

Co nas w kościach strzyka... czyli choroby szpiku a innowacyjne leki

***Dorota Dziuban¹, Paweł Kowalczyk², Maciej Filocha²**

¹ Zakład Biologii Molekularnej, Instytut Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Piotr Zielenkiewicz

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Barbara Tudek

² Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego

Dyrektor Centrum: prof. dr hab. Marek Niezgodka

BONE MARROW DISEASES AND NEW INNOVATIVE DRUGS

Summary

Bone marrow and it contains stem cells needed to produce health and life of blood cells: red blood cells (erythrocytes), white blood cells (leukocytes) and platelets. The latter are mainly responsible for coagulation processes in the human body. Illness or chemical poisoning of the body may inhibit the activity of bone marrow, and impair the production of blood cells. In this case, the blood begins to circulate more and more abnormal cells and the number of healthy begins to steadily decrease. This can cause the development of certain diseases imperceptibly blood and hematopoietic system, which can even lead to death. Also, cancer treatments such as chemo and radiation therapy can cause impaired bone marrow function. The only salvation for the patient's bone marrow transplant is either (as in the case of acute leukemia) or the use of new innovative drugs spot. Research on many innovative drugs have demonstrated efficacy in patients in response. Drugs such as: azacitidina (Vidaza), decitabine (Decogen) and lenalidomide (Revlimid). Azacitidina (Vidaza) and decitabine (Decogen) are in the final phase of clinical trials and have already pre-registered in the United States of America.

Key words: bone marrow, leukemia, bone marrow transplantation, innovative medicines

WSTĘP

Szpick kostny – budowa i funkcje

Szpick kostny (łac. *medulla ossium*) jest głównym narządem krwiotwórczym człowieka. Jest on jedną tkanką krwiotwórczą u dorosłego człowieka. Dochodzi w nim do produkcji oraz dojrzewania komórek krwi. Jego postać aktywna, zwana czerwonym szpikiem kostnym, produkuje elementy morfotyczne krwi, takie jak erytrocyty, leukocyty (głównie granulocyty), trombocyty. Występuje również nieaktywna postać szpiku zwana szpikiem żółtym. Szpick czerwony został tak nazwany z powodu dużej ilości krwinek czerwonych oraz ich prekursorów, szpick żółty zaś z dużej ilości komórek tłuszczowych. W stanach dużego zapotrzebowania na krew szpick żółty może przekształcać się w szpick czerwony.

Szpick kostny jest miękką i silnie ukrwioną galaretowato-gąbczastą substancją wypełniającą jamy szpickowe kości długich (ryc. 1). Może również występować w małych jamkach, zwanych przestrzeniami międzybełeczkowymi (ryc. 2), w obrębie istoty gąbczastej kości. Masa całego szpiku u osoby dorosłej wynosi około 2,5 kg (1, 2).

Poza szpikiem kostnym narządami współodpowiedzialnymi za prawidłowe namnażanie się i dojrzewanie

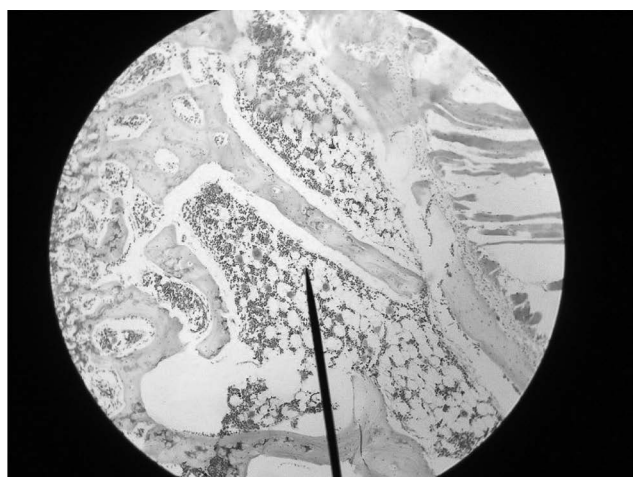
krwinek, zwłaszcza limfocytów są również narządy limfatyczne: węzły chłonne, grasica oraz śledziona. Rozróżniamy czerwony i żółty szpick kostny (tab. 1).

