

Chronická lymfocytární leukemie – diagnostika a léčba

Anna Panovská, Michael Doubek

Interní hematologická klinika, FN a LF MU Brno

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nízké maligní lymfoproliferativní onemocnění postihující starší populaci. Jde o nejčastější leukemii v západním světě, kde tvoří téměř 30 % všech leukemií. Patogenezi CLL stále neznáme, je studována role antigenní stimulace, narušené apoptózy a vlivu mikroprostředí. Jsou analyzovány nové prognostické faktory, které by pomohly určit rizikové skupiny pacientů vyžadující časnou a intenzivní zahájení terapie. Léčba CLL se v posledních letech intenzivně vyvíjí. Zatímco ještě před několika lety byl zlatým standardem léčby CLL chlorambucil, v současnosti se stěžejní léčbou první linie staly kombinované režimy obsahující monoklonální protilátku a chemoterapii, které jsou schopny navodit až několikaletou kompletní remisi onemocnění. Jedinou potenciálně kurativní metodou CLL však stále zůstává alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, epidemiologie, prognostické faktory, chemoimunoterapie, alogenní transplantace.

Chronic lymphocytic leukemia – diagnosis and treatment

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a low-grade lymphoma, typically found in elderly people. CLL is the most common leukemia in the Western World, it makes up almost 30% of all leukemias. Pathogenesis of CLL is still unknown, however, an antigen stimulation, apoptotic defects and the role of microenvironment are often discussed. At present, new prognostic factors are being analyzed in order to define a risk subgroup of patients that would benefit from early and intensive start of therapy. Treatment of CLL has made a great progress in the last decade. While a few years ago chlorambucil was a golden standard in the CLL therapy, currently, the combination of a chemotherapy backbone with the monoclonal antibody has opened up new horizons for CLL therapy. Patients treated with chemoimmunotherapy can achieve years of complete remission of CLL. Allogeneic stem cell transplantation still represents the only curative approach.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, epidemiology, prognostic factors, chemoimmunotherapy, allogeneic stem cell transplantation.

Onkologie 2013; 7(3): 117–120

1. Definice

Chronická B-lymfocytární leukemie (CLL) patří mezi nízké agresivní lymfoproliferativní onemocnění, jehož podstatou je klonální proliferace malých B-lymfocytů s typickým imunofenotypem v periferní krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách, játrech, slezině či jiných orgánech. Pro stanovení diagnózy je nutná přítomnost více jak $5 \times 10^9/L$ monoklonálních lymfocytů v periferní krvi (1).

2. Epidemiologie

CLL je nejčastější leukemií v západním světě, kde tvoří téměř 30 % všech diagnostikovaných leukemií. V severských zemích činí dokonce 35–40 % všech leukemií, naopak ve východní Asii její podíl klesá na pouhých 3–5 %. Incidence CLL ve Spojených státech amerických pro rok 2009 činila 5,04 případů na 100 000 obyvatel, přesné údaje o incidenci CLL v České republice nejsou k dispozici. Průměrný věk pacienta v době stanovení diagnózy CLL je 72 let (2, 3).

3. Symptomatologie

Diagnóza CLL je až u 70 % pacientů stanovena náhodně v asymptomatickém období, kdy jediným příznakem CLL je lymfocytóza v periferní krvi. Další příznaky onemocnění jsou

shodné s obecnou symptomatologií maligních lymfomů. Jako B-symptomy označujeme celkové klinické příznaky, které se typicky objevují u pacientů s maligními lymfoproliferacemi. Řadíme sem neinfekční teploty nad $38^\circ C$, zvýšené noční pocení vyžadující výměnu prádla během spánku a váhový úbytek, který dosáhl více jak 10 % za posledních 6 měsíců. Již v časných stádiích CLL jsou detekovatelné zvětšené uzliny, později pak hepatosplenomegalie. U pokročilejších stádií CLL bývá přítomna anémie a trombocytopenie. Ke zhodnocení pokročilosti onemocnění využíváme v současnosti stážování dle Raiho nebo Bineta.

