

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Optimalizacja strategii leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej

Evolving strategies in primary therapy for chronic lymphocytic leukemia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii Instytutu
Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
tel.: (022) 349 61 76, faks: (022) 349 61 78
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. W ostatnich latach zdefiniowano kilka ważnych czynników rokowniczych, które powinno się uwzględniać przy planowaniu leczenia. U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji, wydłużenie czasu jej trwania i całkowitego czasu przeżycia. Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się dzięki stosowaniu chemioterapii z wykorzystaniem analogów purynowych w połączeniu z cyklofosfamidem. Poprawy wyników chemioterapii poprzez dołączenie rituksymabu i/lub alemtuzumabu, udokumentowanej badaniami II fazy i porównawczymi analizami z wykorzystaniem historycznych grup chorych leczonych jedynie cytostatykami, dotychczas nie potwierdzono w prospektywnych badaniach klinicznych. Mimo uzyskania remisji molekularnej u części chorych wyleczenie za pomocą chemioimmunoterapii, nawet wysokodawkowanej i wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, nie wydaje się możliwe. Jediną metodą stwarzającą taką szansę, niestety dostępną tylko u niewielkiego odsetka chorych z CLL, jest allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Duży odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej po mieloablacyjnych transplantacjach ogranicza istotnie ich powszechniejsze zastosowanie, dlatego obecny kierunek badań koncentruje się na wypracowaniu optymalnych schematów przygotowawczych o zredukowanej intensywności mieloablacji. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie wyników badań, które przyczyniły się do powstania nowych strategii terapeutycznych CLL w ostatnich latach.

Słowa kluczowe: białaczka limfocytowa, czynniki rokownicze, leczenie, chemioterapia, immunoterapia, transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) has the highest prevalence of any adult leukemia. The last few years have defined some important prognostic factors, which should be taken into consideration upon treatment planning. In the majority of patients, therapy should be aimed to obtain complete remission and to prolong its duration and overall survival. The best results are presently reported with combined chemotherapy, based on purine analogs and cyclophosphamide. Further improvement of the therapy results with rituximab and/or alemtuzumab, as presented in the phase II studies and comparative analyses with historical patients treated with chemotherapy alone, warrants confirmation by prospective trials. Although molecular remission has been reported in many patients treated with chemioimmunotherapy, available data indicate that its use, even with the support of autologous hematopoietic stem cell transplantation is not curative. Allogeneic transplantation is the only potentially curative therapy for CLL, however, the major treatment-related toxicity have restricted the use of myeloablative strategy in this setting. New management options such as non-myeloablative allogeneic transplants have emerged, which will hopefully improve transplant tolerability as well as its applicability to a wider population of patients. This article reviews the results of clinical trials, which have allowed defining new therapeutic strategies of CLL in recent years.

Key words: lymphocytic leukemia, prognostic factors, treatment, chemotherapy, immunotherapy, hematopoietic stem cell transplantation

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. Przebieg kliniczny choroby 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 chorych podstawowym problemem klinicznym są powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm. W pierwszym przypadku metodą z wyboru jest kortykosteroidoterapia, w drugim — okresowe przetaczanie roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, a w trzecim — splenektomia. Jednak u części chorych przebieg kliniczny CLL jest od samego początku agresywny i wówczas należy rozpocząć systemowe leczenie cytostatyczne wkrótce po ustaleniu rozpoznania.

Dotychczas najistotniejszym czynnikiem prognostycznym decydującym o włączeniu leczenia był stopień zaawansowania klinicznego oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet (tab. 1). Wadą takiego sposobu postępowania był brak możliwości wyodrębnienia pacjentów, u których schorzenie jest we wczesnym stadium zaawansowania i u których z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że choroba będzie przebiegać agresywnie i istnieje potrzeba wczesnej interwencji terapeutycznej [1, 2].

W związku z tym w ostatnich latach ustalono wiele nowych czynników, które stały się podstawą do stwo-

żenia aktualnej strategii postępowania. Należą do nich markery fenotypowe komórek białaczkowych (CD38 i ZAP-70), oceniane za pomocą cytometrii przepływowej lub oznaczeń immunohistochemicznych, a także ich charakterystyka molekularna, w tym stan hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH, *immunoglobulin VH*) i aberracje cytogenetyczne. Ocena tych parametrów ma nie tylko wartość rokowniczą, ale pozwala także określić optymalne metody leczenia dla poszczególnych chorych [3–11]. W połączeniu z innymi parametrami fenotypowymi komórki białaczkowej, w tym CD5 i CD23, pozwalają także na bardziej szczegółową ocenę skuteczności terapii oraz dalszego jej monitorowania na poziomie choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Tak precyzyjna ocena jest szczególnie istotna u chorych, u których terapia jest ukierunkowana na uzyskanie wyleczenia. Mimo że taką strategię można rozważać tylko u nielicznych pacjentów, to właśnie szczegółowa diagnostyka molekularna i monitorowanie MRD są tu konieczne w celu racjonalnego wyboru dostępnych metod terapii, w optymalnym czasie całego procesu leczniczego (ryc. 1).