GDY SZPIK DZIAŁA PRAWIDŁOWO...

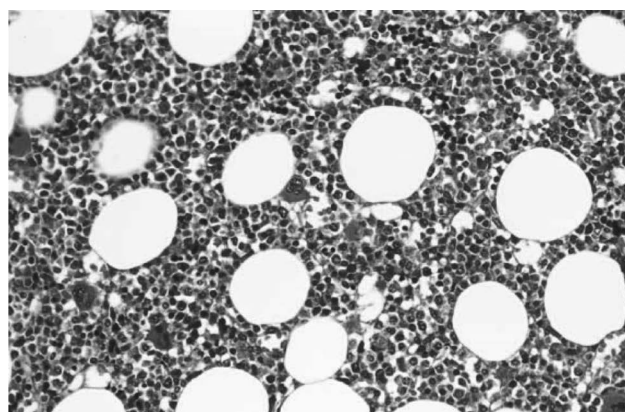
Codzienna aktywność człowieka naraża go na różnego rodzaju urazy oraz okaleczenia. Dlatego też organizm musi stale być przygotowany na możliwość wzmożonej aktywności produkcji m.in. krwi. Żeby przetrwać uraz szpick kostny musi działać prawidłowo.

Komórka krwi, jak każda inna komórka musi pochodzić od komórki występującej wcześniej. Najczęściej są to komórki macierzyste. Ich obecność jest niezwykle ważna, chociaż stanowią nikły procent wszystkich komórek występujących w całym szpiku kostnym. Poza tym, jak wcześniej wspomniano w czasie wzmożonego zapotrzebowania na krew (uraz, krwotok) szpick kostny żółty przekształca się w czerwony, co zwiększa ilość komórek produkowanych w tym samym czasie.

U noworodków cały szpick kostny jest czerwony i znajduje się we wszystkich kościach. Wraz z rozwojem organizmu szpick czerwony w większości kości zostaje zastępowany przez żółty, aby docelowo szpick czerwony znajdował się tylko w kościach płaskich (mostek, miednica, obojczyk itp.).



Ryc. 1. Przekrój przez tkankę szpiku kostnego.



Ryc. 2. Przekrój przez tkankę szpiku kostnego (w powiększeniu).

Tabela 1. Charakterystyka szpiku kostnego człowieka.

Rodzaj szpiku	Budowa	Występowanie	Funkcje
czerwony	(łac. <i>medulla ossium rubra</i>) tkanka siateczkowata pochodzenia mezenchymalnego (rodzaj tkanki łącznej) oraz naczynia włosowate o specjalnej budowie – o cienkich ściankach i zatokowych poszerzeniach; elementy siateczki układają się na kształt sieci, w której oczkach zawieszają się komórki występujące w szpiku	w życiu płodowym i w okresie dojrzewania we wszystkich kościach; u dorosłego gł. w kościach miednicy, kręgach, obojczykach, żebrach, mostku	u dziecka – wypełnia wszystkie kości, odpowiada to wysokiemu zapotrzebowaniu szybko rosnących niemowląt na energię i tlen transportowany w organizmie przez czerwone krwinki
żółty	składa się głównie z komórek tłuszczowych (stąd barwa), którego zawartość wraz z wiekiem każdego osobnika wzrasta	szpik kostny żółty (łac. <i>medulla ossium flava</i>) – znajduje się w kościach, w jamie szpikowej, ale nie w nasadach kości długich. Z wiekiem u dorosłych zwiększa się ilość żółtego szpiku kostnego	rodzaj szpiku hematologicznie nieczynnego; nie zachodzą w nim procesy krwiotworzenia; może ulec przemianie w szpik czerwony w sytuacji przedłużającego się zapotrzebowania na nowe krwinki, np. w przypadku anemii

GDY SZPIK KOSTNY CHORUJE...

