

Indywidualne strategie terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej

Individual therapeutic approaches in chronic lymphocytic leukemia

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to najczęściej rozpoznawany typ białaczki u dorosłych. U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) oraz wydłużenie czasu jej trwania (PFS) i wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS). Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się dzięki stosowaniu immunochemioterapii z użyciem fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu (FCR). Mimo uzyskania CR, eradykacji choroby resztkowej (MRD) i remisji molekularnej (MR), u części chorych wyleczenie za pomocą FCR, w tym wysokodawkowanej i wspomaganej autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT), nie wydaje się możliwe. Jedyną metodą stwarzającą taką szansę, niestety dostępną tylko niewielkiemu odsetkowi pacjentów z CLL, jest allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Wysoki odsetek śmiertelności około-przeszczepowej (TRM) po mieloablacyjnych transplantacjach istotnie ogranicza ich szersze zastosowanie, dlatego kierunek obecnych badań koncentruje się na wypracowaniu optymalnych schematów przygotowawczych o zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC). Należy jednak pamiętać o tym, że — z jednej strony — u części osób z ograniczoną postacią choroby nie ma potrzeby rozpoczynania terapii cytostaticznej do czasu progresji choroby, a, z drugiej strony, terapia ta powinna być bardzo ograniczona u pacjentów z zaawansowaną postacią CLL, ale w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym i ze schorzeniami towarzyszącymi.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, czynniki rokownicze, leczenie, immunochemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Hematologia 2010; 1, 4: 306–319

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) has the highest prevalence of any adult leukemia. In the majority of patients, therapy should be aimed to obtain complete remission (CR) and to prolong its duration (PFS) and overall survival (OS). The best results are presently reported with combined immunochemotherapy, based on fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). Although CR, eradication of minimal residual disease (MRD) or molecular remission (MR) could be obtained in some patients treated with FCR, available data indicate that its use, even with the support of intensive chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell trans-

plantation (auto-HSCT) is not curative. Allogeneic transplantation (allo-HSCT) is the only potentially curative therapy for CLL, however, the major transplant-related mortality (TRM) have restricted the use of myeloablative strategy in this setting. New management options, such as reduced conditioning allogeneic transplants (RIC) have emerged, which will hopefully improve transplant tolerability as well as its applicability to a wider population of patients. However, it should be highlighted that in patients with limited disease no cytoreductive therapy is indicated until progression, and on the other hand, it should be avoided or reduced in older population of patients with advanced disease, poor performance status and comorbidities.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, prognostic factors, treatment, immunochemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation

Hematologia 2010; 1, 4: 306–319

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. Według aktualnych wytycznych definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy należy potwierdzić za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów CD19, CD20, CD5, CD23 i łańcuchów lekkich λ lub κ [1].

W różnicowaniu CLL należy brać pod uwagę przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) o wartości poniżej $5 \times 10^9/l$ i immunofenotypie podobnym jak w klasycznej postaci CLL (CD5+, CD23+) lub odmiennym (CD5+, CD23– lub CD5–, CD23–), ale przy nieobecnych limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” albo objawach ogólnych choroby. Obserwuje się częstą progresję MBL do CLL, w odsetku 1–2% rocznie. Chłoniak z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) charakteryzują limfocytoza krwi obwodowej poniżej $5 \times 10^9/l$ o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii oraz brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego. Prolimfocytowa białaczka B-komórkowa (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) ma podobny przebieg kliniczny do przebiegu CLL, choć zdecydowanie częściej występuje splenomegalia przy braku limfadenopatii, ale odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej stanowi ponad 55% wartości limfocytozy, a komórki białaczkowe są często CD5– i silnie CD20+. W różnicowaniu CLL trzeba także uwzględnić prze-

trwałą poliklonalną limfocytozę B-komórkową (PPBL, *persistent polyclonal B-cell lymphocytosis*), którą charakteryzuje immunofenotyp prawidłowych limfocytów B i obecność poliklonalnych immunoglobulin IgM [1].

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny. U części chorych przebiega ona powoli i przez wiele lat nie wymaga leczenia. W takich przypadkach strategia „czekaj i obserwuj” wydaje się uzasadniona. U innych pacjentów podstawowym problemem klinicznym są powikłania choroby podstawowej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm, wymagające odrębnego postępowania zależnie od zaistniałej sytuacji klinicznej. Jednak u części osób CLL od samego początku przebiega agresywnie i wtedy właściwe jest rozpoczęcie systemowego leczenia cytostatycznego wkrótce po ustaleniu rozpoznania.

Cele terapeutyczne

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*) oraz wydłużenie czasu jej trwania (PFS, *progression-free survival*) i wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych (OS, *overall survival*). Z jednej strony, u młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na analogi purynowe, istnieją wskazania do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej — jak dotąd — metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Z drugiej strony, u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym i/lub ze schorzeniami towarzyszącymi celem terapii może być tylko poprawa

jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL przed rozpoczęciem leczenia należy nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w optymalny sposób zindywidualizowane.

Stan zaawansowania klinicznego

Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego CLL oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet albo zaproponowanej ostatnio zmodyfikowanej klasyfikacji Rai (tab. 1). Wyróżniono w nich wczesny (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany okres choroby (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio ponad 10 lat, 3–10 lat oraz mniej niż 3 lata. Niedoskonałością tych klasyfikacji w odniesieniu do prognozowania przebiegu choroby jest fakt, że około 50% pacjentów w chwili rozpoznania spełnia kryteria choroby wczesnej i nie można przewidzieć, u których nastąpi szybka progresja CLL, u których natomiast przebieg

choroby będzie stabilny i przez wiele lat nie będzie wymagał leczenia cytostatycznego [1].

Nie zmieniły tej sytuacji inne parametry o charakterze klinicznym, które mogą być pomocne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu terapii, ale nie umożliwiają odróżnienia pacjentów o powolnym i agresywnym przebiegu choroby i zwykle są konsekwencją wcześniejszego lub późniejszego rozpoznania CLL. Parametry te to wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej (poniżej lub powyżej 30 G/l), czas podwojenia limfocytozy (krócej lub dłużej niż 6 miesięcy), charakter infiltracji szpiku kostnego przez komórki białaczkowe (rozlany lub guzkowy), stężenia β_2 -mikroglobuliny i rozpuszczalnego antygenu CD23 oraz aktywność kinazy tymidynowej i dehydrogenazy mleczanowej [1–13].