4. Etiopatogeneze

Původ CLL buněk je odvozován od různých vývojových stádií B-lymfocytů. Pomocí mutační analýzy variabilní části imunoglobulinového řetězce (IgVH) můžeme CLL pacienty rozdělit do 2 zhruba stejně velikých skupin: na ty, u nichž došlo k somatické hypermutaci, mají mutovaný IgVH gen, a na ty, jejichž CLL buňky nesou IgVH gen nemutovaný. Studiemi z posledních let bylo dokázáno, že i skupina buněk s nemutovaným IgVH genem prošla antigenní stimulací. Předpokládá se, že kromě antigenní stimulace

hraje v patogenезi CLL důležitou roli také narušení apoptotických drah a vliv mikroprostředí.

5. Diagnostika + diferenciální diagnostika

Pro stanovení diagnózy CLL je v současnosti vyžadována přítomnost více jak $5 \times 10^9/L$ klonálních B-lymfocytů v periferní krvi.

Morfologický nález. U typické formy CLL nacházíme uniformní zralé lymfocyty, s kulatým či oválným jádrem, hutným, kondenzovaným chromatinem. Jadérka nejsou patrná. Cytoplazma tvoří úzký lem, který je lehce asymetrický, je slabě bazofilní, většinou agranulární a jen vzácně obsahuje inkluze či vakuoly. Tyto nádorové lymfocyty jsou velmi fragilní. V nátěru proto nacházíme velké množství jaderných stínů a rozpadajících se buněk, které jsou v případě CLL označovány jako Gumprechtovy stíny (4).

Pokud jsou v nátěru přítomny prolymfocyty, neměl by jejich podíl přesahovat 10 %. Dosáhne-li počet prolymfocytů 55 %, hovoříme již o B-prolymfocytární leukemii, což je onemocnění s agresivnějším chováním.

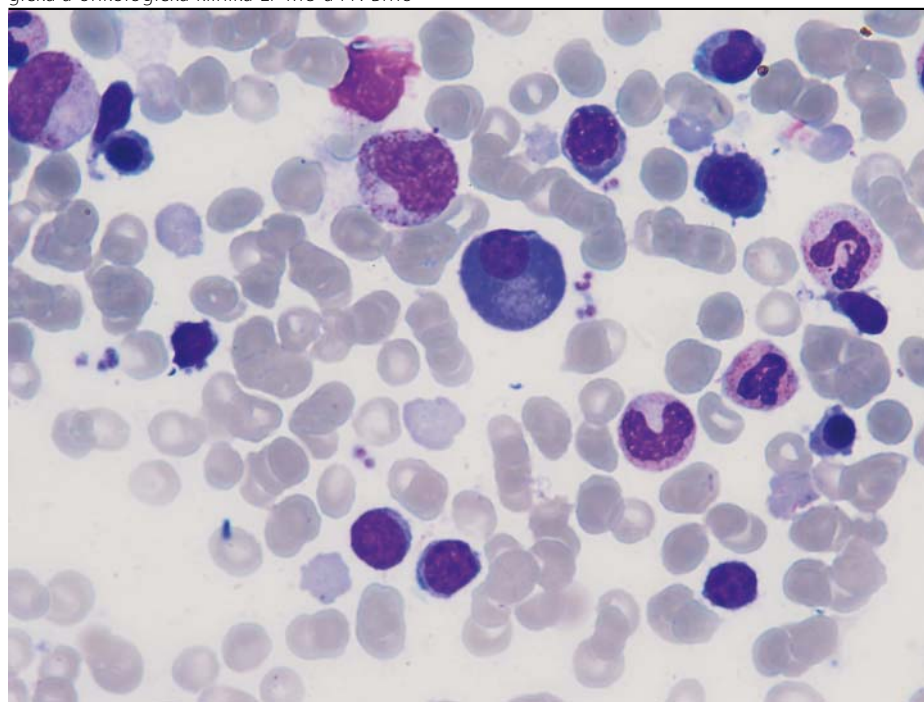
Imunofenotypizace. Rozhodujícím vyšetřením pro potvrzení klonality a fenotypu B-lymfocytů je průtoková cytometrie. K cha-

