

Anna Szmigielska-Kapłon, Tadeusz Robak

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych

Chronic lymphocytic leukemia treatment based on the results of recent clinical trials

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
Klinika Hematologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
ul. Ciołkowskiego 2, 90-510 Łódź
e-mail: robaktad@csk.umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka limfatyczna wiąże się z akumulacją dojrzałych, spoczynkowych komórek limfoidalnych o niskim wskaźniku mitotycznym. Powoduje to stosunkowo niewielką wrażliwość na większość stosowanych klasycznych cytostatyków. Strategie terapeutyczne stosowane w przewlekłej białaczce limfatycznej są zróżnicowane i uzależnione głównie od zaawansowania klinicznego i dynamiki procesu chorobowego. U wielu pacjentów charakteryzujących się niskim stopniem zaawansowania choroby przyjmuje się postawę wyczekującą do czasu progresji.

Do leków stosowanych w przypadku progresywnej postaci przewlekłej białaczki limfatycznej należą środki alkilujące, analogi nukleozydów purynowych (PNA), a także przeciwciała monoklonalne przeciw antygenowi CD20 (rituksimab) oraz przeciw antygenowi CD52 (alemtuzumab). W badaniach randomizowanych wykazano, że u pacjentów otrzymujących PNA występuje większy odsetek odpowiedzi na leczenie niż u chorych, u których stosowano leki alkilujące. Za pomocą PNA częściej uzyskuje się również całkowite remisje oraz wydłużenie okresu wolnego od nawrotu choroby. Przeciwciała monoklonalne, zwłaszcza alemtuzumab, są skuteczne u pacjentów z nawrotem przewlekłej białaczki limfatycznej oraz w przypadku oporności na PNA. Rituksimab jest bardziej skuteczny, jeśli jest stosowany łącznie z PNA.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfatyczna, leki alkilujące, analogi nukleozydów purynowych, przeciwciała monoklonalne

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia is characterized by accumulation of mature, resting lymphocytes with low mitotic index. Therapeutic strategies employed in chronic lymphocytic leukemia depend on stage of the disease and its tendency to progression. Patients with stable disease are often observed only for many years without treatment.

Chemotherapeutic armamentarium consists of alkylating agents, purine nucleoside analogs and monoclonal antibodies against CD20 antigen (rituximab) and against CD52 (alemtuzumab). Randomized trials have shown higher response rates including complete response rates and prolongation of disease free survival in case of purine nucleoside analogs as compared with alkylating agents. Monoclonal antibodies especially alemtuzumab are highly active in relapsed or refractory to standard treatment cases. Combination of rituximab with PNA enhances its efficacy.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, alkylating agents, purine nucleoside analogs, monoclonal antibodies

Wstęp

Przewlekła białaczka limfatyczna należy do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości. Charakteryzuje się klonalnym rozrostem dojrzałych komórek limfoidalnych typu B. Jest najczęściej występującym typem białaczki wśród osób dorosłych w Europie i Ameryce Północnej [1]. Istotą choroby jest wydłużony czas życia limfocytów i wynikająca stąd akumulacja dojrzałych komórek limfoidalnych o niskim potencjale proliferacyjnym. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoznania choroby wynosi około 65 lat. Około 10–15% pacjentów w chwili rozpoznania ma poniżej 55 lat [2]. W ponad połowie przypadków chorobę rozpoznaje się na podstawie przypadkowo wykonanej morfologii.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej przedstawiono w wytycznych opracowanych przez grupę roboczą, której działalność sponsorowana jest przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (*National Cancer Institute — sponsored Working Group*) [3]. U większości pacjentów charakteryzujących się niskim stopniem zaawansowania przewlekłej białaczki limfatycznej (0 wg Rai lub A wg Bineta) i stabilnym przebiegiem choroby nie jest konieczne stosowanie chemioterapii przez wiele lat, a leczenie rozpoczyna się w wypadku progresji choroby. Taką wyczekującą strategię leczenia określa się jako *watch and wait*. Wskazaniem do leczenia jest progresywna postać białaczki charakteryzująca się narastającą limfadenopatią, hepatosplenomegalią oraz podwojeniem limfocytozy w czasie krótszym niż 12 miesięcy. Wystąpienie u pacjenta objawów ogólnych choroby, takich jak: zmniejszenie masy ciała, gorączka bez uzasadnionej przyczyny, poty lub zwiększona częstość powikłań infekcyjnych, może również skłaniać do rozpoczęcia leczenia. Powikłania immunologiczne przewlekłej białaczki limfatycznej, takie jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna lub małopłytkowość immunologiczna, które nie reagują na leczenie glikokortykosteroidami, stanowią wskazanie do zastosowania cytostatyków. Różnorodny przebieg choroby u poszczególnych osób skłania do indywidualnego opracowania postępowania terapeutycznego u każdego pacjenta.

Najważniejsze znaczenie rokownicze mają opracowane przed wielu laty przez Bineta oraz Raia klasyfikacje kliniczne [4, 5]. Do klasycznych czynników prognostycznych należą liczba limfocytów, czas po zdwojeniu limfocytozy oraz rodzaj nacieczenia szpiku (tab. 1). W ostatnich latach potwierdzono wartość kilku nowych czynników prognostycznych [6–9]. Należą do nich markery wykrywane w surowicy, takie jak aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), aktywność kinazy tymidynowej, stężenie β_2 -mikroglobuliny oraz rozpuszczalnego antygenu CD23 (sCD23). Duże znaczenie rokownicze ma obecność anomalii cytogenetycznych [10]. Niekorzystnym czynnikiem prognostycz-

nym jest występowanie izolowanych nieprawidłowości chromosomu 17 oraz chromosomu 11 (delecja 11q oraz delecja 17p). Anomalia chromosomu 13 koreluje z długim czasem przeżycia pacjentów. U osób charakteryzujących się pośrednim rokowaniem występują zaburzenia budowy chromosomu 12 (trisomia 12) lub prawidłowy kariotyp. Znaczenie prognostyczne ma również mutacja genu dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin oraz ekspresja na komórkach białaczkowych antygenów CD38 oraz ZAP70 [7–9]. Stare i nowe czynniki prognostyczne przedstawiono w tabeli 1.