W ostatnich latach ustalono wiele czynników rokowniczych, które stały się podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych. Należą do nich markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38) oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan mutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (*IGV_H, immunoglobulin heavy chain variable*) oraz aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych. W połączeniu z innymi markerami immunofenotypowymi (CD5 i CD23) parametry te pozwalają także na bardziej szczegółową ocenę skuteczności terapii oraz

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i Binet (źródło [1])

Table 1. Clinical stage of chronic lymphocytic leukemia according to Rai and Binet classifications (source [1])

Parametr	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l	0
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i stężenie hemoglobiny < 11 g/dl ^a	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l ^a	IV
Klasyfikacja Binet	
Zajęcie ≤ 2 obszarów tkanki chłonnej ^b	A
Zajęcie > 2 obszarów tkanki chłonnej ^b	B
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l ^a	C
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i stężenie hemoglobiny < 11 g/l i/lub małopłytkowość (< 100 G/l) ^a	Wysokie ryzyko

^aZ wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową; ^bjako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

jej dalszego monitorowania na poziomie choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Tak precyzyjna ocena jest szczególnie istotna u chorych, u których terapia jest ukierunkowana na wyleczenie [1–13]. Choć taką strategię można rozważyć tylko u nielicznych chorych, to właśnie szczegółowe monitorowanie MRD jest wtedy konieczne do

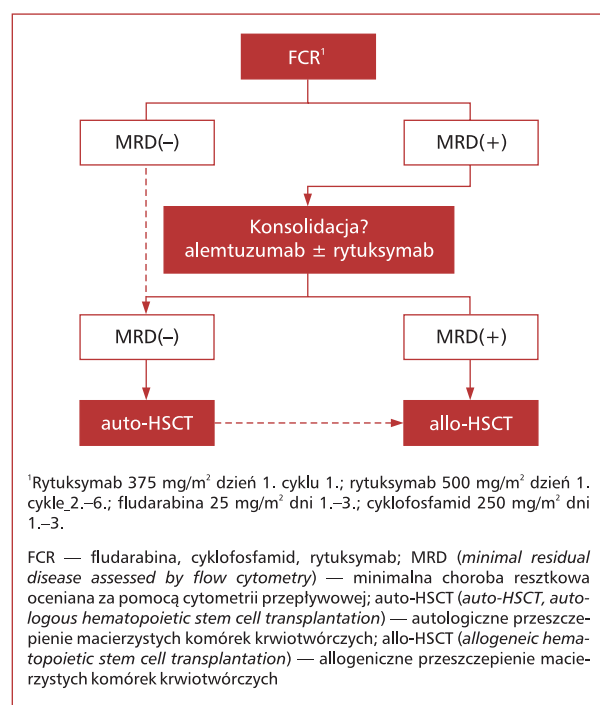
racjonalnego wyboru metod terapii w optymalnym czasie procesu leczniczego (ryc. 1).

Zaburzenia cytogenetyczne

W przebiegu CLL często dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych, zwykle już na początku choroby. Najczęstszą z nich jest delecja 13q14, występująca u około 50% chorych, głównie ze zmutowaną konfiguracją *IGV_H*. Rzadziej występują delecja 11q (18%) i trisomia chromosomu 12 (16%), które w szczególności dotyczą pacjentów z niezmutowaną i agresywnie przebiegającą postacią CLL. Najrzadziej i prawie wyłącznie u osób z niezmutowaną postacią choroby występuje delecja 17p (7%), w przebiegu której dochodzi do inaktywacji białka p53 i oporności na chemioterapię [11, 14]. Stwierdzenie nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na CLL jest nie tylko ważną wskazówką rokowniczą, ale może być także ważnym parametrem służącym monitorowaniu skuteczności leczenia.

Stan mutacji somatycznej *IGV_H*

Istotnym przełomem w prognozowaniu przebiegu CLL było wykazanie, że u chorych ze zmutowanymi genami *IGV_H* przebieg CLL jest powolny, a choroba przez wiele lat nie wymaga leczenia. Natomiast u pacjentów, u których nie stwierdza się mutacji *IGV_H*, choroba już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania klinicznego, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem. Dodatkowo u tych osób częściej występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne (tab. 2).



Rycina 1. Intensywne leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

Figure 1. Intensive therapy of chronic lymphocytic leukemia

Tabela 2. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej zależnie od stanu mutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (*IGV_H*)

Table 2. Clinical and morphological characteristics of chronic lymphocytic leukemia according to mutational status of variable fragment of immunoglobulin heavy chain (*IGV_H*)

Charakterystyka	Niezmutowany fragment <i>IgV_H</i>	Zmutowany fragment <i>IgV_H</i>
Mutacje <i>IgV_H</i>	< 2% konfiguracji germinalne	> 2% konfiguracji germinalne
Płeć	Częściej mężczyźni	Bez różnic
Potrzeba leczenia	Zwykle tak i wcześnie	Często nie, a jeśli tak, to późno
Podwojenie limfocytozy	Często < 12 miesięcy	Zwykle > 12 miesięcy
Ekspresja CD38	Zwykle > 30%	Zwykle < 30%
Ekspresja ZAP-70	Zwykle > 20%	Zwykle < 20%
Aktywność telomerazy	Wysoka	Niska
Częstość del 13q	26%	50%
Częstość del 11q	27%	4%
Częstość del 17p	35%	7%
Częstość trisomii 12	19%	15%

W badaniach ekspresji genów za pomocą mikromacierzy nie wykazano istotnych różnic między oboma postaciami CLL, dlatego przyjmuje się, że pochodzą one od tej samej komórki prekursorowej i są jedynie różnymi postaciami tej samej choroby. Bardziej szczegółowa analiza molekularna dowiodła, że repertuar genów odcinka zmiennego *IGH* w komórkach CLL wykazuje pewną nadreprezentatywność w zakresie regionów *IGH*_H1–69, *IGH*_H4–34, *IGH*_H3–7 oraz *IGH*_H3–21. Ponadto obszary te w różnym stopniu podlegają mutacji somatycznej — zachodzi ona w bardzo niewielkim stopniu w *IGH*_H1–69, natomiast *IGH*_H3–7, *IGH*_H3–23 i *IGH*_H4–34 są zwykle znacznie zmutowane. Wyjątkiem od reguły świadczącym o dobrym rokowaniu w przypadku mutacji somatycznej jest fragment *IGH*_H3–21, którego obecność w klonie białaczkowym koreluje z agresywnym przebiegiem klinicznym choroby bez względu na stan mutacji. Należy podkreślić, że sekwencjonowanie *IGH* i analiza stanu mutacji somatycznej są wciąż wykorzystywane jedynie do celów naukowych i nie mają obecnie większego znaczenia dla celów praktyczno-klinicznych [14–17].

Ekspresja ZAP-70 i CD38

Kolejnym istotnym parametrem rokowniczym jest ekspresja ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych. ZAP-70 to białko związane z transbłonowym łańcuchem ζ receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*). W warunkach fizjologicznych białko to nie występuje w prawidłowych limfocytach B, a jedynie w komórkach stransformowanych. Do niedawna sądzono, że ekspresja ZAP-70 na więcej niż 20% komórek białaczkowych jest surogatem braku w nich mutacji somatycznej *IGH* [4]. Stwierdzono jednak, że w około 20% przypadków występuje rozbieżność w tym zakresie, co świadczy o tym, że oba zdarzenia komórkowe zachodzą niezależnie od siebie [5, 6]. Trzeba pamiętać, że ekspresja ZAP-70 występuje także na limfocytach T i komórkach naturalnej cytotoxycywności (NK, *natural killers*), dlatego przy jej ocenie cytofluorometrycznej należy się upewnić, że analizowaną populacją komórek są komórki białaczkowe. Ważną z praktycznego punktu widzenia cechą białka ZAP-70 jest jego stabilna ekspresja w przebiegu choroby [18].

Niekorzystne znaczenie rokownicze ma także zwiększona ekspresja antygeny CD38. Wykazano, że u chorych z ekspresją CD38 w ponad 30% komórek białaczkowych czas przeżycia był krótszy [7–10]. Nerozwiązanym, jak dotąd, problemem pozostaje opracowanie wiarygodnych i powtarzalnych metod cytofluorometrycznych, pozwalających na

obiektywną ocenę stopnia ekspresji CD38. W przeciwieństwie do ZAP-70 jego ekspresja może się zmieniać w czasie [4–10].