Tabulka 1. Klinické stadium CLL – modifikovaná klasifikace dle Raie

Modifikovaný Rai		Původní Rai	Medián OS (měsíce)
nízké riziko (LR)	pouze lymfocytóza	0	> 150
střední riziko (IR)	lymfocytóza, lymfadenopatie/splenomegalie/hepatomegalie	I-II	101 (I) 71 (II)
vysoké riziko (HR)	Hb < 110 g/l a/nebo Plt < 100×10 ⁹ /L	III-IV	19

Tabulka 2. Klinické stadium CLL – klasifikace dle Bineta

Binet			Medián OS (měsíce)
A	Hb ≥ 100g/l a plt ≥ 100×10 ⁹ /l	0-2 postižené oblasti	nedosažen
B	Hb ≥ 100g/l a plt ≥ 100×10 ⁹ /l	3 a více oblastí	84
C	Hb < 100 g/l a/nebo plt < 100×10 ⁹ /l	libovolný počet	24

Obrázek 1. CLL, morfologický náález v periferní krvi. Poskytl MUDr. Libor Červinek, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

rakteristickému fenotypu CLL buněk patří exprese povrchových antigenů B-buněk CD19, CD20 a CD23, koexprese T-buněčného antigenu CD5 a současně nízká exprese znaku CD79b. Klonalita buněk je vyjádřena expresí lehkých řetězců kappa nebo lambda. Do diagnostického panelu jsou dnes zahrnovány také znaky CD20 a CD52 s ohledem na využívání monoklonálních protilátek anti-CD20 (rituximab) a anti-CD52 (alemtuzumab) v léčebných režimech pro CLL. V dnešní době je flowcytometrie využívána nejen v rámci diagnostiky CLL, ale také při vyšetřování prognostických faktorů a při hodnocení minimální reziduální nemoci (minimal residual disease, MRD).

Histologický náález. Histologické vyšetření lymfatické uzliny nebo kostní dřeně není vyžadováno pro stanovení diagnózy CLL. Má však nezastupitelný význam u pacientů s podezřením na transformaci CLL do agresivnější lymfoidní malignity (tzv. Richterův syndrom).

5. Prognostické faktory

CLL je onemocnění s velmi heterogenním průběhem. Zatímco u některých nemocných si CLL zachovává indolentní charakter a nezkracuje předpokládanou délku života pacienta, u jiných se chová velmi agresivně, rychle progreduje a přežití pacienta od stanovení diagnózy je 2–3 roky. Vzhledem k tomu, že většina pacientů je dnes diagnostikována v časném stadiu CLL, jsou vyvíjeny snahy o predikci dalšího vývoje onemocnění. Rizikové faktory u pacientů s CLL lze rozdělit na 2 základní skupiny, a to na klasické a tzv. nové prognostické faktory.

Klasické prognostické faktory. Mezi klasické prognostické faktory řadíme zejména stanovení klinického stadia CLL a zdvojovacího času lymfocytů. Další klasické markery, které ovlivňují prognózu, jsou morfologie CLL buněk v periferní krvi, typ CLL infiltrace v kostní dřeni a samozřejmě také věk, pohlaví a performance status pacienta v době diagnózy.