Niestety nie zawsze szpik działa jak należy. Niewłaściwie dobrane leki, środki chemiczne, przebyte choroby czy promieniowanie nie pozostają bez znaczenia w kontakcie z szybko rozwijającymi się komórkami. Szpik kostny, jako intensywnie pracujący narząd jest szczególnie narażony na uszkodzenia. A w związku z tym, co następuje kaskadowo odbija się to na zdrowiu całego organizmu, co może prowadzić do różnych zaburzeń w prawidłowo działającym szpiku.

Pierwszymi objawami zaburzenia pracy szpiku kostnego są:

a) Anemia i zaburzenia krzepnięcia krwi

Anemia, czyli niedokrwistość, objawia się znacznym obniżeniem stężenia hemoglobiny bądź ilości erytrocytów we krwi. Stężenie hemoglobiny wskazujące na anemię wynosi u mężczyzn poniżej 13,5 g/dl, a u kobiet mniej niż 12,0 g/dl. Anemia może być spowodowana niedoborem komórek produkujących krwinki czerwone (erytoblastów) w szpiku kostnym lub hemoglobiny we

krwi. Anemię wywołać może m.in. zaburzenie tworzenia się krwinek lub wzmocnienie procesu ich rozpadania się, tj. niedokrwistość hemolityczna (3, 4).

b) Zaburzenia układu hemostatycznego krwi

Występują one pod postacią powikłań zakrzepowozatorowych, krwotocznych, a także zespołu rozsialego krzepnięcia wewnątrznacyniowego. Znane są jako skazy krwotoczne objawiające się m.in. przedłużającymi się okresami regeneracji tkanek i naczyń krwionośnych po urazach, tworzeniem się krwiaków i sińców oraz zwiększoną skłonnością do krwawień. Mogą być wywoływane zarówno czynnikami genetycznymi jak również przez szereg czynników związanych bezpośrednio i pośrednio z obecnością nowotworu. Mogą być też następstwem leczenia onkologicznego.

Kolejnymi chorobami związanymi z zaburzeniem pracy szpiku kostnego są choroby nowotworowe. Należą do nich m.in. **szpiczak** oraz **białaczka** (3, 4).

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową szpiku kostnego mogącą występować w postaci nacieków w kilku

różnych kościach jednocześnie. Chorobę inicjują zmiany nowotworowe o charakterze rozsiały w specyficznej linii limfocytów B zwanych komórkami plazmatycznymi, które są prawidłowymi komórkami szpiku kostnego (około 5%). Stanowią one wyspecjalizowaną postać limfocytów B i produkują przeciwciała zwalczające antygeny. Szpiczak mnogi jest najczęstszą chorobą nowotworową komórek plazmatycznych. Warto wiedzieć, że choroba występuje głównie w starszym wieku, bardzo rzadko poniżej 30. roku życia, a zasadniczo nie występuje u dzieci. Spotyka się go stosunkowo rzadko (1% nowotworów złośliwych), ale jest groźny (2% zgonów z powodu wszystkich zachorowań na raka). Aż 70% chorych na szpiczaka umiera w ciągu 5 lat od zachorowania, chociaż w ostatnich 10 latach dzięki zastosowaniu nowych leków (thalidomide, lenalidomide, bortezomib) długość życia znacznie się wydłużyła. Przyczyna występowania choroby nie jest znana. Mogą mu sprzyjać różne czynniki: osłabiony system odpornościowy, skłonności genetyczne, wirusy, narażenie na niektóre środki chemiczne i promieniowanie (3, 4).