Przez wiele lat u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną stosowano chlorambucyl jako lek z wyboru. Obecnie stosuje się również analogi nukleozydów purynowych (PNA, *purine nucleoside analogs*) oraz przeciwciała monoklonalne (tab. 2).

Leki alkilujące w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej

Leki alkilujące, głównie chlorambucyl, który często łączy się z glikokortykosteroidami, stanowią do dziś „złoty standard” w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną. Preparaty z tej grupy często stosuje się w monoterapii lub w połączeniu z PNA, fludarabiną (FA) lub kładrybiną (2-CdA).

Chlorambucyl w monoterapii lub skojarzony z prednizonem

Chlorambucyl stosuje się w przewlekłej białaczce limfatycznej od ponad 50 lat. Mechanizmu działania tego leku jednak dokładnie nie poznano. Chlorambucyl wiąże się z DNA, RNA oraz z białkami i składnikami błony komórkowej [10]. Najważniejszym mechanizmem przeciwbiałaczkowego działania leku jest prawdopodobnie tworzenie połączeń między poszczególnymi niciami DNA. Cytotoksyczny efekt chlorambucylu wiąże się również z indukowaniem przez ten lek apoptozy na drodze kontrolowanej przez białko p53 [11].

W zależności od dawki leku u 60–90% pacjentów uzyskuje się odpowiedź na leczenie chlorambucylem stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem [12–14]. Doustne stosowanie chlorambucylu w dawce 4–8 mg/m² dziennie przez 4–8 tygodni lub w dawce 15–30 mg/m² co 2–4 tygodnie umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 30–70% pacjentów [15]. Największą skuteczność tego leku stwierdzono w wypadku stosowania go w stałej dawce 15 mg/dobę aż do osiągnięcia całkowitej remisji (CR, *complete remission*) lub wystąpienia toksyczności 3 stopnia. Leczenie to prowadzono maksymalnie przez 6 miesięcy [5]. Odpowiedź na leczenie (OR, *overall response*) uzyskano u 89,9% pacjentów, w tym u 59,9% osób z CR. W badaniu tym wykazano również,

Tabela 1. Stare i nowe czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej**Table 1. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia**

Parametr	Korzystny	Niekorzystny
Stare czynniki prognostyczne		
Okres kliniczny według Bineta	A	B, C
Okres kliniczny według Rai	0	I, II, III, IV
Trepanobiopsja — typ nacieku	Grudkowy	Rozlany
Odsetek limfocytów w aspiracie szpiku	< 80%	> 80%
Leukocytoza ($\times 10^9$)	< 50	> 50
Czas zdwojenia limfocytozy	< 12 miesięcy	> 12 miesięcy
Nowe czynniki prognostyczne		
LDH, β_2 -mikroglobulina, sCD23, kinaza tymidynowa	Prawidłowe stężenie w surowicy	Podwyższone stężenie w surowicy
Cytogenetyka	Prawidłowa	del (11q)
Izolowana	del (13q)	del (17p)
Ekspresja CD 38	< 30%	> 30%
Gen IgV _H	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP 70	Brak	Obecny

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; sCD23 — rozpuszczalny antygen CD23; gen IgV_H — gen dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin; del — delecja; ZAP 70 (*zeta-chain-associated kinase protein 70*) — kinaza proteinowa 70 związana z łańcuchem zeta

Tabela 2. Leki przeciwbiałaczkowe stosowane w przewlekłej białaczce limfatycznej**Table 2. Antileukemic drugs in chronic lymphocytic leukemia**

Grupa leków	Preparaty
Leki alkilujące	Chlorambucyl (Leukeran) Cyklofosfamid (Endoksan)
Analogi nukleozydów purynowych	Fludarabina (Fludara) Kladrybina (Biodribin, 2-chlorodeoksyadenozyna)
Przeciwciała monoklonalne	Alemtuzumab (Campath-1H) Rituksimabuksimab (Mabthera)

że leczenie podtrzymujące chlorambucylem w dawce 5–15 mg 2 razy w tygodniu może mieć istotne znaczenie w osiągnięciu długotrwałego efektu leczenia. Chlorambucyl stosuje się w przewlekłej białaczce limfatycznej w monoterapii lub w połączeniu z glikokortykosteroidami. Han i wsp. [16] wykazali, że terapia skojarzona chlorambucylem i prednizonem umożliwia uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie niż stosowanie tych leków w monoterapii. Stwierdzono jednak, że skojarzone leczenie tymi preparatami nie wydłużało

czasu przeżycia pacjentów w porównaniu ze stosowaniem chlorambucylu w monoterapii [16].

Leki alkilujące w terapii skojarzonej z innymi cytostatykami

Wielokrotnie oceniano skuteczność i toksyczność łącznego stosowania leków alkilujących z cytostatykami z innych grup w leczeniu pierwszej linii w przewlekłej białaczce limfatycznej. W badaniach randomizowanych, porównujących skuteczność schematu CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) z chlorambucylem stosowanym w średnich dawkach, nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia pacjentów w obydwu grupach [13]. Chlorambucyl stosowany w dużych dawkach okazał się skuteczniejszy niż leki stosowane według schematu CHOP [13]. W grupie leczonej chlorambucylem odsetek OR był wyższy niż uzyskany za pomocą CHOP (odpowiednio 89,5% oraz 75%, $p < 0,001$). Ponadto po stosowaniu chlorambucylu uzyskano wyższą medianę czasu przeżycia pacjentów (68 miesięcy vs. 47 miesięcy, $p < 0,005$).

