

KAZIMIERZ SUŁEK

## **Leczenie nowotworowych chorób krwi w wieku podeszłym**

### **Treatment of hematological malignancies in the elderly**

Klinika Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

---

#### **STRESZCZENIE**

Leczenie nowotworów w wieku podeszłym stanowi duże wyzwanie dla chorego oraz lekarza. W przypadku nowotworów krwi, które są pierwotnie uogólnione i nie jest rozważane postępowanie chirurgiczne – ma ono szczególnie wiele uwarunkowań, jak: stan czynnościowy układu krwiotwórczego, obecność chorób współistniejących, stan psychiczny chorego oraz czynniki społeczne i sam rodzaj nowotworu. Lekarz musi uwzględniać te wszystkie elementy dla osiągnięcia celu jakim jest możliwie najdłuższy czas przeżycia przy zachowaniu dobrej jego jakości. Słabością współczesnej medycyny jest ograniczona zdolność przewidywania szkodliwych skutków leczenia chemicznego z powodu braku precyzyjnych metod oceny fizjologicznych rezerw poszczególnych narządów a także niedocenianie roli czynników psychospołecznych. Wbrew przekonaniom sprzed 20 czy nawet 10 lat okazuje się, że w bardzo licznych przypadkach możliwe jest stosowanie chemioterapii w standardowych dawkach i uzyskiwanie dobrych wyników jak u ludzi młodych. Zwłaszcza nowe formy leczenia, jak stosowanie preparatów biologicznych pozwalają na uzyskanie większego odsetka remisji i wydłużenie czasu ich trwania bez narządowej toksyczności (poza zmniejszeniem odporności). Również udoskonalenie procedury transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych sprawiło, że możliwa jest jej skuteczna realizacja nawet u osób powyżej 60 r.ż. To sprawia, że leczenie nowotworów krwi w starości staje się coraz bardziej efektywne.

**SŁOWA KLUCZOWE:** Ziarnica złośliwa – Chłoniaki nieziarnicze – Szpiczak mnogi – Leczenie – Wiek podeszły

#### **SUMMARY**

Management of neoplasms in elderly persons is a great challenge both for patients and physicians. Treatment of hematologic malignancies, which are primarily disseminated, and therefore not for surgical intervention, has many determinants, like: functional status of hematopoiesis, comorbidities, psycho-social status and type of disease. The doctor has to take into consideration all of these elements in order to achieve the main goal of his action – long term survival of the patient with satisfactory quality of life. Contemporary medical knowledge has restricted ability for prediction of harmful effect of chemotherapy because the lack of precise methods for evaluation of the physiological reserve of particular organs as well as underestimation of the significance of psychosocial factors.

Contrary to previous beliefs, 20 or even 10 years ago, now it appears that very often it is possible to use chemotherapy in standard doses with pretty good results, similar to young people. New forms of biological treatments are particularly prone to produce higher percentage of remissions and prolonged survival without significant organ toxicity (except immunodeficiency). General

improvement in transplantation procedure has made possible its implementation even in persons > 60 year old. These facts make the treatment of malignancies in elderly patients very efficient.

**KEY WORDS:** Hodgkin's disease – Non-Hodgkin's lymphoma – Multiple myeloma – Treatment – Elderly patients

Leczenie chorób nowotworowych krwi w podeszłym wieku jest zdeterminowane przez kilka czynników, jak:

1. stan funkcjonalny układu krwiotwórczego,
2. współistniejące choroby,
3. czynniki psychologiczne,
4. czynniki społeczne,
5. rodzaj nowotworu.

**Ad.1.** Proces starzenia się organizmu dotyczy wszystkich tkanek i układów aczkolwiek zachodzi on w sposób niejednoczesny. Dysproporcja w oznakach „starości” poszczególnych narządów jest nieraz uderzająca. Jeśli chodzi o układ krwiotwórczy, to najlepszym miernikiem jego wydolności wydaje się być wielkość puli komórek macierzystych [1]. Z badań na zwierzętach wiadomo, że zarówno ilościowo, jak i jakościowo pula tych komórek ulega stopniowemu zmniejszeniu. Mechanizm prowadzący do tego faktu jest wieloczynnikowy i może obejmować takie elementy, jak długość telomeru, komponenty kataboliczne, oddziaływanie wolnych rodników tlenowych i inne [2] oraz uszkodzenie podścieliska [3, 4]. Nie wiadomo jednak, czy oddziaływanie tych czynników może być podobne u człowieka. Wiele badań wykazało, że wprawdzie jest możliwe utrzymanie stabilnego poziomu hematopoezy nawet przy braku białek dokonujących naprawy DNA, ale zdolność do odpowiedzi hematopoetycznych komórek macierzystych na stress jest głęboko upośledzona [wg 2]. Słabością współczesnej nauki jest stosunkowo mała zdolność oceny fizjologicznych rezerw organizmu w zakresie poszczególnych układów, co w rezultacie prowadzić może do zaskakujących powikłań po zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego [5]. Dodatkowym czynnikiem w podeszłym wieku bywa też zmieniona absorpcja, dystrybucja, proces detoksykacji oraz klirens leków [6], które modyfikują ich farmakodynamikę [7]. Dotyczy to m.in. takich leków, jak cyklofosfamid i doksorubicyna przy zaburzeniu czynności wątroby [8]. Nieprawidłowy wewnątrzkomórkowy metabolizm leków i zaburzona naprawa uszkodzeń DNA łącznie prowadzi do zwiększenia toksyczności [9].

