POSTĘPY BIOLOGII KOMÓRKI TOM 32 2005 NR 1 (115–124)

NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE WIEKU STARSZEGO

HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN OLDER PATIENTS

A. DMOSZYŃSKA[1], K. GIANNOPOULOS[2]

[1]Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku oraz
[2]Zakład Immunologii Klinicznej AM w Lublinie

Streszczenie: Obserwuje się wzrastającą liczbę chorych z nowotworami hematologicznymi w wieku powyżej 60 lat. Chorzy ci wymagają chemioterapii i/lub radioterapii, ale w porównaniu osobami młodszymi źle tolerują takie leczenie i notuje się także zwiększony odsetek śmierci związany z taką terapią. Zjawisko to nie jest w pełni zrozumiałe, gdyż zmiany w układzie komórek macierzystych nie są duże w porównaniu z osobami młodszymi i co ciekawsze funkcja komórek dendrytycznych jest prawidłowa. Dla tych chorych obiecującą opcją leczniczą wydaje się immunoterapia. W artykule tym dokonano także przeglądu nowotworów hematologicznych charakterystycznych dla wieku starszego.

Słowa kluczowe: nowotwory hematologiczne, starsi chorzy, opcje terapeutyczne.

Summary: In the near future increasing number of elderly patients with haematological malignancies will require chemotherapy and/or radiotherapy. The high dose or even standard chemotherapy usually results in higher, than in younger patients, percentage of life-threatening myelosupression and deaths. This phenomenon in elderly patients is not clear. There are reports suggesting that in elderly patients age-related changes are not so different comparing to younger subjects. In elderly patients anti-tumour response is reduced but function of dendritic cells in these patients is preserved. It seems that cell-based immunotherapy might be a promising therapeutic option for age-advanced cancer patients. In this paper we shortly reviewed some age-specific haematological malignancies.

Key words: haematological malignancies, elderly patients, therapeutic options.

Około 55–60% chorych na nowotwory jest w wieku powyżej 60 roku życia i ten odsetek systematycznie zwiększa się. Wiadomo na przykład, że średni wiek chorych na chłoniaki nieziarnicze waha się między 60–65 rokiem życia, a 30–35% diagnozowanych chłoniaków występuje u ludzi powyżej 70 roku życia. Zachorowalność na chłoniaki ludzi do 45 roku życia utrzymuje się na zbliżonym poziomie w ciągu ostatniego 10-lecia, ale w grupie 45–75 lat w tym samym czasie liczba zachorowań zwiększyła się o 100%, a w grupie powyżej 75 roku życia jeszcze więcej [16]. Przyjmuje się, że w tej grupie chorych co każde 10 lat następuje wzrost zachorowań o prawie 100%.

Podobne dane publikowane są odnośnie ostrej białaczki szpikowej i szpiczaka plazmocytowego. Wzrasta więc grupa chorych w starszym wieku wymagających chemioterapii i/lub radioterapii. Przewiduje się, że liczba ta będzie rosnąć w najbliższej przyszłości. W grupie osób starszych zastosowanie standardowej chemioterapii połączone jest za-zwyczaj ze znacznie nasiloną mielosupresją i co jest z tym związane ze zwiększonym odsetkiem śmierci w czasie tej terapii w porównaniu z grupą osób młodszych [1, 2, 24, 30].

TABELA 1. Wyniki leczenia ostrej białaczki szpikowej w zależności od wieku na podstawie analizy 1400 chorych przedstawionej przez grupę amerykańską ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

Wiek [lata]	Odsetek remisji całkowitych (CR)	Śmierć w okresie indukcji [%]	Oporność na leczenie [%]
< 60	70	10	20
60–70	55	20	25
> 70	35	39	30

Biologiczne mechanizmy odpowiedzialne za gorszą tolerancję chemio- i radioterapii przez osoby starsze nie są dostatecznie zrozumiałe. Nie są także jasno zdefiniowane zmiany, jakie zachodzą w naturalnym przeciwnowotworowym mechanizmie obronnym osób starszych [27, 28] .

Choroby nowotworowe układu krwiotwórczego u osób powyżej 60 roku życia charakteryzują się odmienną biologią. Obserwuje się też wybiórcze występowanie u osób starszych pewnych chorób hematologicznych. Do chorób, których predyspozycja związana jest z wiekiem, zalicza się przewlekłą białaczkę limfocytową B komókową, szpiczaka plazmocytowego i różne typy zespołów mielodysplastycznych.