Metaanalizę badań randomizowanych porównujących skuteczność chlorambucylu z polichemioterapią opartą na cyklofosfamidzie (schematy CHOP lub COP) przeprowadziła *CLL Trialists Collaborative Group* [17]. Analizie poddano 10 badań randomizowanych dotyczących 2022 pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną.

Nie stwierdzono przewagi schematów zawierających antybiotyk antracyklinowy nad chlorambucylem. Wyniki badań randomizowanych nie wykazały również przewagi schematów skojarzonych opartych na lekach alkilujących (COP, CHOP) nad chlorambucylem w monoterapii w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z progresywną postacią choroby [17].

Analogi nukleozydów purynowych

Fludarabina, 2-chlorodeoksyadenozyna (2-CdA) oraz 2'-deoksykoformycyna (pentostatyna, DCF) charakteryzują się dużą skutecznością w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej [18–22]. Leki te mają podobną budowę chemiczną i mechanizm działania. Cytotoksyczność 2-CdA i FA wynika z hamowania przez te preparaty reduktazy rybonuklootydowej oraz polimerazy DNA, co prowadzi do zaburzenia równowagi deoksynukleotydów w komórce i zahamowania syntezy DNA. 2-CdA i FA mają duże powinowactwo do komórek układu limfoidalnego, które charakteryzują się dużą aktywnością kinazy cytydylanowej, odpowiedzialnej za ich fosforylację, i małą aktywnością 5' nukleotydazy. Warunkuje to częściową selektywność obydwu leków, silne działanie na komórki limfoidalne i stosunkowo małą toksyczność w stosunku do innych tkanek. Oba leki wywołują proces apoptozy w komórkach limfoidalnych. Na skutek zaburzenia równowagi deoksynukleotydów obydwa leki powodują aktywację endonukleaz i powstawanie licznych pęknięć podwójnej nici DNA. Prowadzi to do nasilenia procesów naprawczych, wymagających dużej ilości związków wysokoenergetycznych. Wyczerpanie się rezerw energetycznych komórki prowadzi w konsekwencji do jej śmierci. DCF jest nieodwracalnym inhibitorem deaminazy adenozyminy i na tej drodze zaburza równowagę nukleozydów w komórce, prowadząc do jej śmierci [18].

Analogi nukleozydów w monoterapii u pacjentów wcześniej leczonych

FA i 2-CdA stosowane w monoterapii stanowią standard leczenia drugiej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną. Charakteryzują się one dużą aktywnością także u chorych leczonych wcześniej preparatami alkilującymi. U pacjentów z nawrotem choroby lub opornych na leki alkilujące terapia FA umożliwia uzyskanie 19–94% OR, w tym CR u 0–33% pacjentów. 2-CdA w monoterapii również wykazuje wysoką skuteczność w przewlekłej białaczce limfatycznej [22, 23]. Saven i wsp. [19] uzyskali za pomocą tego leku 44% OR u pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfatyczną, w tym u 4% osób z CR. W badaniach wieloośrodkowych, prowadzonych w Polsce w grupie 184 pacjentów

opornych na leki alkilujące, stwierdzono OR u 48% chorych, w tym CR u 12,5% [24]. W badaniach retrospektywnych wykazano wydłużenie czasu przeżycia pacjentów otrzymujących 2-CdA jako drugą linię leczenia, którzy w terapii pierwszej linii otrzymywali chlorambucyl, w porównaniu z pacjentami, u których nigdy nie stosowano 2-CdA [25].

Pacjenci otrzymujący 2-CdA lub FA w pierwszej linii, u których odpowiedź na leczenie trwała ponad rok, mogą otrzymywać ten sam preparat w ramach kolejnego leczenia. Keating i wsp. [22] stwierdzili odpowiedź na powtórne leczenie FA u 67% pacjentów. Stosowanie 2-CdA jest również skuteczne po powtórnych zastosowaniach. W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu odpowiedź na leczenie uzyskano u 40% pacjentów [25].

DCF jest mniej skuteczna w przewlekłej białaczce limfatycznej niż FA i 2-CdA [26]. Odsetek odpowiedzi uzyskanych u wcześniej leczonych pacjentów wynosił tylko 20–30%. DCF charakteryzuje się jednak większą skutecznością w połączeniu z cyklofosfamidem [26].

Analogi nukleozydów w leczeniu pierwszej linii

Wyniki badań klinicznych II i III fazy wykazały większą skuteczność PNA w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej w porównaniu z lekami alkilującymi [28–30]. Keating i wsp. [22] zastosowali FA w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem u 174 pacjentów jako leczenie pierwszej linii. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 78% chorych, w tym u 29% CR. Autorzy artykułu uzyskali podobne wyniki, stosując 2-CdA. Spośród 194 wcześniej nieleczonych pacjentów uzyskali oni odpowiedź u 82,5% chorych, w tym CR u 45,5% chorych. W badaniach tych stwierdzili większy odsetek CR i OR w grupie otrzymującej 2-CdA łącznie ze steroidami (odpowiednio 85,4% oraz 47,7%) w porównaniu z 2-CdA stosowaną w monoterapii (odpowiednio 72,1% oraz 37,2%). W kilku prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach randomizowanych potwierdzono większy odsetek odpowiedzi na leczenie, w tym większy odsetek CR, po zastosowaniu analogów nukleozydów purynowych w porównaniu z chlorambucylem lub schematami wielolekowymi opartymi na cyklofosfamidzie [29–31]. Rai i wsp. [29] randomizowali 509 nieleczonych wcześniej pacjentów do 1 z 3 ramion: FA, FA w połączeniu z chlorambucylem oraz chlorambucyl. Randomizację do grupy otrzymującej łącznie FA i chlorambucyl zakończono wcześniej ze względu na dużą toksyczność i skuteczność porównywalną z FA w monoterapii. Odsetek odpowiedzi w grupie otrzymującej FA był większy niż w grupie leczonej chlorambucylem (63% vs. 37%, $p < 0,001$). Odsetek CR był również większy u chorych, u których stosowano FA (20% vs. 4%, $p < 0,001$). Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie leczonej FA wyniosła 25 mie-

sięcy, a mediana czasu wolnego od progresji choroby — 20 miesięcy. Obie te wartości w grupie otrzymującej chlorambucyl wynosiły 14 miesięcy ($p < 0,001$ w obu przypadkach). Nie stwierdzono jednak różnicy w medianie czasu przeżycia pacjentów leczonych FA (66 miesięcy) i chlorambucylem (56 miesięcy, $p = 0,21$).