**Ad.2.** Znaczenie chorób współistniejących zależy od rodzaju nowotworu krwi. Obecność nowotworu często skutkuje niedokrwistością. W obecności niedokrwistości stężenie leków w osoczu i toksyczność wzrasta, bo z krwinkami czerwonymi wiąże się większość leków cytostatycznych. Korekcja niedokrwistości może osłabić toksyczność chemioterapii [9].

Z kolei choroby serca, zwłaszcza o charakterze niedokrwinnym (przebyte zawały serca) lub prowadzące do jego niewydolności, mogą ograniczać możliwości leczenia przy pomocy schematów zawierających antracykliny (zwłaszcza NHL). Istniejąca jeszcze przed rozpoczęciem choroby nowotworowej niewydolność nerek stanowić

będzie szczególne zagrożenie dla leczenia szpiczaka mnogiego oraz nowotworów wymagających nefrotoksycznych cytostatyków i antybiotyków oraz leków przeciwzapalnych.

Osteoporoza stanowi istotne obciążenie w chorobach wymagających stosowania przez dłuższy czas sterydów. Wprawdzie istnieją bardzo aktywne leki hamujące postęp osteoporozy ale dotąd nie było randomizowanych badań klinicznych oceniających siłę ich prewencyjnego działania w innych chorobach, niż szpiczak mnogi.

W grupie chorych w bardziej podeszłym wieku (>80 lat) rzadko spotyka się ludzi o pełnej sprawności fizycznej, co wynika zarówno z dawnych urazów (przebyte złamania kości kończyn i kręgosłupa) jak i dysfunkcji układu nerwowego lub narządu ruchu (przebyte udary, choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa, dyskopatie). Stosowanie u tych osób leków o działaniu neuropatycznym może dalej pogłębiać tę dysfunkcję aż do całkowitej inwalidyzacji chorego.

Pewien odsetek osób (ok. 15%) >70 r.ż. z chorobami układu krwiotwórczego lub chłonnego ma obciążający wywiad naczyniowy. Są to zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego lub przebyte epizody zakrzepowe. Kilka leków cytostatycznych jest obciążonych sumującym się działaniem niekorzystnym. Należy do nich nie tylko talidomid, ale również nowe jego pochodne, jak lenalidomid czy należące do innych grup bortezomib oraz dexametazon. Istnieje uzasadniona, przynajmniej teoretyczna obawa, że cała linia nowych leków antyangiogennych nie będzie wolna od niekorzystnego działania wyrażającego się upośledzoną regeneracją śródbłonna naczyń. Badacze tej grupy leków zafascynowani znaczeniem hamowania rozwoju naczyń dla ograniczania postępu choroby nowotworowej zdają się zupełnie zapominać, że naczynia istnieją również poza nowotworem a bez zdrowych naczyń trudno jest być zdrowym.

**Ad.3.** Czynniki psychologiczne odgrywają rolę w każdej chwili życia i wbrew pozorom nie są bez wpływu na funkcjonowanie człowieka chorego na nowotwór w wieku podeszłym. Kliniczne obserwacje wskazują, że można tu wyróżnić dwie nierówne liczebnie grupy. Pierwsza, to stosunkowo nieliczna grupa, w której chory łatwo godzi się z faktem, że jego życie może być znacznie skrócone przez nagłego intruza jakim jest choroba nowotworowa. Należą do nich ludzie ciężko doświadczeni przez dotychczasowe koleje życia, spracowani, ubodzy, bądź tacy, którzy mają wewnętrzną satysfakcję z tego, że swoje życie spędzili uczciwie i pracowicie i czegoś w nim dokonali (stosownie do swych możliwości fizycznych czy intelektualnych).