Szpiczaka mnogiego początkowo trudno wykryć. Jego objawy w pierwszym stadium są niecharakterystyczne: zmęczenie, ból kości, infekcje itd. Dlatego rozpoznanie choroby często następuje w zaawansowanym stanie. Zaawansowanej chorobie towarzyszy niszczenie struktury beleczkowej kości. Wynika to z nadmiernej aktywności specjalnych komórek szpiku (kościogubnych). Proces intensywnego niszczenia kości uwalnia przy tym do krwi dużą ilość wapnia, co może niekiedy prowadzić do uszkodzenia nerek i innych objawów groźnych dla życia. Szpiczak mnogi jest wciąż nieuleczalnym nowotworem hematologicznym. Pomimo tego istnieje obecnie wiele sposobów efektywnej terapii tego nowotworu, a proponowane leczenie może być bardzo różnorodne. Problemem bodajże najważniejszym dla chorego jest postawienie właściwej diagnozy w możliwie wczesnym stadium choroby, co często nie jest łatwe (3, 4).

CHOROBY SZPIKU KOSTNEGO I KRwinek BIAŁYCH – BIAŁACZKI ORAZ CHOROBY WĘZŁÓW CHŁONNYCH I ŚLEDZIONY

Łacińskie określenie białaczki – leukemia, oznacza dosłownie „białą krew”, co dobrze oddaje istotę tej choroby. Ze względu na zwiększoną liczbę białych krwinek, krew chorych na białaczkę przybiera bardzo jasny odcień. Mikroskopowy obraz krwi białaczkowej jest bardzo zmieniony. Zaliczana jest do grona chorób nowotworowych, a objawia się wzrostem liczby białych krwinek jednego typu leukocytów we krwi, szpiku kostnym lub układach wewnętrznych, np. śledzionie. Są to jednak komórki niedojrzałe, niegotowe do pełnienia jakichkolwiek funkcji w organizmie, a jest ich tak dużo, że zajmują całą przestrzeń szpiku kostnego, a nieraz naciekają inne narządy poza nim. Jest to bardzo poważna choroba, mogąca prowadzić do śmierci. Pomimo wielu badań do tej pory nie udało się ustalić jednoznacznej przyczyny zachorowań na białaczkę. Mogą mieć na nie wpływ takie czynniki, jak promieniowanie, niektóre substancje chemiczne i wirusy. Nie bez znaczenia pozostają też wrodzone predyspozycje genetyczne. Najczęściej kilka tych czynników występuje jednocześnie, co prowadzi do

ułatwienia procesu zachodzenia zmian w leukocytach lub osłabienia układu odpornościowego organizmu. Istnieje kilka rodzajów choroby, w zależności od miejsca zaatakowanego zmianami (3, 4).

Białaczka szpikowa charakteryzuje się zaburzeniem namnażania i dojrzewania krwinek. Ich niedojrzałe formy gromadzą się w szpiku kostnym, dochodzi też do ich naciekania do innych narządów i tkanek. W ostrej białaczce limfoblastycznej następuje rozrost i naciekanie tkanki limfatycznej, połączone zwykle z powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. Łagodniejszy przebieg mają przewlekłe typy choroby, np. **białaczka przewlekła limfatyczna (CLL)**, która przy dobrym leczeniu daje szansę nawet na kilkanaście lat życia. W jej przebiegu następuje rozrost limfocytów (komórek układu odpornościowego) oraz limfoblastów (niedojrzałych komórek, prekursorów limfocytów). Jeszcze lepiej rokowania wyglądają w stosunku do chorych na **przewlekłą białaczkę szpikową** – dzięki nowoczesnym metodom leczenia i możliwości przeszczepienia szpiku pacjenci mogą mieć nadzieję na powrót do zdrowia. Jej typowe objawy to:

– **ostra białaczka szpikowa**: złe samopoczucie, nieustanne osłabienie organizmu, stałe zmęczenie, przyspieszone bicie serca, szybszy oddech, szum w uszach, zawroty głowy, krwotoki z nosa. Zaś u osób starszych, cierpiących na choroby wieńcowe pojawiają się bóle w klatce piersiowej. Nagły atak sprawia, że pacjent szybko trafia do szpitala na chemoterapię.