Dużą skuteczność 2-CdA jako leku pierwszej linii potwierdzono również w badaniach randomizowanych. 2-CdA i prednizon porównywano z chlorambucylem i prednizonem [32]. 2-CdA stosowano w dawce 0,12 mg/kg dziennie w 2-godzinnej infuzji przez 5 dni w skojarzeniu, a prednizon w dawce 30 mg/m² również przez 5 dni. Chlorambucyl podawano w dawce 12 mg/m² dziennie przez 7 dni łącznie z prednizonem w dawce 30 mg/m² przez 7 dni. Obydwa cykle stosowano raz w miesiącu. W badaniu oceniono 229 pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfatyczną. Odsetek odpowiedzi w grupie leczonej 2-CdA z prednizonem był większy niż w grupie otrzymującej chlorambucyl z prednizonem (87% vs. 57%, $p < 0,001$). Odsetek CR był również większy u chorych leczonych 2-CdA (47%) niż u pacjentów leczonych chlorambucylem (12%, $p < 0,001$). Czas wolny od progresji choroby był dłuższy w grupie otrzymującej 2-CdA ($p = 0,01$). Nie stwierdzono natomiast różnicy w czasie przeżycia pacjentów w obydwu grupach.

Skojarzone leczenie analogami nukleozydów purynowych z cytostatykami

Wyniki badań klinicznych wskazują, że PNA stosowane łącznie z cytostatykami innych grup lub z przeciwciałami monoklonalnymi mogą prowadzić do uzyskania większego odsetka odpowiedzi, w tym większego odsetka CR [33–41]. W badaniach II fazy stwierdzono, że leczenie za pomocą FA stosowanej łącznie z cyklofosfamidem wywołuje odpowiedź u 75–88% wcześniej nieleczonych pacjentów. W badaniu III fazy stwierdzono większy odsetek odpowiedzi w grupie otrzymującej przez 3 dni FA w dawce 25 mg/m² w połączeniu z cyklofosfamidem (250 mg/m²) w porównaniu z FA w tej samej dawce w monoterapii. Odpowiedź na leczenie dla pacjentów otrzymujących FA z cyklofosfamidem wynosiła 94%, podczas gdy w grupie leczonej FA w monoterapii 85%, ($p = 0,04$). Odsetek CR wynosił odpowiednio 21% i 9%. 2-CdA stosowana łącznie z cyklofosfamidem jest również bardziej skuteczna niż 2-cdA w monoterapii [36, 37]. W badaniach II fazy skuteczność schematu cyklofosfamid + 2-CdA autorzy artykułu oceniali u 82 nieleczonych wcześniej pacjentów. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 87,8% chorych, w tym u 29,3% CR. W innych badaniach wykazano dużą skuteczność DCF stosowanej w połączeniu z cyklofosfamidem [38]. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 17 z 23 leczonych wcześniej pacjentów, w tym u 13 opornych na FA. Reakcję na leczenie uzyskano u 77% chorych opornych na FA [38].

Dużą skutecznością kliniczną charakteryzuje się również terapia skojarzona PNA z mitoksantronem lub mitoksantronem i cyklofosfamidem [39–41]. Bosch i wsp. [39] stosowali FA, mitoksantron i cyklofosfamid u 60 pacjentów opornych na stosowane wcześniej leczenie lub ze wznową choroby. Odpowiedź uzyskano u 78% chorych, w tym u 50% CR i 28% remisję częściową (PR, *partial remission*). Stwierdzono jednak dużą mielotoksyczność takiego leczenia. Neutropenię stwierdzono u 90% pacjentów, a infekcje — u 35% badanych. Autorzy artykułu w swoich badaniach zaobserwowali również dużą skuteczność połączenia 2-CdA z cyklofosfamidem i mitoksantronem [40, 41]. W wieloośrodkowym badaniu randomizowanym porównali oni 2-CdA w monoterapii, 2-CdA w połączeniu z cyklofosfamidem i 2-CdA w połączeniu z cyklofosfamidem i mitoksantronem. Połączenie 2-CdA z cyklofosfamidem było bardziej skuteczne niż 2-CdA w monoterapii. Program ten był również mniej mielotoksyczny niż połączenie 2-CdA z cyklofosfamidem i mitoksantronem.

Przeciwciała monoklonalne

Niektóre przeciwciała monoklonalne charakteryzują się dużą skutecznością u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną [42–44]. Największe znaczenie ma alemtuzumab — przeciwciało przeciw antygenowi CD 52 — oraz rituksimab skierowany przeciw antygenowi CD 20. Mechanizm działania obydwu leków jest złożony. Preparaty te po związaniu się z odpowiednimi antygenami wywołują cytotoksyczność zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody dependent cytotoxicity*) oraz cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*) [42]. Ponadto wykazano, że przeciwciała te wywołują apoptozę.

Rituksimab

Rituksimab jest skutecznym lekiem w chłoniakach niezłośliwych, przede wszystkim w chłoniaku grudkowym. Jego skuteczność w przewlekłej białaczce limfatycznej jest mniejsza, co może wynikać z mniejszej ekspresji antygeny CD 20 na komórkach białaczkowych przewlekłej białaczki limfatycznej i chłoniaku limfocytarnym niż w chłoniakach grudkowych [42]. Z tego względu sugerowano, że zwiększenie dawki rituksimabu może zwiększyć odsetek odpowiedzi na ten lek u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną. O'Brien i wsp. [44] podawali dawkę wstępną 375 mg/m², a następnie zwiększali dawkę aż do 500–2250 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 36%. Największy odsetek odpowiedzi uzyskano po zastosowaniu największej dawki rituksimabu.