Co ciekawe komórki dendrytyczne generowane od osób starszych wydają się być w pełni czynnościowo sprawne, a zatem być może należałoby w przyszłości wykorzystać te komórki do immunoterapii resztkowej choroby nowotworowej [26].

Jest ciągle przedmiotem kontrowersji, jakim zmianom podlegają krwiotwórcze komórki macierzyste w ciągu starzenia organizmu [19, 21]. Najczęściej opisywane u ludzi starszych defekty krwiotwórczych komórek macierzystych zestawiono w tabeli 2.

TABELA 2. Zmiany hematologiczne u osób zdrowych w wieku powyżej 60 lat

Komórkowość szpiku	obniżona
Komórki progenitorowe	prawidłowa zawartość
Chromosomy	aneuploidia, utrata Y
Poziom hemoglobiny	nieznacznie obniżony
Liczba czerwonych krwinek	nieznacznie obniżona
Średnia objętość krwinki czerwonej (MCV)	zwiększona
Krwinki białe	obniżona liczba, zaburzona funkcja, dyskretne przesunięcie w prawo w rozmazie krwi obwodowej
Limfocyty CD8 +	obniżona liczba, zaburzona funkcja
OB.	dyskretny wzrost
Poziom ferrytyny	podwyższony u kobiet, obniżony u mężczyzn
Poziom witaminy B12	obniżony

Badania na zwierzętach wykazały, że wraz z wiekiem zmniejszają się zdolności replikacyjne krwiotwórczych komórek macierzystych [19]. Stwierdzono zależność między ekspresją antygenu CD 28 a długością telomerów. Molekuła CD 28 jest cząsteczką sygnalizacyjną zaangażowaną w aktywację telomerazy i skracanie telomerów. Z wiekiem aktywność komórek z ekspresją CD 28^+ zwiększa się. Może to wskazywać, że komórki macierzyste podlegają procesom starzenia i ten stan może odpowiadać za gorsze tolerowanie chemioterapii i radioterapii przez osoby starsze, ale są badania wykazujące, że mimo różnicy w długości telomerów zdolności replikacyjne komórek macierzystych są zachowane [23]. Na ekspresję CD 28 na limfocytach mogą też wpływać komórki nowotworowe powodując zastąpienie CD 28 cząsteczkami CTLA 4 (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen*), co prowadzi do anergii klonów limfocytów T swoistych skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym. Cząsteczki CTLA 4 mają podobną budowę do CD 28, ale ich oddziaływanie z antygenem B 7 nie prowadzi do przekazania sygnału limfocytowi T w celu zniszczenia komórki nowotworowej i w konsekwencji osłabienia naturalnej obrony przeciwnowotworowej.

PARAMETRY KRWI OBWODOWEJ

Stężenie hemoglobiny obniża się po 60 roku życia i ten trend wyraźnie nasila się po 70 roku życia. U 10–20% starszych chorych rozwija się niedokrwistość z niedoboru żelaza. Powodów niedoboru żelaza jest dużo m.in. sposób odżywiania, mikrokrwawienia z przewodu pokarmowego, np. w następstwie szerokiego przyjmowania niesterydowych leków przeciwzapalnych przyjmowanych z powodu nasilających się z wiekiem dolegliwości bólowych narządu ruchu. Rolę odgrywa też występujący w starszym wieku zanik błony śluzowej żołądka. Na drugim miejscu pod względem częstości występowania jest niedokrwistość towarzysząca przewlekłym chorobom zapalnym, a następnie niedokrwistość megaloblastyczna [3, 4]. W tabeli 3 zestawiono najczęściej obserwowane zmiany w parametrach hematologicznych u osób starszych.