Klinický staging. Pro stanovení klinického stadia onemocnění jsou v běžné praxi i v rámci klinických studií používány 2 základní stážovací systémy – klasifikace dle Raie a Bineta. Originální klasifikace dle Raie byla v nedávné době modifikována a z původních 5 prognostických skupin zůstaly pouze tři. Modifikovaný Rai tedy, stejně jako Binet, definuje 3 prognostické skupiny pacientů s nízkým, středním a vysokým rizikem. U jednotlivých skupin se výrazně liší medián celkového přežití (overall survival, OS) (tabulka 1). Bylo definováno 5 základních oblastí pro staging CLL: (1) Hlava a krk včetně Waldayerova okruhu (2). Axily – postižení obou axil se počítá jako 1 oblast (3). Třísla a povrchová femorální oblast – postižení obou třísel se počítá jako 1 oblast (4). Hmatná slezina (5). Hmatná játra (tabulka 2).

Zdvojovací čas lymfocytů. Zdvojovací čas lymfocytů je doba, za kterou dojde k zdvojnásobení počtu lymfocytů v periferní krvi. LDT kratší než 12 měsíců je obecně spojen s horší prognózou.

Nové prognostické faktory. V posledních letech došlo k velkému pokroku v oblasti molekulárně genetické a cytogenetické diagnostiky CLL. Byly definovány specifické chromozomální aberace, genové mutace a další markery, které v některých případech významně ovlivňují prognózu pacienta a další terapeutický postup. Vyšetřování některých z nich je dnes již běžnou součástí každodenní hematologické praxe.

Cytogenetické vyšetření. CLL se vyznačuje přítomností klonálních aberací v patologických B-lymfocytech. Rozvoj molekulárně cytogenetických metod v 90. letech 20. století, zejména fluorescenční in situ hybridizace (FISH), komparativní genomové hybridizace (CGH) a kultivačních metod, umožnil detekovat cytogenetické abnormality až u 90 % pacientů s CLL (5).

Na základě FISH bylo definováno 5 základních prognostických skupin: (1) *Delece 13q14* je vůbec nejčastější chromozomální změnou, která se vyskytuje u pacientů s CLL s frekvencí 40–60 %. Tato aberace je většinou spojena se stabilním klinickým průběhem a mutovaným IgVH genem, medián OS pacientů činí 133 měsíců (2). *Trisomie 12* je nejčastější klonální numerickou abnormalitou u CLL vyskytující se u 10–25 % pacientů. Přestože jde o první rekurentní aberaci detekovanou u CLL, její prognostický význam zůstává stále nejasný. Medián OS pacientů s trisomií 12 je 114 měsíců (3). *Delece 11q22–q23* je detekována u 10–20 % pacientů s CLL. Tato cytogenetická abnormalita bývá spojena s agresivním průběhem onemocnění u mladších pacientů, častá je přítomnost výrazného

uzlinového syndromu. Medián OS pacientů s delecí 11q22-q23 je 79 měsíců. Ve spojitosti s touto aberací je studován gen ATM nacházející se na 11q22.3-q23.1 (4). *Delece 17p13* je nejméně častou, avšak současně prognosticky nejzávažnější chromozomální aberací u pacientů s CLL, která je detekovatelná u 10–15 % pacientů. Recentní práce prokázaly, že nejen delece 17p13, ale i samotná mutace TP53 bez přítomnosti delece má stejnou negativní prognostickou hodnotu (6). Vzhledem k inaktivaci p53-dependentní dráhy jsou tyto pacienti většími rezistentní na terapii purinovými analogy a alkylačními látkami, mohou však odpovídat na léčbu alemtuzumabem. Medián OS pacientů je 32 měsíců. Jako (5) *normální karyotyp* označujeme absenci chromozomální aberace, medián OS těchto pacientů činí 110 měsíců.

Mutační stav IgVH. Významným posunem, nejen na úrovni studia etiopatogeneze CLL, ale i v rámci stanovení prognózy onemocnění, bylo zjištění, že asi u poloviny pacientů s CLL je přítomna somatická hypermutace ve variabilní části řetězce genu pro IgVH. Dříve se totiž předpokládalo, že buňky CLL odpovídají B-lymfocytům, které neprošly germinálním centrem lymfatického folikulu. Bylo prokázáno, že *nemutovaný typ IgVH* je častěji spojen s nepříznivými cytogenetickými abnormalitami, agresivním průběhem onemocnění a horší prognózou. Jako *nemutovaný* označujeme IgVH gen s více jak 98 % sekvenční homologií s genem zárodečné linie, tato hranice byla stanovena arbitrárně.