Łączne stosowanie rituksimabu z PNA jest bardziej skuteczne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną [45–47]

niż stosowanie tych leków w monoterapii. W wielośrodkowych badaniach drugiej fazy łączono FA z rituksimabem, uzyskując odpowiedź u 87% pacjentów, w tym u 39% osób z CR [45]. Badania te prowadzono u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, u których nie stosowano wcześniej antybiotyków antracyklinowych ani PNA. Stosowanie 2-CdA łącznie z rituksimabem wydaje się również bardziej skuteczne niż stosowanie 2-CdA w monoterapii [47]. Keating i wsp. oceniali rituksimab stosowany łącznie z FA i cyklofosfamidem [48], uzyskując CR aż u 71% nieleczonych wcześniej chorych.

Alemtuzumab

Alemtuzumab jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Europie do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną, opornych na leki alkilujące i FA. Skuteczność tego leku u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną wcześniej otrzymujących chemioterapię opisał po raz pierwszy w 1997 roku Osterborg [49]. Badania obejmujące dużą grupę chorych przeprowadzili Keating i wsp. [50]. Autorzy ci stosowali alemtuzumab we wzrastających dawkach: początkowo 3 mg, a następnie 10 i 30 mg 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni u 96 pacjentów opornych na chemioterapię [50]. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 33% chorych, w tym u 2% osób z CR i u 31% osób z PR. Po zastosowaniu tego leku bardzo szybko zmniejsza się limfocytoza we krwi obwodowej [49]. Zmniejszenie limfadenopatii obserwowano jednak zaledwie u 7% pacjentów. Podczas leczenia alemtuzumabem i 2 miesiące po jego zakończeniu stosowano profilaktycznie kotrimoksazol oraz acyklowir w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym [50].

Alemtuzumab charakteryzuje się większą skutecznością u chorych wcześniej nieleczonych [51–57].

W badaniu drugiej fazy oceniano jego skuteczność po podaniu podskórnym w dawce 30 mg 3 razy w tygodniu przez 18 tygodni [52]. Terapię stosowano u 39 pacjentów z progresywną postacią choroby, których wcześniej leczono. U 19% uzyskano CR oraz u 68% PR, co daje odpowiedź na leczenie u 87% pacjentów.

Dużą skuteczność alemtuzumabu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną opornych na FA opisał również Lozanski i wsp. [56]. Wśród 36 pacjentów objętych badaniem u 15 stwierdzono mutację lub delecję genu p53. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem zaobserwowano u 6 pacjentów z anomalią genu p53 (40%) oraz u 4 spośród 21 pacjentów, u których nie stwierdzano takich anomalii (4%). Wyniki te sugerują skuteczność stosowania alemtuzumabu w grupie chorych z anomalią genu p53, powodującymi oporność choroby na PNA oraz rituksimabuksimab 956.

Alemtuzumab może wywoływać objawy niepożądane, w tym gorączkę, dreszcze, wysypkę i duszność. Podczas stosowania dożylnego objawy te są znacznie dużo bar-

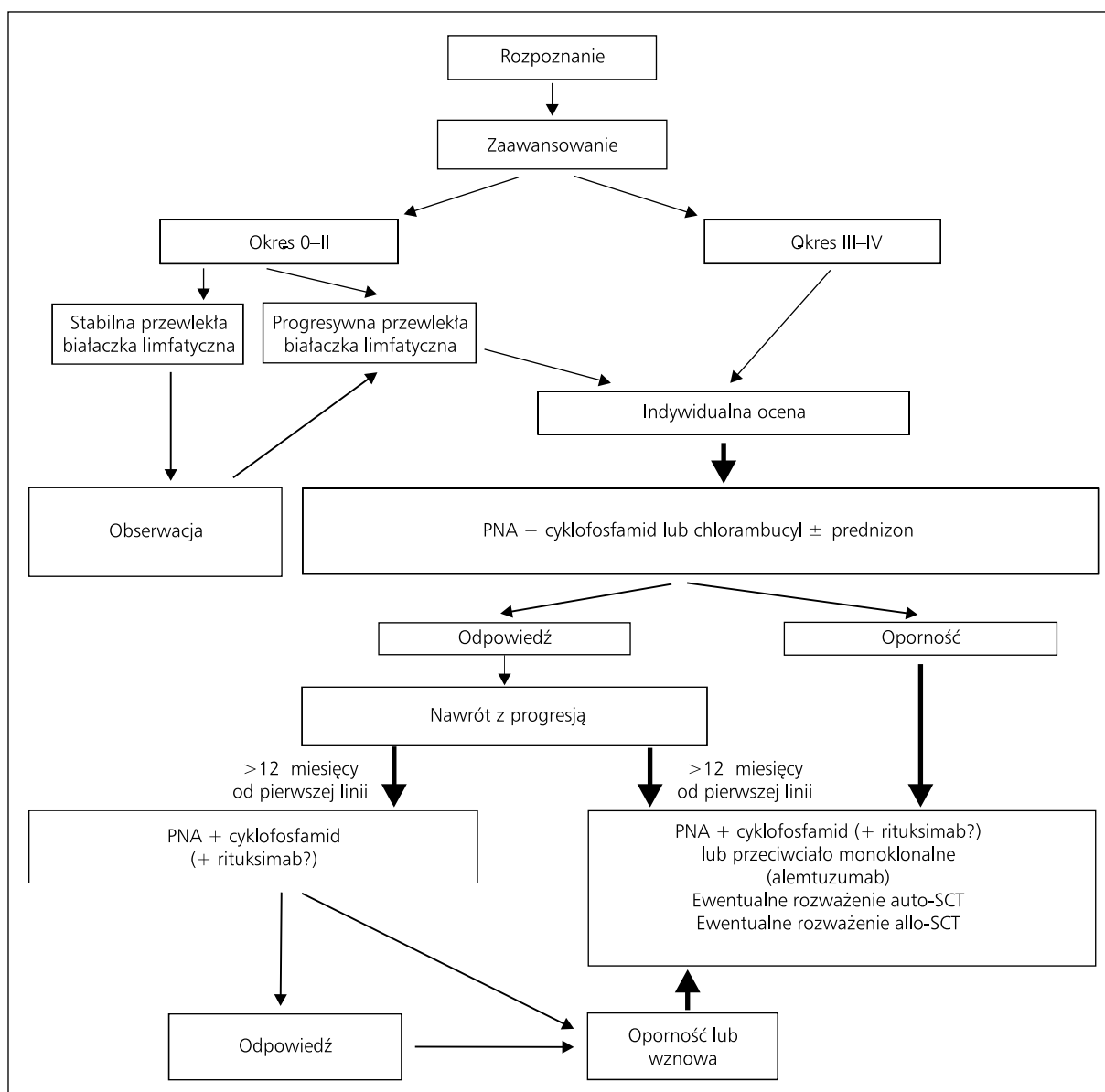
ziej nasilone niż w czasie podawania preparatu podskórnego [55]. Alemtuzumab powoduje obniżenie odporności i zwiększa ryzyko rozwoju oportunistycznych infekcji. Często dochodzi do reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Dlatego wskazane jest kontrolowanie obecności tego wirusa metodą PCR. Należy obowiązkowo stosować profilaktycznie acyklowir i kotrimoksazol [50, 55].