W badaniu przeprowadzonym z udziałem ponad 1000 chorych z CLL, w którym poddano analizie porównawczej znaczenie rokownicze poszczególnych parametrów, w tym ZAP-70, CD38 i stanu mutacji *IGH*, wykazano, że ekspresja ZAP-70 miała najistotniejsze znaczenie predykcyjne dla czasu od rozpoznania do momentu, w którym konieczne było rozpoczęcie leczenia. Wydaje się zatem, że aberracje cytogenetyczne, stan mutacji *IGH*, ekspresja ZAP-70 i CD38 mają komplementarne znaczenie dla przebiegu CLL, dlatego do celów rokowniczych powinny być oceniane łącznie [19].

Leczenie

U chorych z CLL przez wiele lat mogą nie występować żadne objawy, a rozpoznanie często ustala się przypadkowo po wykonaniu morfologii krwi obwodowej. W przypadku rozpoznania choroby w okresie wczesnego (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A) lub pośredniego (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) zaawansowania klinicznego nie jest oczywiste, że pacjent wymaga natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. W randomizowanym badaniu grupy francuskiej, w którym porównywano skuteczność wczesnego zastosowania chlorambucylu (Chl) w połączeniu z prednizonem lub bez tego leku z obserwacją bez leczenia do czasu progresji CLL, wykazano jedynie nieznaczne wydłużenie PFS, bez wpływu na OS [20]. Aktualne wytyczne Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG, *National Cancer Institute-Working Group*), dotyczące kryteriów rozpoczęcia leczenia w przebiegu CLL i oceny jej skuteczności, przedstawiono odpowiednio w tabelach 3 i 4.

Leczenie indukujące remisję

Do cytostatyków wykazujących największą skuteczność w leczeniu CLL należą analogi purynowe, w tym przede wszystkim fludarabina (F). Porównanie chorych otrzymujących jedynie Chl (n = 181) lub F (n = 170) wykazało w grupie przyjmującej F wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) (37% v. 63%) i PFS (14 miesięcy v. 20 miesięcy), bez istotnych różnic w zakresie OS [21]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu, w którym porównywano wyniki leczenia Chl z innym analogiem purynowym — kładrybiną [22], a także z bendamustyną (B), łączącą cechy leku alkilującego i analogu purynowego [23].

Tabela 3. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) (źródło [1])**Table 3.** Indications for the initiation of treatment of chronic lymphocytic leukemia according to the criteria of the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) (source [1])

1. Zaawansowany okres kliniczny (Rai III–IV, Binet C)
2. Obecność objawów ogólnych choroby, bez innej uchwytniej przyczyny^a
3. Cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku
4. Niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na kortykosteroidoterapię
5. Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żeberowego) lub narastająca splenomegalia
6. Masywna (> 10 cm) lub narastająca limfadenopatia
7. Narastająca limfocytoza w stopniu > 50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w czasie krótszym niż 6 miesięcy

^aGorączka (> 38 °C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Tabela 4. Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) (źródło [1])**Table 4.** Complete remission of chronic lymphocytic leukemia according to the criteria of the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) (source [1])

Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej	≤ 4,0 G/l
Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia	Nieobecne
Liczba granulocytów we krwi obwodowej	> 1,5 G/l
Liczba płytek we krwi obwodowej	> 100 G/l
Stężenie hemoglobiny	> 11,0 g/dl
Limfocyty w szpiku kostnym	< 30% utkania, nietworzące grudek

W innym badaniu, obejmującym 938 nieleczonych chorych z CLL (Binet B i C), porównywano F z chemioterapią zawierającą antracykliny, w tym cyklofosfamid, adriamycynę i prednizon (CAP) oraz cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon (CHOP). Odsetek ORR wynosił odpowiednio 71,1%, 58,2% i 71,5%, w tym CR 40,1%, 15,2% i 29,6%. Różnice te były istotne statystycznie, przy czym nie odnotowano istotnych zmian w zakresie OS [24]. W badaniach tych potwierdzono wysoką skuteczność analogów puryn w leczeniu CLL, przy stosunkowo niewielkiej toksyczności hematologicznej i immunologicznej. Mimo różnic w odsetku uzyskiwanych remisji i czasu jej trwania, w żadnym badaniu nie wykazano istotnego wydłużenia OS. Należy jednak wziąć pod uwagę wieloletni przebieg choroby podstawowej, w trakcie którego dokonywano późniejszych zmian leczenia o charakterze krzyżowym [20–24].

Celem późniejszych badań była poprawa wyników leczenia analogami puryn poprzez łączenie ich z innymi cytostatykami. W badaniu III fazy, w którym porównywano 6 cykli F z 6 cyklami F w połączeniu z cyklofosfamidem (C) u wcześniej nieleczonych chorych z CLL (Binet C i progresywna postać Binet A/B), stwierdzono istotnie wyższy odsetek ORR (84,1% v. 95,3%) i CR (8,6% v. 20,3%) oraz wydłużenie PFS (21 miesięcy v. 46,7 miesiąca) w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu [25]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu, w którym porównywano wyniki leczenia kładrybiną w monoterapii lub w połączeniu z C [26]. Wyniki badania randomizowanego prowadzonego przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*), w którym porównywano skuteczność i toksyczność leczenia chorych z CLL w oparciu o schematy FC i kładrybina/C, nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności i toksyczności w obu badanych grupach [27].

Po wykazaniu największej skuteczności chemioterapii I linii w CLL w oparciu o analogi puryn, w połączeniu z C bez lub niego, naturalną kontynuacją prób poprawy jej skuteczności, analogicznie do innych chłoniaków indolentnych, było dołączenie do chemioterapii rytuksymabu (R). Zastosowanie R

chemioterapii I linii w CLL w oparciu o analogi puryn, w połączeniu z C bez lub niego, naturalną kontynuacją prób poprawy jej skuteczności, analogicznie do innych chłoniaków indolentnych, było dołączenie do chemioterapii rytuksymabu (R). Zastosowanie R

u wcześniej nieleczonych chorych z CLL umożliwiło uzyskanie 51-procentowego odsetka ORR, w tym 4-procentowej CR. Odsetek osób bez progresji choroby po roku i 2 latach od początku leczenia wynosił odpowiednio 62% i 49% [28, 29].

Keating i wsp. [30] leczyli 6 cyklami immunochemioterapii, składającej się z F (25 mg/m² przez 3 dni), C (250 mg/m² przez 3 dni) i R (375 mg/m², jednorazowo, pierwszego dnia każdego cyklu), 244 chorych i uzyskali 95-procentowy ORR, co było wynikiem istotnie lepszym w stosunku do historycznej grupy leczonej według schematu FC, w tym w odniesieniu do odsetka CR (70% v. 35%), mediany FFP (nieosiągnięta v. 47 miesięcy) i OS (nieosiągnięta v. 73 miesiące) [30]. W innym badaniu chorzy otrzymywali 6 comiesięcznych kursów F w połączeniu z R (FR) i następczym leczeniem konsolidującym R *versus* leczenie indukujące F z konsolidacją za pomocą R. W obu badanych grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek ORR (90% v. 77%, w tym CR 47% v. 28%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 miesiące mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte [31]. Wyniki uzyskane za pomocą immunochemioterapii były istotnie lepsze niż osiągnięte w historycznej grupie chorych leczonej jedynie F, w tym w odniesieniu do odsetka ORR (84% v. 63%), CR (38% v. 20%) oraz 2-letniego PFS (67% v. 45%) i OS (93% v. 81%) [32].