Do drugiej, zdecydowanie liczniejszej grupy należą chorzy, których życie było twórcze lub połączone z wpływem na innych ludzi. Nawet, jeśli aktualnie (np. po 70 r.ż.) osoby te nie pełnią ważnych funkcji w życiu publicznym, to wspomnienie o przeszłości jest dla nich czymś ważnym. Ci chorzy nie dopuszczają myśli, że mogą umrzeć z powodu „starości”. Spojrzenie wstecz i z drugiej strony w przyszłość uświadamia im, jak niewielka czasowo jest perspektywa ich przyszłości. Dlatego dla nich jest niezmiernie ważny nie tylko każdy rok, ale nawet miesiąc życia. To właśnie spośród nich spory odsetek godzi się na różne formy terapii eksperymentalnej, bo jest to wg tych chorych nowa szansa na „wygranie” choćby kilku miesięcy przeżycia.

**Ad. 4.** Aspekty społeczne. Starszy pacjent z chorobą nowotworową żyje w konkretnej sytuacji społecznej, która nie może być pomijana przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia. Wyznacznikami tej sytuacji mogą być:

- posiadanie mieszkania
- posiadanie rodziny chętnie udzielającej wsparcia
- odległość od szpitala i zapewnienie dojazdów
- posiadanie zabezpieczenia finansowego dla nowej sytuacji (koszty dojazdów, leków stosowanych ambulatoryjnie, koszty badań analitycznych itp.).

Wyżej wymienione uwarunkowania mogą bardzo wpłynąć na realizację programu terapeutycznego i zawsze powinny być uwzględniane przez lekarza. Zlekceważenie tych czynników może niekorzystnie wpłynąć na leczenie, a nieraz nawet być gorsze, niż zaniechanie leczenia w ogóle. W każdym przypadku powinna być przeprowadzona szczegółowa, uczciwa rozmowa, w toku której zostanie ustalone, co rzeczywiście można osiągnąć przy pomocy leczenia o różnych stopniach intensywności i jakie będą konsekwencje dla chorego i obciążenia rodziny.

**Ad.5.** Specyfika poszczególnych postaci nowotworów krwi.

Badania ostatnich lat wykazały, że ludzie starsi znacznie częściej chorują na łagodniejsze podtypy chłoniaków, niż osoby młode. U osób > 70 r.ż. prawie nigdy nie występuje chłoniak Burkitta i limfoblastyczny, a bardzo rzadko – chłoniak anaplastyczny [10, 11]. W odniesieniu do starszych chorych należy wykorzystać taki sam zestaw badań diagnostycznych, ale w prognozowaniu należy wykorzystać raczej wskaźnik IPI, niż klasyfikację Ann Arbor [12], a dla chłoniaków grudkowych – wskaźnik FLIPI [13]. Zwiększone ryzyko zakażeń skłoniło niektóre towarzystwa naukowe do wydania zaleceń prewencyjnego stosowania G-CSF u tych pacjentów, których ryzyko wystąpienia neutropenii przekracza 20%.

Leczenie pierwszoliniowe pacjentów z DLBCL. Można tu wyróżnić dwa podejścia zależne od priorytetu, jaki wyłania się po dokładniejszej ocenie chorego. Jeśli chory nie ma żadnych istotnych obciążeń i przewiduje się (abstrahując od wieku) możliwość uzyskania bardzo dobrego efektu, to należy skorzystać ze zgromadzonego w ostatnich latach doświadczenia klinicznego. Mówi ono, że wbrew wcześniejszym doniesieniom – wyniki leczenia DLBCL u osób po 60 r.ż. nie są gorsze, niż u osób młodych przy podobnej toksyczności [14, 15] nawet, gdy np. CHOP stosuje się częściej niż co 3 tyg. jak w grupie badaczy niemieckich [16]. Wyniki leczenia z zastosowaniem schematu R-CHOP mogą być nawet lepsze, niż samego CHOP, jeśli wykorzystuje się tylko 6 cykli [17]. Słabością zaprezentowanych tu wyników badań jest stosunkowo niewielka liczba osób w wieku bliskim 80 lat lub powyżej.

Próby zastosowania innych schematów niż CHOP, gdy są przeciw-wskazane antracykliny, nie doczekały się solidnych opracowań porównawczych, ale wyniki wydają się być słabsze, a ponadto łączą się z wieloma niedogodnościami (jak w przypadku cisplatyny – konieczność nawodnienia) i zagrożeniami dla krążenia (ryzyko przewodnienia). Autorzy holenderscy donoszą, że wyniki leczenia są wyraźnie gorsze przy wykorzystaniu innego schematu, niż CHOP [18].