Przeszczepianie komórek macierzystych w przewlekłej białaczkę limfatycznej

Zastosowanie komórek macierzystych auto- lub allo-genicznych (auto-SCT, *auto-stem cell transplantation*; allo-SCT, *allo-stem cell transplantation*) stanowi kolejną nową metodę leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej, będącej w trakcie badań klinicznych [58–62]. W ostatnich latach dokonano bardzo dużego postępu w dziedzinie przeszczepiania komórek krwiotwórczych, jednak rola tych procedur w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej nadal nie jest jasna. Trudności w interpretacji wyników leczenia za pomocą przeszczepu komórek krwiotwórczych są spowodowane niewielką liczbą pacjentów oraz różnorodnością stosowanych wcześniej metod leczenia.

Przeszczepianie komórek allogenicznych

Technika Allo-SCT umożliwia wykorzystanie w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej immunologicznego efektu przeszczepu przeciw białaczkę. Za pomocą tej metody udaje się uzyskać fazę *plateau* na krzywej przeżycia 40–60% pacjentów z odsetkiem nawrotów około 10–25% [58]. Allo-SCT może więc wydłużyć czas wolny od nawrotu choroby, szczególnie u młodych pacjentów, dając również szansę na całkowite wyleczenie w tej grupie chorych. Tego typu leczenie jest jednak obciążone dużą toksycznością, szczególnie wysoką śmiertelnością wczesną (25–50%). Do allo-SCT należy przede wszystkim kwalifikować pacjentów w młodym wieku z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi i agresywnym przebiegiem choroby podstawowej. Zastosowanie przeszczepów allogenicznych z kondycjonowaniem niemieloablacyjnym (mini-allo-SCT) jest obciążone mniejszym odsetkiem powikłań wczesnych i może stanowić opcję leczniczą szczególnie w grupie starszych pacjentów [62–63]. Dreger i wsp. w badaniu retrospektywnym porównali efekty leczenia za pomocą allo-SCT (82 pacjentów) oraz mini-allo-SCT (73 pacjentów) [63]. Chorych dobrano pod względem wieku, płci oraz czynników ryzyka. Stwierdzono niższą śmiertelność okołoprzeszczepową w wypadku mini-allo-SCT niż w wypadku allo-SCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym ($p = 0,03$). Nie



Rycina 1. Proponowany algorytm leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną; PNA (purine nucleoside analogs) — analogi nukleozydów purynowych

Figure 1. Proposal of treatment algorithm of chronic lymphocytic leukemia

zaobserwowano jednak różnic w całkowitym czasie przeżycia oraz w czasie przeżycia wolnym od nawrotu choroby. Ryzyko nawrotu choroby było wyższe w przypadku mni-*allo*-SCT ($p = 0,054$). Problemem pozostaje nadal znaczne nasilenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi przy stosowaniu zmniejszonego kondycjonowania przed *allo*-SCT. Zastosowanie alemtuzumabu w leczeniu kondycjonującym może zmniejszyć nasilenie tej reakcji [64–65]. Ostatnio Faulkner i wsp. opublikowali wyniki leczenia za pomocą *mini-*allo*-SCT* z zastosowaniem alemtuzumabu w leczeniu kondycjonującym [65]. W badaniu uczestniczyło 65 pacjentów

z chorobami limfoproliferacyjnymi w nawrocie lub obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w tym 13 chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną. Wykazano wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie (całkowitą remisję choroby stwierdzono u 73% pacjentów) oraz niewielkie nasilenie ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi GvHD (ostrą GvHD I–II^o stwierdzono u 11% chorych) [65]. Zastosowanie alemtuzumabu w leczeniu kondycjonującym opóźnia jednak odnowę układu immunologicznego po *allo*-SCT prowadząc do zwiększenia ryzyka infekcji oportunistycznych [66]. Stosowanie alemtuzumabu zapobiega rozwojowi ostrej

GvHD, zmniejszając śmiertelność związaną z tym powikłaniem, jednak jest mniej skuteczne w przewlekłej GvHD [67]. Grupą leków o dużym znaczeniu w leczeniu kondycjonującym w mini-alloSCT są również analogi nukleozydów, przede wszystkim FA [68, 69].