– **przewlekła białaczka szpikowa** nie daje żadnych objawów, jednak często występują rozmaite infekcje, zmniejsza się apetyt i spada waga ciała, gdyż powiększona śledziona odbiera uczucie sytości żołądka (3, 4).

LECZENIE BIAŁACZKI

Leczenie białaczki jest bardzo złożone i uzależnione od rodzaju choroby, jej zaawansowania oraz stanu pacjenta. Podczas terapii chory pozostaje w szpitalu, jest to okres zwykle minimum kilku tygodni, czasami nawet kilka miesięcy, w zależności od postępów. W tym czasie stosowana jest najczęściej chemioterapia, u pacjentów z zaatakowanym szpikiem kostnym dokonuje się przeszczepów. Istnieją dwa główne typy: przeszczep szpiku od innej osoby i przeszczep własnego szpiku. Im bardziej darowany **szpik kostny** jest podobny, tym większe są jego szanse przyjęcia (5, 6).

Zanim jednak dojdzie do tego, pacjenci są odpowiednio przygotowywani do tych poważnych zabiegów, ich organizm musi być w dobrej kondycji i pod fachową opieką. Kiedy uda się już opanować chorobę i nastąpi remisja (okres schorzenia, w którym nie występują objawy chorobowe), należy dążyć do jej podtrzymania. Całkowite wyleczenie z choroby trwa nawet kilka lat poprzez naświetlanie oraz środki farmakologiczne, w tym nowe innowacyjne leki celowane i cytostatyczne (5, 6).

CHOROBY NOWOTWOROWE I INFEKCYJNE KOŚCI

Choroby te mogą mieć negatywny wpływ na funkcje krwiotwórcze szpiku kostnego. Ich przyczyną są przede wszystkim drobnoustroje, które mogą dostawać się do kości z krwią, z limfą bądź przez rany pourazowe i operacyjne. Do powstania zapalenia kości przyczynia się także

zmniejszona odporność ustroju i miejscowe zaburzenia w ukrwieniu i odżywianiu kości. Ze względu na budowę kości jej zapaleniom z reguły towarzyszy zapalenie szpiku, co określa się terminem *osteomyelitis*. Przykładowo – ostre zapalenie kości jest pierwotnie wynikiem zapalenia szpiku. Najczęściej występuje między 2. a 10. rokiem życia, jest trzykrotnie częstsze u chłopców niż u dziewcząt, co wynika z większej urazowości u chłopców. Inna choroba – promienica kości (łac. *actinomycosis ossis*) przebiega jako tzw. ropne zapalenie szpiku. Obejmuje ono żuchwę, rzadziej mostek, żebra i trzony kręgów – istotne obszary krwiotwórcze u dorosłych. Zapalenie kości i szpiku miewa przebieg ostry, podostry i przewlekły (7-9).

W kościach nowotwory samoistnie powstają dość rzadko. Natomiast często stają się ofiarą przerzutów nowotworowych z innych narządów. Niewielkie przerzuty kostne najczęściej spotykamy w raku piersi, prostaty, tarczycy, płuc, żołądka i nerki. Z reguły są umiejscowione w kręgach piersiowych i lędźwiowych kręgosłupa; ponadto w miednicy, żebrach, kości udowej i ramieniowej, czyli w większości istotnych obszarów krwiotwórczych u osób dorosłych. Objawem procesu nowotworowego jest głównie uciążliwy ból. Czasem dochodzi do złamań patologicznych powstających bez ewidentnego urazu. Leczenie polega głównie na hormonoterapii, niekiedy radioterapii paliatywnej oraz na pełnej pałecce terapeutycznej (chemioterapii, radioterapii) narządów generujących przerzuty.