TABELA 3. Defekty krwiotwórczych komórek macierzystych w wieku starszym

Defekt zasiedlenia (*homing*)		
Wielopotencjalne komórki macierzyste	Ukierunkowane komórki macierzyste	Komórki podścieliska i komórki wspomagające
Defekty wewnątrzkomórkowe	defekty uwalniania cytokin	zmiany w miejscowej syntezie cytokin
Defekt kontaktu z podścieliskiem	defekt interakcji z komórkami wielopotencjalnymi	
Defekty uwalniania cytokin		

PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA B KOMÓRKOWA (PBL-B)

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszym typem białaczki w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Aż 40% zachorowań stanowią chorzy powyżej 65 roku życia. Średni wiek ujawnienia choroby waha się między 65–70 rokiem życia. 20–30% chorych ma mniej niż 55 lat. Częstość zachorowania w skali roku wynosi 3/100 000 mieszkańców. Ta postać białaczki jest 20–30 razy częstsza w Europie niż w Indiach, Chinach i Japonii. 5–7% chorych wykazuje też pewną predyspozycję rodzinną. 70–87% diagnozowanych obecnie chorych nie ma żadnych objawów i rozpoznanie stawia się przypadkowo w czasie kontrolnej morfologii krwi.

W prawidłowym rozwoju komórek B wyróżniamy dwa etapy: niezależny i zależny od kontaktu z antygenem. Pierwszy ma miejsce w szpiku i w tym okresie dochodzi do rearanżacji genów V, D i J kodujących immunoglobuliny i tworzenia pierwszych przeciwciał. Drugi etap zachodzi w centrach rozrodczych obwodowych narządów limfoidalnych, gdzie aktywowany dziewiczy limfocyt B ulega proliferacji i różnicowaniu w komórkę pamięci [10].

Dojrzałość komórek B odzwierciedla m.in. obecność somatycznych mutacji genów kodujących części zmienne łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin. Do mutacji somatycznych obejmujących głównie regiony zmienne immunoglobulinowych genów dochodzi w centrach rozrodczych grudek chłonnych w obecności antygenu prezentowanego przez folikularne komórki dendrytyczne oraz limfocyty T [10].

Dziewicze limfocyty B cechuje brak mutacji genów kodujących części zmienne łańcuchów immunoglobuliny, obecność na powierzchni komórek IgM i IgD oraz braku antygenu CD 27. We krwi obwodowej 15–30% tych komórek ma na swej powierzchni antygen CD 5. We krwi obwodowej ludzi zdrowych dominują limfocyty B dziewicze, które nie weszły jeszcze do centrów rozrodczych, pozostałe to te, które opuściły centra rozrodcze i mają mutacje genów IgV i obecność antygenu CD 27, należącego do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu. Uważa się, że komórki z ekspresją tego antygenu to komórki pamięci. 0dsetek tych komórek wzrasta wraz z wiekiem [5].

W większości przypadków komórka prekursorowana, z której wywodzi się przewlekła białaczka limfocytowa, determinuje przebieg kliniczny i rokowanie w tej chorobie. Jeszcze do niedawna uważano, że komórki te tworzą jednorodną populację komórek spoczynkowych w fazie Go, które nie miały kontaktu z antygenem i uważano, że PBL-B jest raczej chorobą z akumulacji niż aktywnej proliferacji [17]. Prace ostatniego 10-lecia dowodzą, że PBL-B wywodzi się z limfocytów na różnych poziomach dojrzewania:

1) komórek dziewiczych
2) komórek pamięci immunologicznej [6].

Są autorzy, którzy sądzą, że są to dwie różne populacje [5]. Ale są również doniesienia wskazujące, że wszystkie komórki PBL-B miały kontakt z antygenem [10]. Nasuwa się tylko pytanie, czy komórki z niezmutowanym genem IgV są dziewiczymi limfocytami B czy może odpowiadają komórkom, które miały kontakt z antygenem, ale nie doszło u

nich do mutacji i stały się anergiczne. Istnieje możliwość, że ten nieokreślony antygen ma charakter T niezależny lub ma cechy superantygenu, a jak wiadomo, cząstki te nie doprowadzają do mutacji genów IgV. W przypadku limfocytów T superantygen jest zdolny do pobudzania określonej liczby klonów limfocytów i będzie aktywował wszystkie limfocyty T z receptorem TCR i łańcuchem β. W przypadku limfocytów B superantygeny wiążą się z receptorami immunoglobulinowymi poza klasycznym miejscem wiązania antygenu (np. gronkowcowe białko A). Niejednoznaczna jest też równoczesna obecność na powierzchni białaczkowych limfocytów zarówno markerów dziewiczych, np. IgM i IgD, jak i receptorów będących wyznacznikami kontaktu z antygenem CD 27 i CD 23. Występowanie antygenu CD 23 odróżnia tę postać białaczki od chłoniaka z komórek płaszcza. Heterogenność przebiegu klinicznego wynika z mechanizmów biologicznych leżących u podstaw tej choroby [6].