W leczeniu innych powolnych postaci chłoniaków można zastosować podobną strategię jak w odniesieniu do DLBCL – należy preferować takie leczenie jak u osób młodych. Wyjątkiem może tu być MCL i PTCL, które nie mają dotychczas ustalonych standardów nawet dla młodych pacjentów. W przypadku MCL najlepszy byłby Rituximab z CHOP albo analogami puryn + CPM + mitoxantron [19], a w przypadku PTCL – CHOP.

Leczenie nawrotów stanowi bardzo trudny problem i obciążone jest niskim współczynnikiem dalszego całkowitego przeżycia (zwykle <30%). Można zatem wykorzystać DHAP, ESHAP oraz schematy zawierające platynę i etopozyd. Jest nieco zaskakujące, że rituximab w tych okolicznościach daje bardzo słabe wyniki [17]. Najlepsza wydaje się paliatywna chemioterapia z zapewnieniem dobrej jakości życia.

U chorych >80 r.ż. nawet, jeśli są bardzo sprawni fizycznie i intelektualnie oraz niezależni od innych można zastosować schemat chemioterapii, który zlikwiduje objaw choroby bez istotnej toksyczności. Standardem może wówczas być niskodawkowy R-CHOP lub schemat złożony z ifosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> + etopozyd 300 mg/m<sup>2</sup> co 2–3 tyg. [20].

Leczenie ziarnicy w wieku podeszłym nie doczekało się zbyt wielu opracowań. Zaobserwowano jednak, że wówczas najczęściej spotyka się typ mieszanokomórkowy, a chorzy z negatywną serologią w kierunku wirusa EB rokują znacznie lepiej niż EBV (+) [21]. O tym, jak dużym obciążeniem jest ziarnica złośliwa, świadczyć może praca Proctora i wsp. która wykazała, że mediana przeżycia wynosiła u nich 33 mies. podczas, gdy w dobranej pod względem wieku, płci i chorób towarzyszących grupie bez ziarnicy – 150 mies. [22]. Tym nie mniej panuje przekonanie, że standardowym postępowaniem powinno być podawanie schematu ABVD i uważne śledzenie ewentualnej toksyczności po jego pierwszym dniu [23].

Jeśli chodzi o leczenie szpiczaka mnogiego w wieku podeszłym, to jeszcze 2 lata wstecz podstawowym schematem terapeutycznym dla osób starszych był melfalan+prednison, ale kilka ostatnich prób klinicznych wykazało, że lepsze są schematy wzbogacone o dodatkowy lek, jak np. talidomid (schemat MTP, CTP), bortezomib (MPV) czy w ostatnim czasie lenalidomid (MPR). Na ogłoszenie wyników badań oczekuje też próba kliniczna z lenalidomidem i dexamatazonem.

Wszystkie wymienione tutaj 4 opcje leczenia zapewniają podobny współczynnik procentowy 2 letniego przeżycia wynoszący ok. 80%. W przypadku schematu MPR jest on nieco wyższy, ale przy najmniej licznej grupie badanych osób – 53 [wg 24]. Toksyczność tych schematów jest porównywalna, aczkolwiek różni się jakościowo. Zakrzepica żylna jest najczęstsza w MPT, a neuropatia w MPV. Z kolei neutropenia jest najrzadziej spotykana w schemacie revlimid+ deksametazon (19%) podczas gdy w innych schematach sięga 50%. Małopłytkowość jest częstym zjawiskiem w schemacie MPV (37%), a znacznie rzadsza w MPT. Częstość występowania zakażeń nie przekracza 10% w żadnym schemacie leczniczym [25, 26, 27].

Aczkolwiek istnieje obecnie skłonność do stosowania raczej schematów wielolekowych zwłaszcza w warunkach klinicznych, to jednak wielu ambulatoryjnych chorych jest leczonych w formie monoterapii lub terapii najwyżej dwulekowych. Z tych

właśnie obserwacji wynika, że melfalan stanowi podstawowy lek, który powinien być wykorzystany w większości schematów u ludzi starszych albo stosowany choćby pojedynczo. Im starszy chory, tym bardziej należy powstrzymać się od pierwszolinowego dodawania deksametazonu do melfalanu [28].