Wyniki badań retrospektywnych potwierdzono w prospektywnym badaniu randomizowanym III fazy (CLL8) niemieckiej grupy badawczej (GCLLSG, *German CLL Study Group*), w którym były porównywane skuteczność i toksyczność schematu FC *versus* FCR u 817 wcześniej nieleczonych chorych. Obie grupy były zrównoważone pod względem kliniczno-laboratoryjnej charakterystyki pacjentów oraz czynników rokowniczych. Odsetek chorych w stopniu zaawansowania Binet A stanowił 5%, Binet B — 64%, a Binet C — 32%. Średnia liczba podanych kursów w grupie leczonej za pomocą FCR wynosiła 5,2 *versus* 4,8 w grupie przyjmującej FC ($p = 0,006$), w tym 74% (FCR) i 67% (FC) chorych otrzymało 6 pełnych cykli, ale tylko 60,3% i 57,1% z Binet C. Zmniejszenie dawki o ponad 10% co najmniej w jednym kursie leczenia było udziałem 43% chorych leczonych FCR i 30% spośród przyjmujących FC. Całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie leczonej FCR w porównaniu z FC (95,1% v. 88,4%; $p = 0,001$), w tym CR (44,1% v. 21,8%; $p < 0,0001$). Po 3 latach obserwacji odsetek PFS był istotnie wyższy w grupie leczonej FCR (65%) w porównaniu z FC (45%) ($p < 0,0001$). Odsetki 3-letniego OS wynosiły odpowiednio 87% *versus* 83% ($p = 0,01$). Im-

munochemioterapia wiązała się z częstszymi epizodami leukopenii (24% v. 12%; $p < 0,0001$) i neutropenii (34% v. 21%; $p < 0,0001$) w stopniu 3. i 4. według WHO. Największą korzyść z leczenia FCR w odniesieniu do ORR, CR, PFS i OS obserwowano u chorych w stopniu Binet A i B [33].

W badaniu GCLLSG-CLL8 przeprowadzono także subanalizę dotyczącą jakości życia u pacjentów leczonych z użyciem FC i FCR. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące ogólnego poczucia zdrowia, sprawności motorycznej, emocjonalnej, społecznej, objawów chorobowych i/lub powikłań leczenia, w tym: zmęczenia, bólu, nudności, wymiotów, duszności, zaburzeń łaknienia i snu oraz występowania biegunek i zaparć. Oceny dokonano u 763 chorych (93%), którzy wypełnili co najmniej jeden kwestionariusz po zakończeniu terapii. W obu porównywanych grupach (FCR v. FC) nie było istotnych różnic w odniesieniu do badanych parametrów i w obu stwierdzono nieznaczny wzrost (5–10%) ogólnego poczucia zdrowia po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Autorzy badania konkludują, że lepsze wyniki leczenia uzyskane za pomocą FCR nie przyczyniają się do poprawy jakości życia w stosunku do pacjentów otrzymujących FC [34].

Ważnym potwierdzeniem wyników badania GCLLSG-CLL8 była metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z udziałem nieleczonych wcześniej chorych z CLL w odniesieniu do ORR, CR, PFS i OS uzyskiwanych za pomocą różnych schematów chemio- i immunochemioterapii, w tym z zastosowaniem FCR, FC, F, Chl, B i alemtuzumabu (A). Analiza wykazała, że leczenie według schematu FCR jest najbardziej skuteczne u wcześniej nieleczonych chorych z CLL w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych ORR i CR, a także PFS [35].

Trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w CLL, z wykorzystaniem schematu FC i innych przeciwciał monoklonalnych. Przesłanką do tych badań jest fakt, że R wymaga znacznej gęstości antygeny CD20 na powierzchni komórki docelowej, by wywołać jej śmierć w mechanizmie zależnym od dopełniacza, a jego ekspresja na komórkach CLL nie jest duża. Przeciwciałem nowej generacji jest humanizowane przeciwciało anti-CD20 (ofatumumab [O]). Cechuje się on większym powinowactwem do mniejszej pętli zewnątrzkomórkowego fragmentu CD20 znajdującej się bliżej błony komórkowej i tym samym wykazuje większe zdolności wiązania z docelowym antygenem, jego bardziej efektywną agregację, mniej nasiloną dysocjację z powierzchni komórki i zwiększoną zdolność aktywacji dopełniacza w porównaniu z R [36].

W badaniach klinicznych I i II fazy O wykazywał znaczną aktywność przeciwbiałaczkową w nawrotowych postaciach CLL, w tym opornych na F i A [37–39]. Wierda i wsp. [40] porównali skuteczność i toksyczność schematu OFC z przeciwciałem podawanym w dawce 500 mg lub 1000 mg u 61 nieleczonych wcześniej chorych z CLL. W obu badanych grupach leczenie 6 cyklami OFC ukończyło 71% i 57% chorych, w tym uzyskany odsetek ORR wyniósł odpowiednio 77% *versus* 73% i CR 32% *versus* 50%. Częstość powikłań, w tym infekcji, neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości i hemolizy nie różniła się istotnie w badanych grupach [40].

W kontekście prób zwiększenia skuteczności immunochemioterapii I linii w leczeniu CLL ważnym badaniem było prospektywne porównanie toksyczności i skuteczności schematu FCR *versus* FC w połączeniu z A (FCA) u 178 chorych poniżej 65. roku życia leczonych we Francji i Belgii w latach 2007–2009. W obu grupach zastosowano 6 cykli leczenia, odpowiednio u 76,5% i 71,4% chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była przedłużająca się neutropenia (74,6% *v.* 79,6%), której odsetek narastał w miarę leczenia po FCA i pozostawał na tym samym poziomie po FCR. Gorączkę o nieznannej etiologii (FUO, *fever of unknown origin*) obserwowano u 13 *versus* 27 chorych; 7 pacjentów zmarło — wszyscy z grupy leczonej za pomocą FCA. Rekrutację przerwano po objęciu randomizacją 165 chorych z powodu dużej toksyczności schematu FCA. Odsetek ORR wśród pierwszych 100 poddanych randomizacji chorych wyniósł 96% w grupie leczonej według schematu FCR w porównaniu z 85% w grupie poddanej terapii zgodnie ze schematem FCA ($p = 0,086$), w tym CR 78% *versus* 58% ($p < 0,072$) [41].