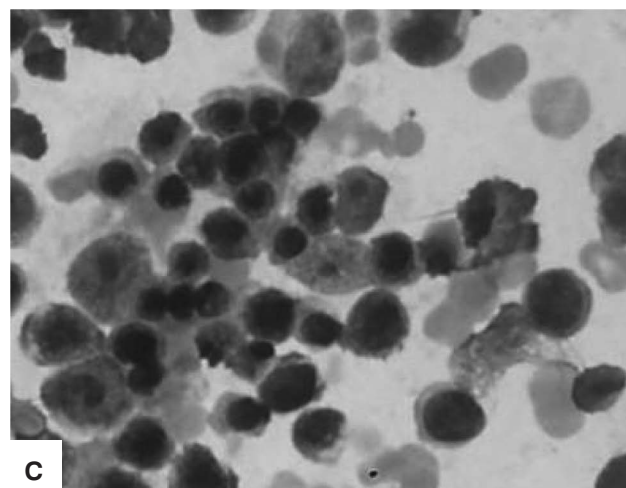
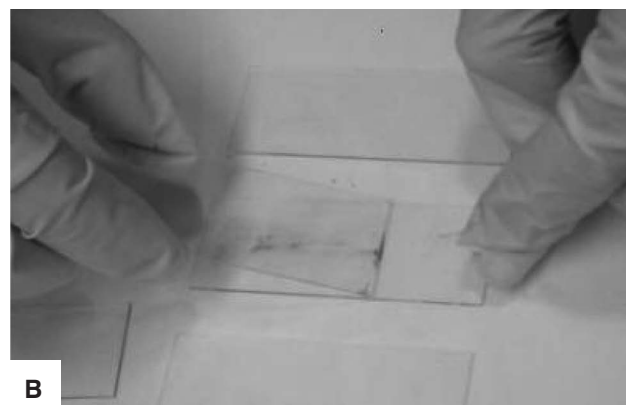
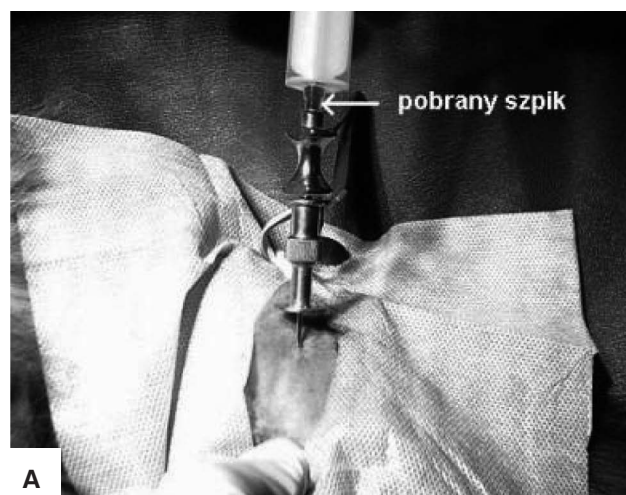
Pierwotne nowotwory kości to głównie kostniaki, chrzęstniaki, naczyniaki jamiste i torbiele. Najczęściej mają charakter łagodny, jednak wszystkie wymagają leczenia, gdyż mogą ulec zezłośliwieniu. Leczenie polega bądź na chirurgicznym usunięciu zmiany chorobowej, bądź na jej naświetlaniu promieniowaniem rentgenowskim (7-9).

LECZENIE ONKOLOGICZNE MOŻE USZKODZIĆ SZPIK KOSTNY

W leczeniu nowotworów kości stosuje się przede wszystkim radioterapię, głównie ze względu na przeciwbólowe działanie naświetlań. Czynnikiem niszczącym komórki nowotworowe jest tu promieniowanie jonizujące – promienie Roentgena bądź gamma, którego źródłem są rad, kobalt i inne pierwiastki promieniotwórcze. Radioterapia jest metodą radykalną, niszczy całkowicie guz oraz jego przerzuty w sąsiedztwie. Niestety radioterapia, jak i chemioterapia mogą być przyczyną aplazji szpiku kostnego, to znaczy zahamowania produkcji krwinek czerwonych, białych i płytek krwi. Stan taki jest bardzo niebezpieczny dla chorego, który oprócz tego, że ma anemię, staje się też bezbronny wobec infekcji. Większość skutków ubocznych ustępuje po zakończeniu leczenia, a prawidłowe komórki szybko się odradzają. Obecnie stosuje się coraz mniej obciążające metody radioterapii. Czas potrzebny na regenerację organizmu i odzyskanie sił zależy od ogólnego stanu zdrowia i rodzaju stosowanej terapii u danej osoby. Tak więc każdy pacjent w inny sposób będzie przechodził leczenie.