SZPICZAK PLAZMOCYTOWY

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą występującą najczęściej w wieku powyżej 60 roku życia. Według danych opublikowanych przez amerykańską grupę ECOG zachorowalność na tę chorobę wzrasta z wiekiem. (tab. 4).

TABELA 4. Zachorowalność na szpiczaka w zależności od wieku (na 100 000 mieszkańców USA)

Płeć	Wiek [lata]				
	<35	35–39	40–60	60–80	>80
M	0	0,4	2,7	21	39
K	0	0	0,4	14	30,9

Szpiczak plazmocytowy należy do nowotworów, w których obserwuje się znaczne unaczynienie (*vascularization*) i nasiloną angiogenezę. Dmoszyńska i wsp. [8] wykazali, że osoczowe stężenie cytokin stymulujących angiogenezę, takich jak: VEGF i bFGF, jest znacznie podwyższone u chorych na szpiczaka. Te i inne obserwacje skierowały uwagę na talidomid, którego antyangiogenne właściwości znane były od dość dawna [20, 25].

W tabeli 5 zestawiono dotychczas opisane mechanizmy działania talidomidu w szpiczaku plazmocytowym.

Nową grupą leków, która może mieć potencjalne zastosowanie w terapii szpiczaka plazmocytowego, są inhibitory proteasomu. Proteasom jest wielobiałkowym kompleksem, którego zadaniem jest trawienie białek przeznaczonych do degradacji. Proteasom jest niezbędny dla biologii wielu komórek eliminując białka przeznaczone do destrukcji w miejscu ich ubikwitynizacji. Eliminuje on np. receptory czynników wzrostowych po ich internalizacji [7].

TABELA 5. Mechanizm działania talidomidu

Zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczakowych i komórkach podścieliska szpiku (CD 11a, CD 11b, CD 11c, CD 18)
Immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin wydzielanych przez limfocyty T (Il-1 β, Il-6, Il-2, IFN γ)
Zwiększenie wytwarzania Il-4, Il-5, Il-8
Hamowanie wytwarzania Il-2 i TNF
Synergistyczne działania z cząsteczką CD 28 w przewodzeniu sygnałów komórkowych
Hamowanie angiogenezy (obniża VEGF, bFGF) -
Zwiększenie liczby limfocytów T CD 8+
Zwiększenie ekspresji markerów aktywacji limfocytów T

Inhibitory proteasomu hamują degradację ubikwitynowanych białek, takich jak: cykliny czy cyklino-zależne inhibitory kinaz, regulując w ten sposób cykl komórkowy. Kilka inhibitorów proteasomu sygnowanych skrótami PS341, PS1 i MG132 poddanych jest badaniom klinicznym I i II fazy. Leki tej grupy w sposób pośredni i bezpośredni hamują kluczowy czynnik transkrypcyjny NF-κB, którego aktywacja jest konieczna dla wydłużenia czasu przeżycia komórek szpiczakowych. Inhibitory proteasomu hamują zarówno proliferację, jak i wzma-gają apoptozę komórek szpiczakowych (tab. 6).

TABELA 6. Mechanizm działania inhibitora proteasomu PS 341 (Velcade)

Zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M
Blokowanie aktywności NFκB
Zmniejszenie wytwarzania TNF
Zwiększenie aktywności JNK
Zwiększenie ekspresji MDM2
Zwiększenie ekspresji TP 53
Zmniejszenie antyapoptycznego działania Il-6

Kolejny lek z grupy immunomodu-latorów biologicznych to trójtlenek arsenu. Trójtlenek arsenu od wieków znany jako trucizna był stosowany w tradycyjnej me-dycynie chińskiej jako skuteczny lek w bardzo wielu chorobach m.in. w łuszczycy, kile, reumatoidalnym zapaleniu stawów. W Europie stosowano go w postaci roztworu Fowlera także w leczeniu kiły i tryposomiazy. W latach siedemdziesiatych XX wieku w Chinach lek zastosowano w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej z bardzo dobrym efektem, jednak z uwagi na jego kokarcynogenne właściwości przyglądano się tej terapii z dużą rezerwą. Dalsze obserwacje potwierdziły skuteczność As_2O_3 w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Aktywność As_2O_3 wykazano zarówno w liniach komórkowych szpiczaka, jak i u chorych z oporną postacią szpiczaka plazmocytowego. Mechanizm jego działania, podobnie jak innych leków immunomodulacyjnych, jest