Bardzo ciekawą obserwację stanowi też Berensona i wsp. o wyraźnie większej skuteczności podawania 50 mg prednisonu co drugi dzień w porównaniu do 10 mg codziennie [29]. Koncepcja wysokodawkowej chemioterapii z hematopoetycznym wsparciem dopiero ostatnio zaczęła być brana pod uwagę w grupie starszych pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Złe wyniki mobilizacji komórek macierzystych bądź toksyczność „primingu” skłaniają do przeprowadzania procedury pozyskiwania komórek wcześniej po rozpoznaniu, lub wykorzystywania samego C-CSF u starszych pacjentów [wg 28].

## PIŚMIENNICTWO

1. Allsopp RC, Morin GB, Horney JW. i wsp.: Effect of TERT overexpression on the long-term transplantation capacity of hematopoietic stem cells. *Nature Med.* 2003; **9**: 369-375.
2. Gazit R, Weissman IL, Rossi D.J.: Hematopoietic stem cells and the aging hematopoietic system. *Sem. Hematol.* 2008; **45**: 218-224.
3. Manch P, Botnick LE, Hannon EC. i wsp.: Decline in bone marrow proliferative capacity as a function of age. *Blood*, 1982; **60**: 245-251.
4. Walkley CR, Oben GH, Dworkin S. i wsp.: A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency. *Cell*, 2007; **129**: 1097-1104.
5. Westin Eh, Longo DL.: Lymphoma and myeloma in older patients. *Sem. Oncol.*, 2004; **31**: 198-205.
6. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O. i wsp.: Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol. Ther.*, 1997; **61**: 331-339.
7. Lichtman S.: Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol.*, 2004; **31**: 168-174.
8. Dumas C, Loi C, Cusack B.: Hematic drug metabolism and aging. *Clin. Pharmacokinetics*, 1990; **19**: 361-80.
9. Balducci L, Beghe C.: Cancer in the elderly: biology, prevention and Treatment. W książce pt.: *Clinical Oncology* pod red. M.D.Abeloff. Elsevier 2004; 1317-1328.
10. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: effect of age on the characteristics and clinical behaviour of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann.Oncol.*, 1987; **8**: 973-978.
11. Groves F, Linet M., Travis L. i wsp.: Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtypes in the United States from 1978 through 1995. *J.Natl. Cancer Inst.*, 2000; **92**: 1240-1251.
12. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM*, 1993; **329**: 987-994.
13. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. i wsp.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 2004; **104**: 1258-1265.
14. Meyer R.M., Browman G.P., Samosh M.I. i wsp.: Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin Oncol.*, 1995; **13**: 2386-2393.
15. Sonneweld P., Deriddr M., Vanderlelie H. i wsp.: Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J.Clin. Oncol.*, 1995; **13**: 2530-2539.

16. Pfreundschuh M., Trunpel R., Kloess m. i wsp.: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, 2004; **104**: 634-641.
17. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. i wsp.: Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005; **23**: 4117-4126.
18. Peters F.P.J., Lalisang P.I., Fickers M.M.F. i wsp.: Treatment of elderly patients with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective population-based study. *Ann.Hematol.*, 2001; **80**: 155-159.
19. Lenz G., Greyling M., Hoster E. i wsp.: Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005; **23**: 1984-1992.
20. Italiano A., Jardin F., Peyrade F. i wsp.: Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old. *Hematologica*, 2005; **90**: 1283-1285.
21. Stark GI, Wood KM, Jack F. i wsp.: Hodgkin's disease in the elderly: population-based study. *Brit J Haematol.*, 2003; **119**: 133-137.
22. Proctor SJ, Reuffer JU, Angus B. i wsp.: Hodgkin's disease in the elderly: current status and future directions. *Ann.Oncol.*, 2002; **13**: 133-137.
23. Thieblemont C, Coiffier B: Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol.*, 2007; **25**: 1916-1923.
24. Moreau Ph, Hulin C, Facon T.: Frontline treatment of multiple myeloma in elderly patients. *Blood Rev.*, 2008, **22**: 303-309.
25. Facon T, Mary JY, Hulin C. i wsp.: Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM99-06): a randomized trial. *Lancet*, 2007; **370**: 1209-1218.
26. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N. i wsp.: MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2007; **110**: 31a (abstr. 76).
27. Palumbo A, Falco P, Corradini P. i wsp.: Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for the newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J. Clin. Oncol.*, 2007; **25**: 4459-4465.
28. Cavallo F, Ambrosini MT, Rus C. i wsp.: The treatment of the elderly multiple myeloma patients. *Leuk. Lymph.*, 2007; **48**: 469-480.
29. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM. i wsp.: Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves in multiple myeloma patients. *Blood*, 2002; **99**: 3163-3168.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

**Adres do korespondencji:**

Kazimierz Sułek  
Klinika Hematologii WIM  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
Tel./fax: 022-6106390