W przypadku wrodzonych wad szpiku lub też gdy zostanie on trwale uszkodzony przez czynniki zewnętrzne (promieniowanie jonizujące, chemioterapię, toksyny środowiskowe, niektóre wirusy), jedynym ratunkiem jest

przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od zdrowego dawcy, tzw. regeneracja szpiku poprzez jego przeszczep – aspiracja szpiku kostnego (ryc. 3A, B, C), (7-10).



Ryc. 3A, B, C. Aspiracja szpiku kostnego: A) Przygotowanie pola operacyjnego polega na wygoleniu, odtuszczeniu i dezynfekcji skóry, a następnie znieczuleniu w miejscu wkłucia. Wprowadzenie do kości specjalnej igły z mandrynem ruchem postępowo-obrotowym. B) Przeniesienie materiału na szkiełka mikroskopowe, zrobienie rozmazów. C) Barwienie preparatów i wstępna ocena mikroskopowa.

NOWE INNOWACYJNE LEKI

W leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego cały czas dokonuje się postęp, dzięki czemu zwiększają się szanse chorych na wyleczenie oraz dłuższe i komfortowe przeżycie. Ostatnio dużo się mówi o wykorzystaniu w terapii przeciwciał monoklonalnych – leków, które są swojego rodzaju snajperami strzelającymi tylko do komórek nowotworowych – należą do nich np. Mab-Campath, Rituksymab czy Glivec. W chwili obecnej w poszukiwaniu nowych leków medycyna wykorzystuje wszelkie możliwości. Obecny okres rozwoju to nie są już leki cytostatyczne, ale leki celowane na pewien rodzaj nowotworu. Do takich należą Campath i Glivec. Nie są to jednak leki o szerokim działaniu przeciwnowotworowym, lecz mają wskazania dla paru sytuacji klinicznych. Ich swoistość ma swoje dobre i złe strony. Są to leki swoiste, celowane na pewien rodzaj nowotworu. I tak Campath to lek trzeciego rzutu stosowany w przewlekłej białaczce limfatycznej (CLL), chociaż myśli się już o badaniach nad wykorzystaniem go do leczenia pierwszego rzutu tej choroby. Glivec – stosowany jest w przewlekłej białaczce szpikowej. Rituksymab czyli Mabthera – w chłoniakach nieziarniczych (NHL). U chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, leki te są obiecującą strategią postępowania (10, 11).

Campath i Rituksymab to przeciwciała, które rozpoznają powierzchniowe struktury komórek nowotworowych, łączą się z nimi i w efekcie niszczą je lub blokują ich wzrost. Technologia humanizowanych przeciwciał monoklonalnych polega na wytworzeniu mysich przeciwciał monoklonalnych i poddaniu ich zabiegowi humanizacji. Za pomocą chemii białek przeciwciała te modyfikowane są w ten sposób, aby miejsce wiążące antygen nowotworowy pochodzące z mysiego przeciwciała wkomponować w ludzkie przeciwciała. Uzyskany w ten sposób produkt łączy aktywność przeciwnowotworową przeciwciała mysiego i brak immunogenności dla ludzkiego układu odpornościowego, która jest typowa dla mysich przeciwciał (10, 11). Większość nowotworów polega na tym, że komórki nowotworowe się nadmiernie rozmnażają. W przewlekłej białaczce limfatycznej (CLL) jest za dużo komórek nie dlatego, że za dużo ich się rodzi, ale dlatego, że zbyt mało obumiera. Dochodzi wówczas do akumulacji limfocytów. Jeśli ich liczba podwaja się w ciągu roku szybciej niż np. z 19 tys. do 38 tys. limfocytów, to sytuacja taka jest wskazaniem do podjęcia leczenia. Są różne linie postępowania. W CLL najpierw możemy zastosować lek 2 CDA lub fludarabinę, potem Campath – Campath niszczy nadmiar skumulowanych komórek. Rituksymab w chłoniakach hamuje cykl komórkowy i nie dopuszcza do rozmnażania się komórek nowotworowych w przewlekłej białaczce szpikowej, gdzie występuje nadmierna produkcja ko-