Podobne wyniki uzyskali Parikh i wsp. [42] po zastosowaniu immunochemioterapii I linii według schematu CFAR. Co ważne, odsetki uzyskanych ORR i CR nie zależały od stanu zaawansowania choroby, stanu mutacji *IGV_H*, ekspresji ZAP-70 i CD38, a PFS był istotnie krótszy u chorych z *del17p* i niezmutowaną postacią CLL. To może oznaczać, że schemat CFAR nie tylko nie jest bardziej skuteczny od FCR, ale także nie prowadzi do przełamania genetycznie uwarunkowanego niekorzystnego przebiegu klinicznego CLL, co sugerowano w odniesieniu do A we wcześniejszych badaniach [42].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że FCR pozwala na uzyskanie najwyższych odsetków i najlepszej jakości odpowiedzi na leczenie I linii w CLL i jest obecnie uznawana za standard terapii u wcześniej nieleczonych chorych w dobrym stanie ogólnym. Porównanie skuteczności i toksyczności FCR

z OFC w tym wskazaniu wymaga zakończenia obecnie prowadzonych badań prospektywnych. Wydaje się także, że zastosowanie A w I linii leczenia chorych z CLL nie powinno być kojarzone z programem FC lub FCR ze względu na znaczną toksyczność terapii skojarzonej i brak spodziewanych efektów dotyczących jej skuteczności.

Leczenie konsolidujące/ /podtrzymujące remisję

Interesującym kierunkiem badań jest próba wykorzystania A w konsolidacji remisji. Jednym z pierwszych takich badań było zastosowanie A jako konsolidacji CR i PR, uzyskanych po chemioterapii F lub FC. Z 21 zakwalifikowanych do udziału w tym badaniu chorych 11 poddano randomizacji do leczenia A w dawce 30 mg *i.v.* 2 razy w tygodniu przez 3 miesiące. Dalszą rekrutację przerwano ze względu na znaczny odsetek powikłań infekcyjnych, w tym jeden przypadek płucnej grzybicy kryptodlakowej, reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) wymagającą stosowania gancyklowiru u kolejnych 4 pacjentów oraz po jednym przypadku gruźlicy płuc i zakażenia wirusem opryszczki. Po 6 miesiącach od randomizacji 2 chorych z PR otrzymujących A uzyskało CR oraz 5 z 6 ocenianych chorych uzyskało remisję molekularną (MR, *molecular remission*). W tym samym czasie u wszystkich pacjentów pozostających jedynie pod obserwacją stwierdzono utrzymywanie się MRD, przy czym u 3 odnotowano progresję choroby [43]. Po medianie obserwacji wynoszącej 48 miesięcy PFS był istotnie dłuższy u chorych leczonych w konsolidacji A w porównaniu z chorymi pozostającymi pod obserwacją ($p = 0,004$), co korelowało z niższym poziomem MRD [44]. W innym badaniu, po zakończeniu 4 cykli F i uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby, pacjenci otrzymali konsolidację A w monoterapii. Spośród 36 leczonych osób CR uzyskano u 42%, a PR u 50% [45]. W kolejnym badaniu leczenie konsolidujące A po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię pozwoliło na uzyskanie 46-procentowej ORR, w tym 38-procentowej MR [46].

Ważnym badaniem ukierunkowanym na sprawdzenie, czy konsolidacja A przyczynia się do eradykacji MRD i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od leczenia kolejnej linii i OS, była praca Moretona i wsp. [47]. Badanie przeprowadzono w grupie 91 chorych poddanych uprzednio chemioterapii, w tym 44 wykazujących oporność na analogi purynowe. Poziom MRD oceniano w szpiku kostnym za pomocą cytometrii przepływowej, a za wynik ujemny przyjmowano obecność mniej niż jednej komórki

białczkowej na 10^5 komórek prawidłowych [47]. W wyniku konsolidacji uzyskano CR u 32 chorych (36%), PR — u 17 (19%), a brak odpowiedzi — u 42 pacjentów (46%). Spośród 44 chorych opornych na analogi purynowe, u 22 odnotowano odpowiedź na leczenie A. Eradykację MRD z krwi obwodowej i szpiku uzyskano u 18 chorych (20%), u których obserwowano istotnie dłuższy OS (84% po 5 latach) i czas do leczenia kolejnej linii ($p < 0,0001$) w porównaniu z pacjentami MRD(+) będącymi w CR, PR lub bez remisji.

Lin i wsp. [48] w konsolidacji podawali A 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni (łącznie 18 dawek) 102 osobom uzyskującym co najmniej stabilizację choroby po 6 cyklach FR. Po indukcji (77% chorych otrzymało 6 planowanych cykli FR) uzyskano odsetki ORR i CR odpowiednio u 90% i 29% osób, w tym eradykację MRD u 15% pacjentów. Po konsolidacji A, którą otrzymało 58 chorych (58%), w tym 42 osoby (72%) po 18 zaplanowanych wcześniej dawkach, odsetki ORR, CR i MRD(–) wynosiły odpowiednio 91%, 66% i 50%. Odsetki 2-letniego PFS (76% v. 70%) i OS (84% v. 88%) nie różniły się istotnie między chorymi otrzymującymi A i niepoddanymi konsolidacji. Podobnie jak w innych badaniach, zwrócono uwagę na częste powikłania infekcyjne immunoterapii, mimo profilaktyki trimetoprimem/sulfametoksazonem i walacyklowirem, przy czym w okresie konsolidacji zmarło 5 pacjentów będących w CR po leczeniu indukującym [48].

Reasumując, należy podkreślić, że choć A zastosowany w konsolidacji zwiększa odsetki i jakość odpowiedzi na leczenie indukujące remisję, to jednak przyczynia się do istotnego zwiększenia toksyczności, w tym u pacjentów będących w CR. Chorzy w trakcie leczenia i do 2 miesięcy po jego zakończeniu wymagają monitorowania reaktywacji CMV oraz profilaktyki zakażeń *Pneumocystis carinii* i wirusem opryszczki [49]. Ze względu na liczne i ciężkie powikłania infekcyjne zastosowanie leczenia konsolidującego z wykorzystaniem A powinno być ograniczone do chorych z grupy wysokiego ryzyka, wobec których przyjęto strategię leczenia radykalnego (ryc. 1). Nie jest wykluczone, że bezpieczniejszą opcją terapeutyczną w tym wskazaniu klinicznym okaże się leczenie podtrzymujące za pomocą R, podobnie jak w innych chłoniakach indolentnych. Obecnie takie badanie prowadzi PALG.

Autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Leczenie konsolidujące i/lub podtrzymujące stwarza większe szanse na eradykację MRD, co nie tylko może się przyczynić do poprawy skuteczno-

ści terapii, ale także umożliwia kolekcjonowanie autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia. W badaniu Kwok i wsp. [50] uzyskanie MRD(–) w szpiku, zwłaszcza w wyniku leczenia I linii, było niezależnym od wieku, zaawansowania klinicznego i rodzaju zastosowanej terapii markerem predykcyjnym dłuższych PFS i OS. W badaniu tym 58 chorych z MRD(–), w porównaniu z 34 MRD(+), po leczeniu I linii osiągnęło 5-letni odsetek PFS 89% versus 0% i OS 95% versus 53% [50].