Przeszczepianie komórek autologicznych

W badaniach klinicznych stwierdzono, że przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną może dawać długotrwałe remisje, w tym remisje molekularne [69]. Opanowanie choroby podstawowej przed zastosowaniem auto-SCT, jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na osiągnięte wyniki leczenia. Alemtuzumab charakteryzuje się wysoką skutecznością, co prowadzi w wielu przypadkach do remisji molekularnej [69]. Ponadto lek ten nie utrudnia późniejszej mobilizacji komórek macierzystych z krwi obwodowej [68]. Analogi nukleozydów stanowią kolejną grupę leków o wysokiej skuteczności w eliminacji komórek białaczkowych przed auto-SCT. Wykazano, że mogą one jednak zmniejszać skuteczność mobilizacji komórek krwiotwórczych [70–72].

Należy przeprowadzić dalsze badania kliniczne nad skutecznością i toksycznością przeszczepiania komórek macierzystych w przewlekłej białaczce limfatycznej. Szczególnie interesujące jest porównanie czasu przeżycia pacjentów, u których zastosowano auto-SCT, z grupą otrzymującą chemioterapię.

Wnioski

Strategie terapeutyczne stosowane u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną zależą od stopnia zaawansowania oraz aktywności białaczki. Prawie połowa pacjentów, u których choroba przebiega stabilnie, przez wiele lat nie wymaga leczenia. Jednak jedna trzecia pacjentów już podczas rozpoznania ma zaawansowaną chorobę o dużej aktywności i wymaga leczenia przeciwbiałaczkowego. Nowe czynniki prognostyczne pozwalają lepiej przewidzieć przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfatycznej i mogą wpływać na podejmowanie decyzji terapeutycznych.

W badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność PNA (FA i 2-CdA) w porównaniu z chlorambucylem pod względem odsetka uzyskiwanych remisji i czasu ich trwania. Nie stwierdzono jednak wydłużenia czasu przeżycia chorych leczonych PNA w porównaniu z osobami otrzymującymi chlorambucyl. PNA są natomiast skuteczne u wielu chorych opornych na leki alkilujące.

Najczęściej zalecanym leczeniem pierwszej linii jest jednak wciąż chlorambucyl, zwłaszcza u osób w starszym wieku. U młodszych chorych można stosować PNA już

w pierwszej linii. W przypadku nawrotu lub oporności na leki alkilujące wskazane jest stosowanie PNA. Dużą skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej wykazują przeciwciała monoklonalne, zwłaszcza alemtuzumab i rituksimabuksimab, stosowane w monoterapii lub w połączeniu z cytostatykami. Alemtuzumab jest skuteczny u pacjentów z mutacją lub delecją genu p53, opornych na pozostałe leki cytostatyczne stosowane w przewlekłej białaczce limfatycznej. Należy przeprowadzić dalsze randomizowane badania kliniczne, aby ocenić wpływ przeciwciał monoklonalnych na czas przeżycia pacjentów. Proponowany schemat postępowania terapeutycznego u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną przedstawiono na rycinie 1.

Piśmiennictwo

1. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia treatment. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1052–1057.
2. O'Brien S., del Giglio A., Keating M. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1995; 85: 307–318.
3. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. i wsp. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997.
4. 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.
5. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., Chanana A.D., Levy R.N., Pasternack B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
6. Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: where to now? *Hematology J.* 2002; 3: 7–9.
7. Polliack A. Current therapeutic options for subgroups of chronic lymphocytic leukemia. Planning risk-adapted treatment according to recognized prognostic factors. *Hematologica* 2003; 88: 726–729.
8. Dohner H., Stilgenbauer S., Dohner K., Bentz M., Lichter P. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 266–281.
9. Robak T. Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej. *Acta Haematol. Pol.* 2003; 34: 395–405.
10. Begleiter A., Mowat M., Israels L.G., Johnston J.B. Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia.: mechanism of action. *Leuk. Lymphoma* 1996; 23: 187–201.
11. Begleiter A., Lee K., Israels L.G., Mowat R.M., Johnston J.B. Chlorambucil induced apoptosis in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and its relationship to clinical efficacy. *Leukemia* 1994; 8 (supl. 1): S103–S106.
12. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 75: 1422–1425.
13. Jaksic B., Brugiattelli M., Krc I. i wsp. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of an international multicenter randomized trial. *International society for Chemoimmunotherapy, Vienna. Cancer* 1997; 79: 2107–2114.
14. 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.
15. Sawitsky A., Rai K.R., Gildewell O., Silver R.T. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1977; 50: 1049–1059.
16. Han T., Ezdinli E.Z., Shimaoka K., Desai D.V. Chlorambucil versus combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1973; 31: 502–508.