Sérové markery. V séru CLL pacientů bylo nalezeno několik markerů, jejichž zvýšená hladina bývá spojena s agresivním průběhem onemocnění a horší prognózou. Mezi tyto ukazatele řadíme *beta (2)-mikroglobulin*, protein spojený s α řetězcem komplexu HLA antigenu I. třídy. Jeho zvýšená hladina je obvykle asociována s pokročilým onemocněním a lymfadenopatií. Také zvýšená hladina *laktátdehydrogenázy (LDH)* je častěji detekována u pacientů s progredujícím onemocněním. Rychlý a výrazný nárůst LDH může značit transformaci CLL do high-grade lymfomu. Mezi významnější sérové markery patří také *thymidinkináza (TK)*, enzym podílející se na syntéze DNA. Její hladina je opět zvýšena u pacientů s pokročilejším onemocněním.

V neposlední řadě je nutno připomenout, že stejně jako u jiných maligních onemocnění, i u CLL je významným prognostickým faktorem *odpověď na podanou terapii*. V případě CLL mají horší prognózu ti pacienti, kteří jsou rezistentní na terapii fludarabinovým režimem, nebo časné po ní relabují.

6. Terapie

V obecné praxi platí, že pacienti s časným stadiem onemocnění (Rai 0, Binet A) jsou pouze pravidelně sledováni a většinou nevyžadují terapii.

Léčbu u pacientů s CLL indikujeme vždy, pokud je přítomen alespoň jeden z následujících příznaků aktivity onemocnění: (1) Progresivní selhání kostní dřeně manifestující se rozvojem či zhoršováním anémie nebo trombocytopenie (2). Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progredující a symptomatická splenomegalie (3). Masivní (tj. > 10 cm v nejdelším průměru) nebo progredující a symptomatická lymfadenopatie (4). Progredující lymfocytóza s nárůstem více jak 50 % za 2 měsíce nebo LDT méně jak 6 měsíců. LDT by však neměl být jediným kritériem pro zahájení a načasování terapie, vždy je nutno zvážit také jiné příčiny vzestupu lymfocytózy (např. infekce) (5). Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na terapii kortikosteroidy či jinou standardní léčbu (6). Přítomnost alespoň jednoho z B-příznaků.

Léčba CLL se stále vyvíjí. Zatímco před několika lety byla léčba pacientů zaměřena zejména na potlačení symptomů a stabilizaci onemocnění, dnes s využitím kombinované chemoimunitní terapie jsme schopni navodit až několikaletou kompletní remisi onemocnění. Intenzivní myelotoxická léčba je vhodná zejména pro fyzicky zdatné pacienty. CLL je však onemocněním převážně starší populace a je vždy nutno zvážit benefit intenzivní terapie.

Od 60. let 20. století byla zlatým standardem léčby CLL alkylační látka **chlorambucil**. Díky nízké toxicitě a perorálnímu užívání je stále používán u starších komorbidních pacientů. Celková odpověď na léčbu (overall response, OR) je udávána podle různých prací 30–70 %, počet dosažených kompletních remisí (complete remission, CR) je však velmi nízký (0–5 %). Mezi nežádoucí účinky chlorambucilu patří zažívací potíže a protrahované útlumy krvetvorby (7). V současnosti je studována účinnost chlorambucilu v kombinaci s monoklonálními protilátkami anti-CD20, výsledky klinických studií zatím nejsou k dispozici.