Sutton i wsp. [51] poddali wstępnemu leczeniu 3 cyklami mini-CHOP, a następnie 3 cyklami F 241 wcześniej nieleczonych chorych z CLL poniżej 66. roku życia. Pacjentów uzyskujących CR poddano randomizacji do grup: objętej obserwacją versus poddanej auto-HSCT, a chorzy bez CR otrzymywali cisplatynę, arabinozyd cytozyny i deksametazon (DHAP) i bez względu na odpowiedź poddano ich randomizacji do auto-HSCT lub 3 kolejnych cykli FC. Początkowo leczono 236 chorych, z których CR uzyskało 43,6% (ORR 89,8%). Odsetek 3-letniego OS u 199 spośród 236 objętych randomizacją chorych wyniósł 90,9%, w tym 105 było w CR po leczeniu wstępnym i otrzymało auto-HSCT ($n = 53$) lub zostało poddanych jedynie obserwacji ($n = 52$). Odsetek 3-letniego okresu bez niepomyślnych zdarzeń (EFS, *event free survival*) u tych pacjentów wyniósł odpowiednio 78,7% i 31,3% ($p < 0,00001$), bez różnic w zakresie OS. Ponadto 94 ze 199 objętych randomizacją chorych nie uzyskało CR po leczeniu wstępnym i otrzymało DHAP, a następnie auto-HSCT ($n = 46$) lub było poddanych jedynie obserwacji ($n = 48$). Odsetek 3-letniego EFS u tych chorych wyniósł odpowiednio 46,5% i 43,2%; nie było różnic w zakresie OS. W całej badanej grupie pacjentów jedynym czynnikiem prognostycznym w zakresie EFS ($p = 0,0001$) i OS ($p = 0,04$) była obecność del17p [51].

Równie obiecujące wyniki po zastosowaniu auto-HSCT jako konsolidacji leczenia I linii, po której wystąpiła CR lub bardzo dobra częściowa odpowiedź, uzyskała grupa EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*). U 223 objętych randomizacją chorych mediana PFS wyniosła 43 miesiące w grupie *wait and watch* i nie została osiągnięta po auto-HSCT. Odsetki 5-letnich PFS wyniosły 48% i 65% ($p = 0,005$), a OS — 92% i 91%. Nie obserwowano istotnych różnic w odsetkach śmiertelności zależnej od leczenia w obu badanych grupach [52].

Jak dotąd, nie ma żadnych randomizowanych badań, w których porównano by auto-HSCT z konwencjonalną chemioterapią w CLL, a dotychczas opublikowane wyniki pochodzą z badań różniących

się istotnie pod względem kryteriów doboru pacjentów oraz rodzaju leczenia poprzedzającego auto-HSCT, w tym eradykacji komórek białaczkowych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Uzyskane wyniki wskazują na odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej (TRM, *transplant-related mortality*) wynoszący 4–10%. Odsetek TRM wydaje się zależeć od aktywności choroby w chwili przeprowadzenia auto-HSCT i liczby wcześniejszych linii chemioterapii. Rokowanie jest lepsze w przypadku uzyskania przed przeszczepieniem CR i MRD(–). Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że auto-HSCT nie pozwala na uzyskanie wyleczenia CLL i nie przelamuje niekorzystnego znaczenia rokowniczego del17p [53, 54].

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu osoby z CLL do allo-HSCT niezbędna jest informacja o czynnikach rokowniczych, które mogą wskazywać na agresywny przebieg choroby. Należą do nich przede wszystkim obecność aberracji cytogenetycznej del17p oraz stwierdzenie oporności na I linię leczenia w oparciu o analogi purynowe. Poza tym pacjent kwalifikowany do allo-HSCT powinien być w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących i w wieku poniżej 55–60 lat [55–57]. Poza spełnieniem warunków ogólnych do intensywnego leczenia konieczne jest także pozyskanie zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.

Mimo pełnej zgodności w zakresie antygenów leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigens*) między dawcą i biorcą, odsetek TRM po mieloablacyjnym allo-HSCT jest bardzo wysoki i wynosi 22–52% [55–60]. Procedura allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, *reduced-intensity conditioning*) minimalizuje to ryzyko do około 20% [58–60]. Ocena znaczenia klinicznego tej metody leczenia jest obecnie przedmiotem intensywnych badań, ponieważ to jedyna opcja terapeutyczna umożliwiająca wyleczenie. Świadczy o tym obecność reakcji przeszczep przeciwko białaczce (GVL, *graft versus leukemia*), mierzonej eradykacją MRD po allo-HSCT i/lub następczej infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocytes infusion*) oraz obecność *plateau* na krzywej przeżycia chorych poddanych allo-HSCT [55–60].

W przeciwieństwie do auto-HSCT przeszczepienie allogeniczne stwarza szansę odwrócenia niekorzystnego przebiegu klinicznego CLL z del17p. Świadczą o tym wyniki prospektywnego badania klinicznego II fazy prowadzonego przez GCLLSG, w którym procedurę RIC i allo-HSCT przeprowadzono u 90 chorych z CLL wysokiego ryzyka. Po

medianie obserwacji wynoszącej 46 miesięcy (zakres 7–102) 4-letnie odsetki śmiertelności niezwiązanej z nawrotem białaczki (NRM, *non-relapse mortality*), EFS i OS wynosiły odpowiednio 23%, 42% i 65%. U 27 chorych, u których w wyniku leczenia uzyskano eradykację MRD, 4-letni EFS wyniósł 89%. W analizie wielowariantowej czynnikami o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym dla EFS i OS były aktywność choroby podstawowej przed przeszczepieniem oraz deplecja limfocytów T *in vivo* za pomocą A. Nie były nimi: obecność del17p, wcześniejsza oporność na analogi purynowe ani rodzaj dawcy (spokrewniony *v.* niespokrewniony). Wyniki tego badania potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące skuteczności allo-HSCT w CLL wysokiego ryzyka, w tym przebiegającej z niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi i/lub opornością na analogi purynowe [57].

Leczenie powikłań CLL

W leczeniu pacjentów z CLL należy pamiętać o możliwych powikłaniach choroby podstawowej, wymagających odrębnego postępowania. W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, zwykle niedokrwistości i rzadziej małopłytkowości, postępowaniem z wyboru będzie kortykosteroidoterapia. W przypadku stwierdzenia oporności należy rozważyć rozpoczęcie immuno- bądź immunochemioterapii z wykorzystaniem R. Jeśli utrzymuje się aktywny proces hemolityczny lub małopłytkowość autoimmunologiczna, a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hipersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. W przypadku wystąpienia czystoczerwonokrwinkowej aplazji szpiku leczeniem z wyboru będzie zastosowanie cyklosporyny. Jeżeli CLL towarzyszy bezwzględna hipogammaglobulinemia (< 300 mg/dl) i zwiększona skłonność do zakażeń, należy rozważyć przetaczanie chorym roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, w odstępach 3–4 tygodni [61].

Nowe kierunki badań w leczeniu CLL

Próbą poprawy skuteczności immunochemioterapii I linii w CLL jest zastąpienie leczenia skojarzonego według schematu FC przez B — lek o profilu działania łączącym substancję alkilującą i analog purynowy. Knauf i wsp. [23] poddali randomizacji 319 chorych do grupy otrzymującej 6 cykli B (100 mg/m², dni 1.–2.) lub Chl (0,8 mg/kg mc., dni 1. i 15.). Odsetek uzyskanych ORR wynosił 68% *versus* 31%, w tym CR — 31% *versus* 2% (p < 0,0001),

mediana PFS — 21,6 miesiąca *versus* 8,3 miesiąca ($p < 0,0001$) i nie było istotnych różnic w zakresie OS. Istotnie nasilone działania niepożądane wystąpiły u 40% osób leczonych B oraz u 19% otrzymujących Chl, w tym infekcje — odpowiednio u 8% i u 3% chorych [23].