Czynniki rokownicze

Stan zaawansowania klinicznego

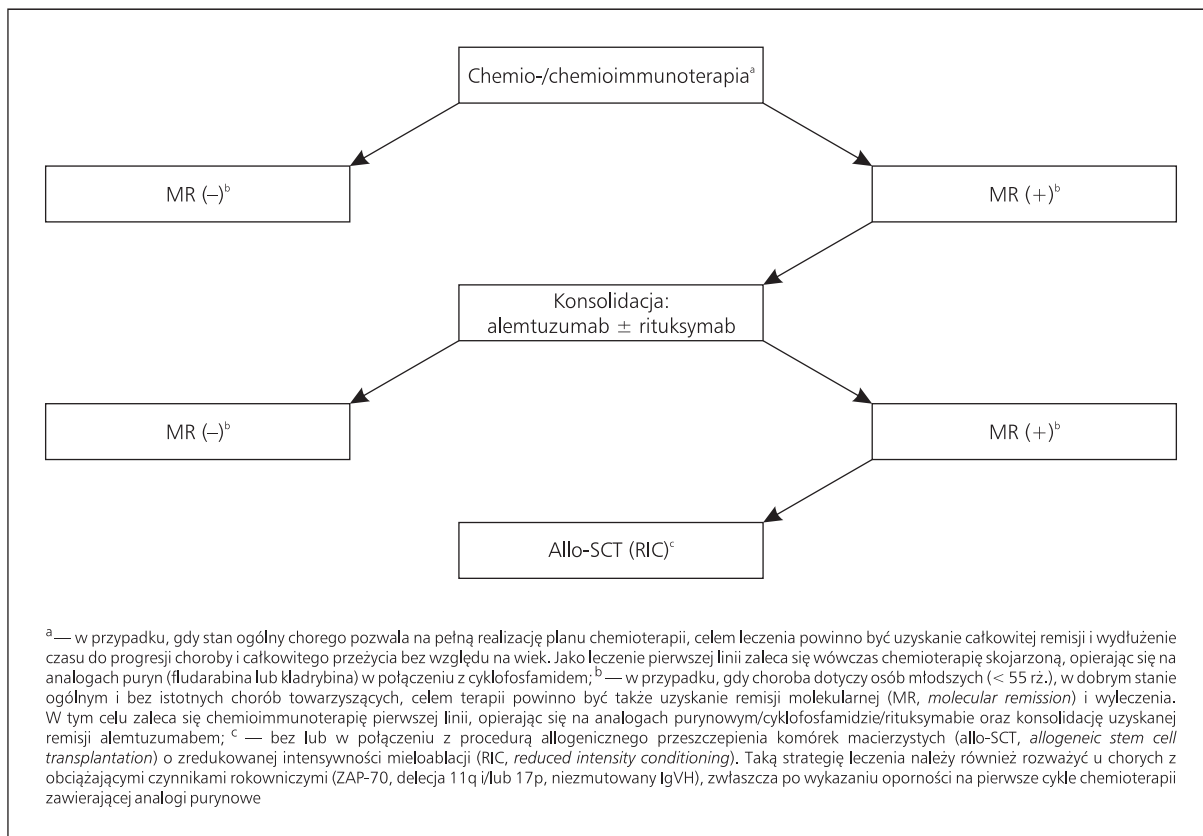
Do oceny stanu zaawansowania CLL wykorzystuje się klasyfikacje Rai lub Binet, które wyróżniają wczesny

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i klasyfikacji Binet

Table 1. Clinical stage of chronic lymphocytic leukemia according to Rai and Binet classification

Klasyfikacja Rai	
Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
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 hemoglobina < 11 g/dl ^a	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l ^a	IV
Klasyfikacja Binet	
Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej ^b	A
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej ^b	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l ^a	C

^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



Rycina 1. Strategia postępowania leczniczego u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową

Figure 1. Strategy in therapeutic decisions in chronic lymphocytic leukemia patients

okres choroby (Rai 0, Binet A), pośredni (Rai I–II, Binet B) lub zaawansowany (Rai III–IV, Binet C). Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio powyżej 10 lat, 3–10 lat i poniżej 3 lat (tab. 1). Niedoskonałością tych klasyfikacji w odniesieniu do prognozowania przebiegu choroby jest fakt, że ponad 60% pacjentów w momencie rozpoznania spełnia kryteria choroby wczesnej i nie ma możliwości przewidzenia, u których osób nastąpi szybka progresja CLL, a u których chorych przebieg choroby będzie stabilny, niewymagający leczenia cytostatycznego przez wiele lat [1, 2].