17. CLL Trialists Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a metaanalysis of the randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 861–868.
18. Tallman M.S., Hakimian D. Purine nucleoside analogs: emerging roles in indolent lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995; 86: 2463–2474.
19. Saven A., Carrera C.L., Carson D.A., Beutler E., Piro L.D. 2-chlorodeoxyadenosine treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1991; 5 (supl. 1): 133–138.
20. Robak T. The role of nucleoside analogues in the treatment of chronic lymphocytic leukemia-lessons learned from prospective randomized trials. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 537–548.
21. Robak T., Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1015–1027.
22. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. i wsp. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998; 92: 1165–1171.
23. Leporrier M. Role of fludarabine as monotherapy in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. J.* 2004; 5 (supl. 1): 10–19.
24. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia-updated results of the multicenter study of 378 patients. *Br. J. Haematol.* 2000; 108: 357–368.
25. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Does intensive treatment with high dose chlorambucil and prednisone as first line and cladribine as second line influence the survival of the patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2001; 41: 545–557.
26. Nabhan C., Gartenhaus R.B., Tallman M.S. Purine nucleoside analogues and combination therapies in B-cell chronic lymphocytic leukemia: dawn of a new era. *Leukemia Res.* 2004; 28 (5): 429–442.
27. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Re-treatment with cladribine-based regimens in relapsed patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Efficacy and toxicity in comparison with previous treatment. *Eur. J. Haematol.* 2002; 69: 27–36.
28. Hallek M., Eichhorst B.F. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. J.* 2004; 5 (supl. 1): S20–S30.
29. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–1757.
30. Johnson S., Smith A.G., Löffler H. i wsp. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet* 1996; 347: 1432–1438.
31. 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.
32. 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.
33. Hallek M., Schmitt B., Wilhelm M. i wsp. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *Br. J. Haematol.* 2001; 14: 342–348.
34. O'Brien S., Kantarjian H.M., Cortes J. i wsp. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1414–1420.
35. Eichhorst B.F., Hopfinger G., Pasold R. i wsp. Fludarabine plus cyclophosphamide (FC) induces higher remission rates and longer progression free survival (PFS) than fludarabine (F) alone in first line therapy of advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase III study (CLL 4 protocol) of the Cerman CLL study Group (GCLL SG). *Blood* 2003; 102: 72a.
36. Montillo M., Tedeschi A., O'Brien S. i wsp. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 97: 114–120.
37. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. J.* 2002; 3: 244–250.
38. Weiss M.A., Maslak P.G., Jurcic J.G. i wsp. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1278–1284.
39. Bosch F., Ferrer A., Lopez-Guillermo A. i wsp. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 2002; 119: 976–984.
40. Robak T., Góra-Tybor J., Lech-Maranda E. i wsp. Cladribine In combination with mitoxantrone and cyclophosphamide (CMC) In the treatment of heavily pre-treated patients with advanced indolent lymphoid malignancies. *Eur. J. Haematol.* 2001; 66: 188–194.
41. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1510–1516.
42. Frampton J.E., Wagsteff A.J. Alemtuzumab. *Drugs.* 2003; 63: 1229–1243.
43. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. i wsp. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients responded to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2825–2833.
44. 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.
45. Schulz H., Klein S.K., Rehwald U. i wsp. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximabuximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 3115–3120.
46. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. i wsp. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent vs sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALG B 9712). *Blood* 2003; 101: 6–14.
47. Robak T., Smolewski P., Urbańska-Ryś H. i wsp. Rituximab followed by cladribine in the heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. *Leuk. Lymphoma* 2004; 4: 937–944.
48. Keating J., O'Brien S., Lerner S., Wierda H., Kantarjian H.M. Chemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide and rituximab improves complete response (CR) remission duration and survival as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Meeting* 2004; 23: 571 (abstract 6565).
49. Osterborg A., Dyer M.J., Bunjes D. i wsp. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 1567–1574.
50. Keating M.J., Flinn I., Jain V. i wsp. Therapeutic role of alemtuzumab (campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554–3561.
51. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A., Dyer M.J., Catovsky D., Mellstedt H. Humanized CD 52 monoclonal antibody campath-1H as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 151–153.
52. Lundin J., Kimby E., Bjorkholm M. i wsp. Phase II trial of subcutaneous anti CD 52 monoclonal antibody alemtuzumab (campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768–773.
53. Kennedy B., Rawstrom A., Carter C. i wsp. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 2245–2247.
54. Rai K.R., Byrd J.C., Peterson 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 (CALG B) study protocol 199.* *Blood* 2002; 100 (supl. 1) 205a (abstract 772).
55. Robak T. Alemtuzumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Biodrugs* 2005; 19: 9–22.
56. Lozanski G., Heerema N.A., Flinn I.W. i wsp. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103: 3278–3281.
57. Dohner H., Fischer K., Bentz M. i wsp. P53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85: 1580–1589.
58. Van Besien K., Keralavarma B., Devine S., Stock W. Allogenic and autologous transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1317–1325.
59. Dreger P., Montserrat E. Autologous and allogenic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 985–992.

60. Montserrat E. The role of auto- and allotransplantation in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. Nam.* 2004; 18: 915–926.
61. Rizouli V., Gribben J.G. The role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Hematol.* 2004; 41: 246–253.
62. Sorror 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.
63. Dreger P., Brand R., Mulligan D. i wsp. Reduced intensity conditioning lowers treatment related mortality of allogenic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population matched analysis. *Leukemia* 2005; 19: 1029–1033.
64. Kottaridis P.D., Milligan D.W., Chopra R. i wsp. In vivo campath-1H prevents graft versus host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96: 2419–2425.
65. Faulkner R.D., Craddock C., Byrne J.L. i wsp. BEAM: alemtuzumab reduced intensity allogenic stem cell transplantation for lymphoproliferative disease. GVHD, toxicity and survival in 65 patients. *Blood* 2004; 103: 428–424.
66. Hale G. Alemtuzumab in stem cell transplantation. *Med. Oncol.* 2002; 19 suppl. 1: 33–47.
67. Wolf D., Steiner B., Stilgeubauer S. i wsp. Treatment with campath-1H for relapsed chronic lymphocytic leukemia after allogenic peripheral blood stem cell transplantation does not abrogate the development of chronic GVHD. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 145–148.
68. Montillo M., Tedeschi A., Rossi V. i wsp. Successful CD34+ mobilization by intermediate-dose AraC in chronic lymphocytic leukemia patients treated with sequential fludarabine and campath-1H. *Leukemia* 2004; 18: 57–62.
69. Penesha S., Milligan D.W. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 145–152.
70. Michallet M., Thiebaut A., Dreger P. i wsp. Peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a report of the European Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) CLL subcommittee on behalf of the EBMT Chronic Leukemias Working Party (CLWP). *Br. J. Haematol.* 2000; 108: 595–601.
71. Tournilhac O., Cazin B., Leprere S. i wsp. Impact of front line fludarabine and cyclophosphamide combined treatment on peripheral blood stem cell mobilization in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2004; 103: 363–365.
72. Lysak D., Koza V., Steinerova K., Jindra P., Vozobulova V., Schutzova M. Mobilization of peripheral blood stem cells in CLL patients after front-line fludarabine treatment. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 456–461.