TABELA 7. Mechanizm działania trójtlenku arsenu (ATO, Trisenox)

Hamowanie angiogenezy
Indukcja apoptozy
Zahamowanie aktywacji NκB
Zahamowanie przewodzenia sygnałów przez szlak JAK-STAT
Zaburzenia czynności ICAM i VCAM 1

wielokierunkowy. Lek ten zarówno hamuje angiogenezę, jak również indukuje apoptozę w komórkach szpiczakowych. Wykazano także, że dodatek kwasu askorbinowego wzmaga efektywność As_2O_3 [9].W tabeli 7 zestawiono opisane dotychczas mechanizmy działania trójtlenku arsenu.

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE – MDS

Etiologia zespołów MDS (*myelodysplastic syndromes*) jest nieznana, ale czynniki, które uszkadzają kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA), takie jak: leki cytostatyczne, napromienianie radiologiczne, kontakt z benzenem i wiele innych, stanowią czynniki ryzyka rozwoju MDS. Dane statystyczne potwierdzają korelację między wiekiem pacjentów a występowaniem MDS. Częstość zachorowania ludzi po 70 roku życia wynosi 20 na 100 tysięcy osób [27]. Uważa się, że w wieku starszym mechanizmy naprawcze DNA są osłabione i to sprzyja występowaniu MDS.

MDS stanowią heterogenną grupę klonalnych chorób komórki macierzystej o różnym rokowaniu, charakteryzujących się dyshematopoezą oraz jedno-, dwu- lub trójku-kładową cytopenią. Najczęstsze objawy kliniczne MDS przedstawiono w tabeli 8.

TABELA 8.Objawy kliniczne najczęściej występujące u chorych na MDS

Krew	niedokrwistość neutropenia małopłytkowość pancytopenia
Szpik	zwiększona komórkowość nieprawidłowości morfologiczne obrączkowe sideroblasty zwiększony odsetek blastów
Zmiany kariotypu	del 11 q del 5q monosomia 5 i 7 trisomia 8

Zaburzenia mielodysplastyczne są rzadkie przed 50 rokiem życia. W starszym wieku zmniejsza się komórkowość szpiku ze 100 prawie do 50% w czasie pierwszych 30 latach życia z utrzymującym się *plateau* do mniej więcej 65 roku życia, od którego to roku komórkowość obniża się sukcesywnie do około 30%. Miejsce czynnej tkanki hematopoetycznej zajmuje tkanka tłuszczowa. Jeśli chodzi o zaburzenia chromosomowe, to 12–35% mężczyzn po 60 roku życia wykazuje utratę chromosomu Y. 75% mężczyzn po 80 roku życia wykazuje kariotyp 45 X. Średnie stężenie Hg u tych osób również obniża się ze średniej w młodym wieku równej 13,8 do 11, 7 g/dl [3]. Zmiany cytogenetyczne w MDS mają znaczenie rokownicze (tab. 9).

TABELA 9. Znaczenie rokownicze zmian cytogenetycznych w MDS

1. Rokowanie korzystne kariotyp prawidłowy, 5q-, 20q-, -Y
2. Rokowanie pośrednie trisomia 8, pojedyncze aberracje inne niż w pkt.1 i 3, dwie aberracje
3. Rokowanie niekorzystne złożone aberracje (>3), aberracje chromosomu 7

OSTRE BIAŁACZKI

W przypadku ostrych białaczek wyniki leczenia osób starszych są gorsze niż ludzi młodych [22, 29]. Zaobserwowano także, że ostre białaczki limfoblastyczne osób starszych rokują gorzej niż ostre białaczki mieloblastyczne [18]. Aż 90% chorych umiera w ciągu 2 lat od rozpoznania, a remisja po leczeniu indukcyjnym wywołującym remisję jest mniejsza niż 70% ze średnią przeżycia 7 miesięcy [24]. Ciekawe są badania psychologiczne. Aż 50% starszych chorych na białaczkę wierzy w wyleczenie, podczas gdy lekarze oceniają tę szansę zaledwie na 10% [18].