mórek nowotworowych. Z kolei Glivec, czyli STI-571 nie jest przeciwciałem, ale syntetycznym blokerem produktu genu nowotworowego, produkującego określony rodzaj nowotworu: przewlekłą białaczkę szpikową. Jest blokerem tzw. enzymu ABL, wykorzystywanego przez komórki nowotworowe do wzrostu (7-9).

W Polsce prowadzone są badania Glivecu. Campath będzie poddany badaniom klinicznym przed końcem bieżącego roku. Obecnie testowane są także nowe leki na ostrą białaczkę limfoblastyczną, prowadzone są również testy leku FTI stosowanego w ostrej białaczce szpikowej. Testuje się także nowe antybiotyki oraz cytokiny. Koszty kuracji powyższymi preparatami są jednak bardzo wysokie. Roczny koszt terapii preparatem Glivec to około 120 tys. zł – i chory musi być leczony do końca życia (jest to rząd wielkości porównywalny z jednorazowymi kosztami przeszczepienia szpiku, które często jest bardziej skuteczne). Campath – to koszt do 40 tys. zł (kuracja przez czas około 8 tygodni – od 2 do 6 podań leku) (10, 11).

PODSUMOWANIE

Komórki szpiku należą do tych nielicznych komórek, które szybko się dzielą. W przypadku chorób nowotworowych lub chemioterapii, aby zahamować szybkie podziały i namnażanie się komórek nowotworowych, stosuje się tzw. środki celowane leki cytostatyczne, które „uczą” się rozróżniać zdrowe komórki szpiku kostnego od nowotworowych. Udział tych leków na rynku farmaceutycznym intensywnie rośnie, co jest związane z tworzeniem nowych nieinwazyjnych terapii zarówno w leczeniu szpiku, jak i innych chorobach nowotworowych osób przewlekle chorych na tego typu schorzenia. □

Piśmiennictwo

1. Patologia układu krwiotwórczego i limfatycznego – Materiały akademickie dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej, Bydgoszcz 2003/4. 2. Szpik kostny, krew i hematopoeza – artykuł ze strony Fundacja Przeciwno Leukemii – <http://www.ldn.org.pl/> 3. Ząbek M: Zaburzenia hemostatyczne w przebiegu chorób nowotworowych. Laboratorium Medyczne. Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie. Laboratorium 2007, 12. 4. Jurchyszyn A: Szpiczak mnogi. Poradnik dla pacjentów. Portal medyczny <http://www.jurchyszyn.pl>. 5. Bochenek A, Reicher M: Anatomia człowieka; t. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1990. 6. Biochemia Harpera. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 954 i dalsze. 7. Gromowski J, Kruska S: Podstawy patomorfologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1984. 8. Dmoszyńska A (red.): Atlas hematologii klinicznej. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004. 9. Mariańska B, Fabijańska-Mitek B, Windyga J: Badania laboratoryjne w hematologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003. 10. Janicki K: Hematologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001. 11. Hołowiecki J (red.): Hematologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.

otrzymano/received: 21.12.2011
zaakceptowano/accepted: 16.01.2012

Adres do korespondencji:
*Dorota Dziuban
Instytut Biochemii i Biofizyki PAN
ul. Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa
tel.: +48 (22) 592-33-33
e-mail: dorota.dziuban@gmail.com