V 80. letech 20. století se v léčbě CLL objevil purinový analog **fludarabin**. Byl schopen i v monoterapii navodit vyšší počet OR (65–89 %) a CR (7–40 %) než chlorambucil. Jeho pozdější kombinace s alkylační látkou cyklofosfamidem se stala základem dnešních léčebných režimů s monoklonálními protilátkami. K jeho nevyhodám patří vyšší hematologická toxicita, než je tomu u chlorambucilu, a zvýšené riziko autoimunitní hemolytické anémie u pacientů léčených tímto preparátem (8).

Monoklonální protilátky představují novou skupinu protinádorových preparátů, které jsou schopny působit cíleně na nádorovou buňku a samostatně nebo v kombinaci s chemoterapeutiky způsobit její zánik. Účinkují hned několika mechanismy: navozují cytolyzu prostřednictvím aktivace komplementu, aktivují cytotoxicitu závislou na protilátce a současně přímo indukují apoptózu.

Rituximab je chimerická IgG protilátka proti antigenu CD20. V monoterapii má význam u pacientů s imunitní cytopenií i pacientů netolerujících myelotoxickou terapii. V současnosti je však nejčastěji používán v kombináční terapii s chemoterapeutiky fludarabinem a cyklofosfamidem (**FCR**). Na základě výsledků randomizované klinické studie CLL-8 je dnes kombinace FCR doporučena jako léčba volby v první linii u pacientů, kteří nemají kontraindikaci podání fludarabinového režimu. Pacienti dosahují léčebné odpovědi až v 95 % (z toho 52 % CR). Při léčbě režimem FCR bylo také poprvé popsáno prodloužení doby do progresu CLL (9).

Další monoklonální protilátkou cílenou na antigen CD20 je plně humanizovaný **ofatumumab**. Tato protilátka typu I zvyšuje cytotoxicitu závislou na komplementu a je účinná u CLL buněk s nízkou expresí CD20 pravděpodobně kvůli jeho pevné vazbě na jiný epitop CD20 molekuly, než je tomu u rituximabu. V monoterapii je indikován zejména v léčbě pacientů refrakterních na fludarabinový režim a alemtuzumab, v klinických studiích je zkoumána jeho efektivita v kombinaci s chemoterapeutiky (10).

Třetí, v současnosti intenzivně studovanou, protilátkou antiCD20 je **obinutuzumab (GA101)**, plně humanizovaná protilátka typu II, která ve srovnání s rituximabem indukuje zvýšenou na protilátce závislou buněčnou toxicitu. V současnosti je v klinických studiích analyzována její účinnost v kombinaci s chemoterapií u pacientů s CLL a ostatními B nonhodgkinskými lymfomy, a to jak v primoléčbě, tak při relapsu onemocnění.

Významnou monoklonální protilátkou používanou v léčbě CLL je také **alemtuzumab**, rekombinantní plně humanizovaná protilátka anti-CD52. Vzhledem k tomu, že jeho účinek je nezávislý na p53-dependentní apoptotické dráze, je lékem volby u pacientů s delecí 17p13/mutací TP53. Je obvykle podáván v monoterapii (11).

V souvislosti s léčbou CLL je v posledních letech intenzivně studován proces buněčné signalizace přes BCR receptor, jehož nedílnou součástí je i Brutonova tyrozinkináza. Studie fáze I/II prokázaly, že perorálně podávaný selektivní a ireverzibilní inhibitor této kinázy – **ibrutinib (PCI-32765)** – inhibuje BCR signalizaci a tím in-

dukuje buněčnou apoptózu. Podání ibrutinibu vede k rychlé redukci lymfadenopatie a přechodnému nárůstu lymfocytózy z důvodu vyplenění nádorových buněk z uzlinového kompartmentu. Tato látka je v České republice aktuálně dostupná pouze v rámci klinických studií (12).