W innym badaniu Fischer i wsp. [62] oceniali skuteczność i toksyczność schematu BR u 117 chorych. Po podaniu 583 cykli odnotowano niewielki odsetek działań niepożądanych w stopniu 3.–4., w tym infekcji — 5,1%, neutropenii — 6,5%, małopłytkowości — u 6,1% chorych. Uzyskano wysoki odsetek ORR (90,9%), w tym 43% u chorych z del17p, CR — 32,7%, MRD(–) we krwi obwodowej — u 29/50 chorych i 7/25 w szpiku. Mediana PFS nie została osiągnięta [62]. Na podstawie wyników tego badania GCLLSG rozpoczęła niedawno randomizowaną próbę kliniczną, w której są porównywane skuteczność oraz toksyczność BR i FCR w leczeniu I linii. U pacjentów w podeszłym wieku lub niekwalifikujących się do wyżej wymienionych schematów immunochemioterapii korzystną opcją terapeutyczną może być skojarzone zastosowanie Chl z R [63], lenalidomidu z R [64] lub schematu FCR ze zmniejszoną dawką F i C (FCR-*Lite*) [65]. Co istotne, w tej grupie pacjentów nie wykazano jednoznacznej przewagi stosowania F nad Chl w I linii leczenia [66].

Interesujące wyniki, wymagające jednak potwierdzenia przez inne grupy badawcze, uzyskali Xu i wsp. [67]. Autorzy ci przyjęli założenie, że uzupełnienie niedoborów dopełniacza wskutek przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) może zwiększyć efekt przeciwbiałaczkowy R. U 12 chorych z nawrotową postacią CLL, w tym leczonych wcześniej F i R, zastosowano 2 j. FFP, a następnie R w dawce 375 mg/m² w monoterapii co 1–2 tygodnie, od 2 do 5 cykli. U wszystkich leczonych osób uzyskano szybką odpowiedź kliniczną i cytologiczną, ze zmniejszeniem leukocytozy, rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych i śledziony, a także ograniczeniem stopnia małopłytkowości i niedokrwistości. Całkowite remisje uzyskano u 4 (33%), a PR — u 6 chorych (50%). Leczenie było bardzo dobrze tolerowane [67].

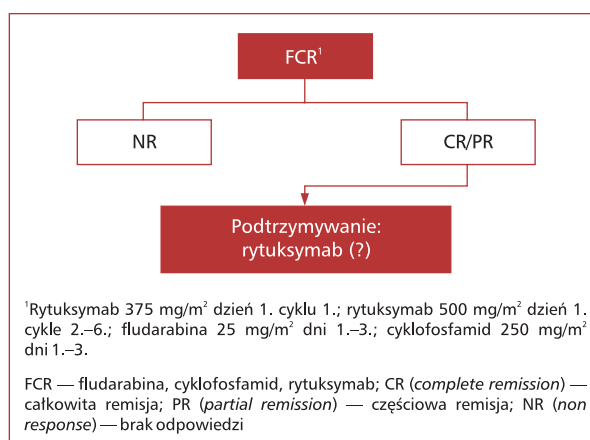
Spośród innych przeciwciał monoklonalnych o potencjalnym znaczeniu klinicznym w leczeniu CLL należy wymienić glikozylowane humanizowane przeciwciało anty-CD20 [68–70] oraz anty-CD23 [71], anty-CD37 [72], anty-CD19 [73] i anty-CD22 [74]. Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, których przykładem jest flawopiridol — inhibitor kinazy cyklicznej [75].

Podsumowanie

Strategię leczenia CLL należy opracować w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. Powinna ona uwzględniać wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby oraz obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych i cytogenetycznych, a w przypadku dostępności metod molekularnych — także stanu mutacji somatycznej *IGV_H*. W przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez NCI-WG i przedstawionych w tabeli 3, może on jedynie pozostawać pod obserwacją.

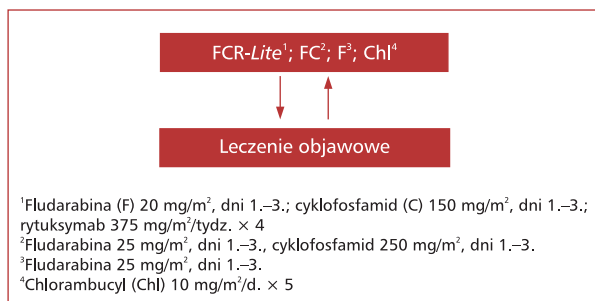
Jeśli spełnione jest co najmniej jedno kryterium, podstawą decyzji dotyczącej wyboru terapii muszą być cele, które chce się osiągnąć. W przypadku gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS bez względu na wiek. Jako leczenie I linii zaleca się wówczas immunochemioterapię opartą na schemacie FCR. Strategia wykorzystująca leczenie podtrzymujące z zastosowaniem R w tym wskazaniu klinicznym jest przedmiotem badań (ryc. 2).

W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55. rz.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych schorzeń towarzyszących, celem terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR i wydłużenie



Rycina 2. Standardowa immunochemioterapia przewlekłej białaczki limfocytowej

Figure 2. Standard immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia



Rycina 3. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej

Figure 3. Palliative therapy of chronic lymphocytic leukemia

PFS/OS, ale także osiągnięcie MR i wyleczenia. W tym celu wskazane byłoby podanie w I linii immunochemioterapii FCR i ewentualnie konsolidacji z wykorzystaniem A. W przypadku uzyskania MRD(–) i/lub MR należy rozważyć przeprowadzenie auto-HSCT. Jeśli jest dostępny zgodny dawca, należy rozważyć zastosowanie RIC allo-HSCT, zwłaszcza w przebiegu CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego i po wykazaniu oporności na analogi purynowe (ryc. 1).

Jeżeli wiek i/lub stan ogólny chorego i/lub schorzenia towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii w pełnych dawkach, zaleca się zmniejszenie jej dawki (FCR-Lite), zastosowanie cytostatyków w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej (ryc. 3).

Piśmiennictwo

- Hallek M., Cheson B.D., Catoversusky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
- Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
- Stilgenbauer S., Bullinger L., Lichter P. i wsp. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16: 993–1007.
- Crespo M., Bosch F., Villamor N. i wsp. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1764–1775.
- Wiestner A., Rosenwald A., Barry T.S. i wsp. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003; 101: 4944–4951.

- Rassenti L.Z., Huynh L., Toy T.L. i wsp. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 893–901.
- Damle R.N., Wasil T., Fais F. i wsp. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847.
- Ibrahim S., Keating M., Do K.A. i wsp. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 181–186.
- Krober A., Seiler T., Benner A. i wsp. V(H) mutation status, CD38 expression level genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1410–1416.
- Hamblin T.J., Orchard J.A., Gardiner A. i wsp. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood* 2000; 95: 2455–2457.
- Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1910–1916.
- Hallek M., Wanders L., Ostwald M. i wsp. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk. Lymphoma* 1996; 22: 439–447.
- Reinisch W., Willheim M., Hilgarth M. i wsp. Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2146–2152.
- Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A., Oscier D.G., Stevenson F.K. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1848–1854.
- Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J. Clin. Invest.* 1998; 15: 102: 1515–1525.
- Mauerer K., Zahrieh D., Gorgun G. i wsp. Immunoglobulin gene segment usage, location and immunogenicity in mutated and unmutated chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 499–510.
- Tobin G., Thunberg U., Johnson A. i wsp. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 2262–2264.
- Bosch F., Muntanola A., Giné E. i wsp. Clinical implications of ZAP-70 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2006; 70: 214–217.
- Rassenti L.Z., Jain S., Keating M.J. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 1923–1930.
- Dighiero G., Maloum K., Desablens B. i wsp. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1506–1514.
- Rai K.R., Petersom B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–1757.
- Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723–2729.
- Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4378–4384.
- Leporrier M., Chevret S., Cazin B. i wsp. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98: 2319–2325.

25. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. i wsp. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
26. Robak T., Błoński J.Z., Góra-Tybor J. i wsp. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006; 108: 473–479.
27. Robak T., Jamrozik K., Góra-Tybor J. i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1863–1869.
28. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. i wsp. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2165–2170.
29. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S. i wsp. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153–2164.
30. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
31. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. i wsp. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6–14.
32. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49–53.
33. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
34. Eichhorst B.F., Fischer K., Fink A.M. i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) in patients receiving chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) or fludarabine and cyclophosphamide (FC) for first line therapy with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 3438.
35. Janssens A., Foà R., Keating M., Ouwens M., Tatt I., Carr E. Comparative efficacy of first line therapies for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analyses. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3432.
36. Cheson B.D. Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3525–3530.
37. Coiffier B., Lepretre S., Pedersen L.M. i wsp. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008; 111: 1094–1100.
38. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J. i wsp. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1749–1755.
39. Lemery S.J., Zhang J., Rothmann M.D. i wsp. U.S. Food and Drug Administration approval: ofatumumab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 4331–4338.
40. Wierda W.G., Kipps T.J., Dürig J. i wsp. Ofatumumab combined with fludarabine and cyclophosphamide (O-FC) shows high activity in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a randomized, multicenter, international, two-dose, parallel group, phase II trial. *Blood* 2009; 114: abstrakt 207.
41. Lepretre S., Aurran T., Mahe B. i wsp. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and mab-campath (Cam) (FCCam) in previously untreated patients (pts) with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): experience on safety and efficacy within a randomised multicenter phase III trial of the French Cooperative Group on CLL and WM (FCGCLL/MW) and the "Groupe Ouest-Est d'Etudes Des Leucémies Aigües Et Autres Maladies Du Sang" (GOELAMS): CLL2007FMP (for fit medically patients). *Blood* 2009; 114: abstrakt 538.
42. Parikh S.A., Keating M., O'Brien S. i wsp. Frontline combined chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab and rituximab (CFAR) in high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 208.
43. Wendtner C.M., Ritgen M., Schweighofer C.D. i wsp. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission-experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004; 18: 1093–1101.
44. Schweighofer C.D., Ritgen M., Eichhorst B.F. i wsp. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 95–98.
45. Rai K., Byrd J.C., Petersen B.L. i wsp. A phase II trial of fludarabine followed by alemtuzumab (Campath-1H) in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with active disease: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study 19901. *Blood* 2002; 100: abstrakt 772.
46. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. i wsp. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768–773.
47. Moreton P., Kennedy B., Lucas G. i wsp. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2971–2979.
48. Lin T.S., Donohue K.A., Byrd J.C. i wsp. Consolidation therapy with subcutaneous (sc) alemtuzumab after fludarabine and rituximab (FR) induction therapy improves the complete response (CR) rate in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and eradicates minimal residual disease (MRD) but is associated with severe infectious toxicity: final analysis of CALGB study 10101. *Blood* 2009; 114: abstrakt 210.
49. Osterborg A., Foà R., Bezares R.F. i wsp. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1980–1988.
50. Kwok M., Rawstron A.C., Varghese A., Hillmen P. Minimal residual disease is a predictor for progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia (CLL) that is independent of the type or line of therapy. *Blood* 2009; 114: abstrakt 540.
51. Sutton L., Chevret S., Maloum K. i wsp. Autologous stem cell transplantation (ASCT) in CLL. Results of a phase III randomized multicenter trial. *Blood* 2009; 114: abstrakt 878.
52. Michallet M., Dreger P., Sutton L. i wsp. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in CLL: first results of an EBMT randomized trial comparing autotransplant versus wait and watch. *Blood* 2009; 114: abstrakt 877.

53. Gribben J.G., Zahrieh D., Stephans K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
54. Dreger P., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. The prognostic impact of autologous stem cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia: a risk-matched analysis based on the VH gene mutational status. *Blood* 2004; 103: 2850–2858.
55. Gribben J.G. Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukaemia. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20: 513–527.
56. Sorrow M.L., Maris M.B., Sandmaier B.M. i wsp. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3819–3829.
57. Dreger P., Döhner H., Ritgen M. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2010 [w druku].
58. Michallet M., Archimbaud E., Bandini G. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 311–315.
59. Pavletic S.Z., Khouri I.F., Haagenson M. i wsp. Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5788–5794.
60. Thomson K.J., Mackinnon S. Role of allogeneic transplantation in low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2006; 13: 273–279.
61. Gribben J.G. How I treat CLL up front. *Blood* 2010; 115: 187–197.
62. Fischer K., Cramer P., Stilgenbauer S. i wsp. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstrakt 205.
63. Hillmen P., Gribben J.G., Follows G.A. i wsp. An open-label phase II study to investigate the safety and efficacy of rituximab plus chlorambucil in previously untreated patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 3428.
64. Ferrajoli A., Badoux X.C., O'Brien S. i wsp. Combination therapy with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 206.
65. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. i wsp. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 498–503.
66. Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. i wsp. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–3391.
67. Xu W., Li J., Miao K. i wsp. Rituximab combining with fresh frozen plasma for the treatment of patients with refractory advanced CLL. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3450.
68. Patz M., Forcob N., Müller B. i wsp. Depletion of chronic lymphocytic leukemia cells from whole blood samples mediated by the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101. *Blood* 2009; 114: abstrakt 2365.
69. Zenz T., Volden M., Mast T. i wsp. In vitro activity of the type II anti-CD20 antibody GA101 in refractory, genetic high-risk CLL. *Blood* 2009; 114: abstrakt 2379.
70. Morschhauser F., Cartron G., Lamy T. i wsp. Phase I study of RO5072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 884.
71. Shehata M., Schnabl S., Ponath E. i wsp. Lumiliximab triggers apoptosis mechanisms in CLL cells through the inhibition of PI3-K/Akt pathway. *Blood* 2009; 114: abstrakt 2371.
72. Andritsos L., Furman R.R., Flinn I.W. i wsp. A phase 1 trial of TRU-016, an anti-CD37 small modular immunopharmaceutical (SMIP™) protein in relapsed and refractory CLL: early promising clinical activity. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3424.
73. Camacho L.H., Joyce R., Brown J.R. i wsp. A phase 1, open-label, multi-center, multiple-dose, dose-escalation study of MDX-1342 in patients with CD19-positive refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3425.
74. Ringshausen I., Decker T., Biberacher V. i wsp. Bryostatins enhances the cytotoxic effects of anti-CD22 immunotoxins in CLL by two distinct mechanisms: implications for a sequential therapy. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3429.
75. Lin T.S., Ruppert A.S., Johnson A.J. i wsp. Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6012–6018.