Ferrara i wsp. [11] poddali ocenie grupę 70 chorych w wieku powyżej 75 roku życia, u których rozpoznano ostrą białaczkę szpikową. Remisję hematologiczną uzyskano u 32% chorych. Autorzy konkludują, że wysokodawkowa chemioterapia nie jest zalecana w tej grupie chorych, ale nieliczni chorzy odnoszą korzyść z tego postępowania. Powstaje pytanie, jak określić grupę chorych w starszym wieku, która odniesie korzyść z intensywnej chemioterapii?

Dla tych chorych wydają się być obiecujące takie opcje leczenia, jak: przeciwciała monoklonalne, inhibitory angiogenezy, niemieloablacyjne transplantacje krwiotwórczych komórek macierzystych i immunoterapia z użyciem komórek dendrytycznych [13, 14].

Można spodziewać się, że w przyszłości leczenie chorób nowotworowych układu krwiotwórczego ludzi starszych będzie w dużej mierze opierać się na immunoterapii. Ale ta terapia może być skuteczna tylko w przypadku małej masy nowotworu i stąd nadzieje, które początkowo wiązano z tą terapią nie spełniły się. Wstępnym okresem poprzedzającym immunoterapię powinno być zmniejszenie masy nowotworu np. chirurgicznie lub w wyniku chemioterapii lub też terapii przeciwciałami monoklonalnymi. Przeciwciała takie wykorzystywane kliniczne są zwykle cząsteczkami hybrydowymi, gdzie część wiążąca antygen pochodzi z mysich immunoglobulin, a część stała jest ludzką immunoglobuliną. Immunoterapia ma na celu zwiększenie klonów limfocytów T cytotoksycznych skierowanych przeciw komórkom nowotworowym. Najprostszym sposobem jest szczepienie chorego jego własnymi komórkami nowotworowymi po indukcji w tych komórkach apoptozy i/lub nekrozy [15].

W pilotowych badaniach przeprowadzonych w naszej Klinice zastosowaliśmy szczepionkę przeciwbiałaczkową u 11 chorych we wczesnej fazie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej.

Szczepionka została przygotowana z komórek dendrytycznych stymu-lowanych lizatami komórek białaczkowych i podawano ją śródskórnie w odstępach 3-tygodniowych. Tolerancja leczenia była dobra i poza miejscowym zaczerwienieniem skóry nie wystąpiły inne objawy niepożądane. W trakcie leczenie obserwowano obniżenie odsetka komórek białaczkowych o fenotypie CD 19^+/CD 5^+ oraz zwiększenie odsetka komórek CD 8^+ i NK. Wyniki te zachęcają do dalszych badań w tym kierunku. Można mieć nadzieję, że te i inne próby podejmowane w celu poprawienia wyników leczenia pacjentów na nowotwory hematologiczne w starszym wieku przyczynią się do przedłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia tej grupy chorych.

LITERATURA

[1] BALDUCCI L, HARDY CL, LYMAN GH. Hematopoietic growth factors in the older cancer patient. *Curr Opin Hematol* 2001; **8**: 170–187.

[2] BALDUCCI L, LYMAN GH. Patients aged > 70 are at high risk forneutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3558–3585.

[3] BAVALDI-JUNKINS CA, BECK AC, ROTHSTEIN G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; **14**: 45–61.

[4] BEGHÉ C, WILSON A, ERSHLER WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systemic review of literature. *Amer J Med* 2004; **116**: 35–105.

[5] CALIGARIS-CAPPIO F, HAMBLIN TJ. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 399–408.

[6] DIGHIERO G. Unsolved issues CLL biology and management. *Leukemia* 2003; **17**: 2385–2391.

[7] DMOSZYŃSKA A. Immunomodulatory biologiczne w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. *Pol. Arch. Med. Wewn* 2002; **108**: 1091–1096.

[8] DMOSZYŃSKA A, BOJARSKA-JUNAK A, DOMAŃSKI D, ROLIŃSKI J, HUS M, SOROKA-WOJTASZKO M. Production of Proangiogenic cytokines During Thalidomide Treatment of Multiple Myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 2002; **43**,2: 401–406.