Kortikosteroidy jsou u CLL používány zejména v léčbě sekundárních imunitních cytopenií (v monoterapii či kombinaci), jejich pulzní podávání je účinné i v pokročilých stadiích onemocnění, kdy vedou k patrné regresi splenomegalie a lymfadenopatie. Účinek kortikosteroidů je nezávislý na apoptotické dráze spojené s funkčním proteinem p53, která bývá defektní v pokročilých stadiích CLL. Je proto intenzivně zkoumán efekt kombinovaných režimů obsahujících kortikosteroidy (dexamethason, methylprednisolon) a monoklonální protilátku anti-CD20 právě u těchto pacientů. U rezistentních pacientů mohou být tyto režimy použity jako záchranná léčba před navazující terapií, zejména alogenní transplantací.

Transplantace. Zatímco *autologní transplantace* je v současnosti, dle doporučení European Bone Marrow Transplant (EBMT), považována za experimentální metodu, kterou je možno provádět v rámci klinických studií, *alogenní transplantace* je dnes jedinou potenciálně kurativní metodou v léčbě CLL. Narozdíl od podání chemoterapie nabízí jedinečnou imunologicky zprostředkovanou dlouhodobou kontrolu onemocnění pomocí tzv. reakce štěpu proti leukemii. Je však zatížena vysokou morbiditou a mortalitou, proto je stále snaha o snížení toxicity přípravných režimů a lepší prevenci reakce štěpu proti hostiteli. Alogenní transplantace je jako standardní terapie

dle EBMT doporučena u těchto rizikových skupin pacientů: (1) bez odpovědi na léčbu nebo časný relaps < 12 měsíců po léčbě purinovými analogy (2), relaps < 24 měsíců po kombinaci s purinovými analogy nebo autologní transplantaci (3), přítomnost TP53 mutace či del17p13 spolu s indikací k zahájení terapie (13).

Prognóza

Chronická lymfocytární leukemie je nadále konvenčními režimy nevyléčitelná. Jediným kurativním přístupem zůstává alogenní transplantace kostní dřeně, která je vhodná pro mladší a fyzicky zdatné pacienty. Díky pokrokům v posledních letech (nové léčebné režimy s monoklonálními protilátkami a další) jsme však svědky prodlužování doby do progresu nemoci i celkového přežití pacientů s CLL. Výrazně se také zlepšuje jejich kvalita života.

Literatura

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnostic and treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
2. National Cancer Institute. "Chronic Lymphocytic Leukemia (PDQ) Treatment: Stage information". <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CLL/HealthProfessional/page2>.
3. Doubek M, Panovská A, Janča J, et al. Co víme o incidence chronické lymfatické leukemie (CLL), a kde a jak jsou nemocní s CLL léčeni? *Transfúze Hematol. dnes*, 2010; 16(Suppl. 1): 11–15.
4. Bulíková A, Kísová J, Trnavská I, et al. Cytologické morfolické nálezy u chronické lymfocytární leukemie a diferenciální diagnostika lymfocytóz v periferní krvi. *Transfúze Hematol. Dnes*, 2010; 16(Suppl 1): 36–44.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Medicine* 2000; 343: 1910–1916.
6. Malciková J, Smardová J, Rocnová L, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leu-

kemia: selection, impact on survival and response to DNA damage. *Blood* 2009; 114: 5307–5314.

7. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1506–1514.
8. Rai KR, Peterson PL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1750–1757.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164–1174.
10. Osterborg A, Kipps T, Mayer J, et al. Ofatumumab (HuMax-CD20), a Novel CD20 Monoclonal Antibody, Is An Active Treatment for Patients with CLL Refractory to Both Fludarabine and Alemtuzumab or Bulky Fludarabine-refractory Disease: Results from the Planned Interim Analysis of An International Pivotal Trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2008; 122: 328a.
11. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002; 99: 3554–3561.
12. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012; 119(5): 1182–1189.
13. Dreger P, Brand R, Milligan D, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 2005; 19: 1029–1033.

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2013

MUDr. Anna Panovská

Interní hematologická klinika, FN a LF MU Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
apanovska@fnbrno.cz