- Carney R. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 543–552.
- Melis M., Choi E.A., Anders R. i wsp. Synchronous colorectal adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Int. J. Colorectal. Dis.* 2007; 22: 109–114.
- Au W.Y., Wong W.M., Khoo U.S. i wsp. Concurrent gastrointestinal stromal tumor and Burkitt's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1417–1418.
- Tzilves D., Gatopoulou A., Zervas K. i wsp. Development of multiple myeloma in a patient with gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib mesylate: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2011–2013.
- Montero J.C., López-Pérez R., San Miguel J. i wsp. Expression of c-Kit isoforms in multiple myeloma: differences in signaling and drug sensitivity. *Haematologica* 2008; 93: 851–859.
- Pandiella A., Carvajal-Vergara X., Tabera S. i wsp. Imatinib mesylate (STI571) inhibits multiple myeloma cell proliferation and potentiates the effect of common antimyeloma agents. *Br. J. Haematol.* 2003; 123: 858–868.
- Lemoli R.M., Fortuna A. C-kit ligand (SCF) in human multiple myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 457–464.
- Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. i wsp. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5352–5359.
- Du C.Y., Shi Y.Q., Zhou Y. i wsp. The analysis of status and clinical implication of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J. Surg. Oncol.* 2008; 98: 175–178.
- Dispenzieri A., Gertz M., Lacy M.Q. i wsp. A phase II trial of imatinib in patients with refractory/relapsed myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2006; 47: 339–342.
- Dawson M.A., Polizzotto M.N., Gordon A. i wsp. Extramedullary relapse of multiple myeloma presenting as hematemesis and melena. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006; 3: 223–226.
- Eisen T. Thalidomide in solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2607–2609.