[9] DMOSZYŃSKA A, GÓRSKA M. Trójtlenek arsenu, stary lek, nowe oblicze. *Acta Haemat Pol* 2004; **35**, 1: 5–14.

[10] HAMBLIN TJ, OSCIER DG. Chronic lymphocytic leukemia: the nature of the leukemic Wells. *Blood Rev* 1997; **11**: 119–128.

[11] FERRARA F, ANNUNIZIATA M, COPIA C, MARGIN S, MELE G, MIRTO S. Therapeutic options and treatment results for patients over 75 years of age with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998; **83**:126–131.

[12] HOOD LE. Chemotherapy in the elderly: supportive measures for chemotherapy – induced myclotoxicity. *Clin J Oncol Nursing* 2003; **7**: 185–190.

[13] HUS I, ROLIŃSKI J, TABARKIEWICZ J, WOJAS K, DMOSZYŃSKA A, WĄSIK-SZCZEPANEK E. Immunotherapy of patients with B-CLL in early stage with allogeneic dendritic cells pulsed with tumor lysates – preliminary report. *Leuk Lymph* 2003; suppl. 2, 44, 63. X International Workshop on CLL.

[14] KAMINSKI ER, GODDARD RU, PRENTICE AG. Dendritic cells and their potential therapeutic role in haematological malignancy. *Leuk Lymph* 2003; **44**:1657–1666.

[15] KAWIAK J, HUS I, ROLIŃSKI J, HOSER G, DMOSZYŃSKA A. Mechanizmy immunologiczne w nowotworach i próby wykorzystania ich w immunoterapii. *Post Biol Kom* 2004; **31**, 22: 67–77.

[16] KOUROUKIS CT, BROWMAN GP, ESMAIL R, MEYER RM. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced stage, aggressive histology non-Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 144–152.

[17] LAGNEAUX L, DELFORGE A, BRON D, DE BRUYN C, STRYCKMANS P. Chronic lymphocytic leukemia B cells but not normal B cells are rescued from apoptosis by contact not normal bone marrow stromal cells. *Blood* 1998; **91**: 2387–2396.

[18] LANCET JE, WILLMAN CL, BENNETT JM. Acute leukemia and aging. Clinical interactions. *Hematol/Oncol Clinics of North America* 2000; **14**: 251–267.

[19] LIPSCHITZ CA, UDUPA KB, MILTON KY. Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood* 1984; **63**: 502–509.

[20] MARRIOTT JB, MULLER D, DALGLEISH AG. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Immunology Today* 1999; **20**: 53–55.

[21] NEWLAND AC, EVANS TGJR. ABC of clinical haematology – haematological disorders at the extremes of life. *Br Med J* 1997; **314**: 1262–1273.

[22] OZER H. Patients aged > 70 are high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;**19**: 1584–1585.

[23] PINTO A, DE FILIPPI R, FRIGERI F, CORAZZELLI G, NORMANO N. Aging and the hemopoietic system. *Oncol Hemat* 2003; **48**: 53–512.

[24] PINTO A, ZAGONEL V, FERRARA F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; **39**: 275–287.

[25] RAJE N, ANDERSON K. Thalidomide – a revival story. *New Eng J Med* 1999; **341**: 1606–1608.
[26] REZVANY MR, JEDDI-THERANI M, BIBERFELD P SOEDERLUNG J, MELLSTED H, ŐSTERBORG A. Dendritic cells in patients with non-progressive B-chronic lymphocytic leukaemia have a normal capability but abnormal cytokine pattern. *Br J Haematol* 2001; **115**: 263–271.
[27] ROTHSTEIN G. Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 922–526.
[29] YANCIK R, RIES LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hemat/Oncol Clinics of North America* 2000; **14**: 17–23.
[30] ZAGONEL V, MONFARDINI S, TIRELLI U, CARBONE A, PINTO A. Management of hematologic malignancies in the elderly: 15-year experience at the Aviano Cancer Center, Italy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; **39**: 289–305.
[31] ZINZANI PL. Complications of cytotoxic chemotherapy in older patients; focus on myelotoxicity in lymphomas. *Oncol Hemat* 2003; **48**: 527–531.