Nie zmieniły tej sytuacji inne parametry o charakterze klinicznym — mogą być one pomocne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu terapii, ale nadal nie umożliwiają odróżnienia chorych o powolnym i agresywnym przebiegu choroby i są zwykle konsekwencją wcześniejszego lub późniejszego rozpoznania CLL. Są to parametry, takie jak: wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej (< lub > 30 G/l), czas podwojenia limfocytozy (< lub > 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 mleczowej (LDH) [12, 13].

Stan hipermutacji somatycznej IgVH oraz ekspresji CD38 i ZAP-70

Istotnym przełomem w prognozowaniu przebiegu CLL było wykazanie, że u chorych ze zmutowanymi genami IgVH komórki białaczkowe mają typową morfologię, a przebieg CLL jest powolny i przez wiele lat choroba nie wymaga leczenia. Natomiast u chorych, u których nie stwierdza się mutacji IgVH, choroba już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania klinicznego, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem. Dodatkowo występują u nich niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne. Na podstawie powyższych obserwacji wyodrębniono 2 postaci choroby, w tym rzadziej występujący typ I (u 30–40% chorych), w którym komórki białaczkowe mają niezmutowane geny dla IgVH, czyli w stopniu nieprzekraczającym 2% konfiguracji germinalnej, oraz typ II, do którego należą przypadki z mutacjami genu IgVH przekraczającymi

2% analizowanego fragmentu genomu [3]. Obie postaci choroby różnią się istotnie charakterystyką kliniczno-morfologiczną i rokowaniem (tab. 2).

Kolejnym istotnym parametrem rokowniczym jest ekspresja ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych. Białko ZAP-70 jest związane z transbłonowym łańcuchem zeta receptora T-komórkowego. W warunkach fizjologicznych białko to nie występuje w prawidłowych limfocytach B, a jedynie w komórkach transformowanych, zwłaszcza w podtypie CLL typu I. Do niedawna uważano, że ekspresja ZAP-70 na więcej niż 20% komórek białaczkowych jest surogatem braku w nich mutacji hipersomatycznej obejmującej IgVH [4]. Stwierdzono jednak, że w około 20% przypadków występuje rozbieżność w tym zakresie, co świadczy, że oba zdarzenia komórkowe zachodzą niezależnie od siebie. Obecnie uważa się nawet, że ekspresja ZAP-70 w stopniu przekraczającym 20% komórek jest istotniejszym, obciążającym czynnikiem rokowniczym niż brak w nich mutacji IgVH [5, 6]. Niekorzystne znaczenie rokownicze ma także zwiększona ekspresja antygenu CD38. Wykazano, że u chorych z ekspresją CD38 powyżej 30% komórek białaczkowych czas przeżycia był krótszy [7–10]. Dotychczas nierozwiązanym problemem pozostaje opracowanie wiarygodnych i powtarzalnych metod cytofluorometrycznych i immunohistochemicznych, pozwalających na obiektywną ocenę stopnia ekspresji ZAP-70 i CD38 na komórkach białaczkowych [4–10].

Aberracje cytogenetyczne

W przebiegu CLL często powstają nieprawidłowości cytogenetyczne w komórkach białaczkowych, zwykle już

na początku choroby. Najczęstszą z nich jest delecja 13q14, występująca u około 50% chorych, zwłaszcza ze zmutowaną konfiguracją IgVH. Rzadziej występuje delecja 11q (18%) i trisomia chromosomu 12 (16%), które dotyczą przede wszystkim chorych z niezmutowaną i agresywnie przebiegającą postacią CLL. Najrzadziej i prawie wyłącznie u pacjentów z postacią niezmutowaną 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 istotną wskazówką rokowniczą, ale może stanowić ważny parametr służący monitorowaniu skuteczności leczenia. Konwencjonalne metody leczenia chorych, u których stwierdza się obciążające nieprawidłowości cytogenetyczne, zwykle są nieskuteczne. Częściej stwierdza się je u pacjentów w młodszym wieku, u których można rozważyć bardziej agresywne sposoby postępowania (ryc. 1). Należy do nich między innymi przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) poprzedzone niepełnym leczeniem mieloablacyjnym (RIC, *reduced intensity conditioning*) w połączeniu z alemtuzumabem. Zastosowanie przeciwciała anti-CD52 ma tu znaczenie z dwóch powodów: jako immunosupresja zapobiegająca reakcji przeszczep przeciw gos-podarzowi (GVHD, *graft versus host disease*) po allo-SCT oraz jako forma eradykacji MRD *in vivo* [15–21].

Leczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą wieku starszego (mediana ok. 60 lat) o charakterze pro-

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

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

Charakterystyka	Niezmutowany fragment IgVH	Zmutowany fragment IgVH
Mutacje IgVH	< 2% konfiguracji germinalnej	> 2% konfiguracji terminalnej
Płeć	Częściej mężczyźni	Bez różnic
Potrzeba leczenia	Zwykle tak i wcześniej	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 11q lub 17p	35%	7%
Częstość trisomii 12	19%	15%

gresywnym. U chorych 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, Binet A) lub pośredniego (Rai I–II, Binet B) zaawansowania klinicznego nie jest oczywiste, że pacjent wymaga natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. W randomizowanym badaniu grupy francuskiej porównującym skuteczność wczesnego zastosowania chlorambucilu (Chl) w połączeniu z prednizonem lub bez niego *vs.* obserwacja bez leczenia do czasu progresji CLL, wykazano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu do kolejnej progresji choroby (PFS, *progression free survival*), bez wpływu na całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) chorych wcześniej leczonych [22].

Wytyczne Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG, *National Cancer Institute-Working Group*), dotyczące obecnie obowiązujących kryteriów rozpoczęcia leczenia w przebiegu CLL [23] i oceny jej skuteczności [24], przedstawiono w tabelach 3 i 4. W przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia, istotny pozostaje wybór terapii, która ma zwykle charakter systemowego leczenia cytotredukcijnego. Cytostatykiem o najwcześniej udokumentowanej skuteczności w CLL jest Chl, który u wcześniej nieleczonych chorych pozwala na uzyskanie około 60–70% częściowych remisji (PR, *partial remission*), ale wiąże się z bardzo małym odsetkiem remisji całkowitych (CR, *complete remission*). Odsetki odpowiedzi na leczenie indukujące remisję są nieco lepsze z wykorzystaniem schematów polichemioterapii, bez antracyklin (COP, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub w połączeniu z nimi (CAP, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon; CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), jednak nie wpływają na czas przeżycia chorych. W ostatnich latach w leczeniu CLL podjęto próbę zastosowania nowych leków, których

Tabela 3. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) [23]

Table 3. Indication for the initiation of treatment of chronic lymphocytic leukemia according to the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) [23]

Zaawansowany okres kliniczny (Rai III–IV, Binet C)
Obecność objawów ogólnych choroby, bez innej uchwytnej przyczyny ^a
Cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku
Niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na kortykosteroidoterapię
Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia
Masywna (> 10 cm) lub narastająca limfadenopatia
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, czyli utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 według kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

celem miała być poprawa wczesnych i odległych efektów leczenia. Zwrócono uwagę nie tylko na zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji, ale także na poprawę jej jakości mierzonej poziomem MRD oraz na możliwość wydłużenia FFP i/lub OS i uzyskania wyleczenia [25].

Chemioterapia

Do cytostatyków wykazujących największą skuteczność w leczeniu CLL należą analogi purynowe, w tym przede

Tabela 4. Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) [24]

Table 4. Complete remission of chronic lymphocytic leukemia according to the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) [24]

Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
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
Hemoglobina	> 11,0 g/dl
Limfocyty w szpiku kostnym	< 30% utkania, nietworzące grudek

wszystkim fludarabina (Flu) i kladrybina (2-CdA). Leki te poprzez hamowanie aktywności polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej powodują apoptozę komórek docelowych [26, 27]. W badaniu klinicznym przeprowadzonym u ponad 500 wcześniej nieleczonych chorych z CLL wykazano, że próby łącznego podawania Flu z Chl przyczyniły się jedynie do zwiększenia toksyczności Flu, bez wpływu na jej skuteczność. Porównując chorych otrzymujących jedynie Chl (n = 181) lub Flu (n = 170) w grupie chorych stosujących Flu wykazano wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (OR, *overall response*) (37% vs. 63%), wydłużenie czasu trwania remisji (14 miesięcy vs. 25 miesięcy) i PFS (14 miesięcy vs. 20 miesięcy), bez istotnych różnic w zakresie OS [28]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia Chl i 2-CdA [29].

W innym badaniu obejmującym 938 nieleczonych chorych z CLL (Binet B i C) porównywano Flu z chemioterapią zawierającą antracykliny (CAP, CHOP). Odsetek OR wynosił odpowiednio 71,1%, 58,2% i 71,5%, w tym CR 40,1%, 15,2% i 29,6%. Różnice te były znamienne statystycznie, przy czym nie odnotowano istotnych zmian w zakresie czasu przeżycia chorych [30]. W badaniach tych potwierdzono wysoką skuteczność analogów puryn w leczeniu CLL przy stosunkowo niewielkiej toksyczności hematologicznej i immunologicznej. Pomimo różnic w odsetku uzyskiwanych remisji i czasu jej trwania w żadnym badaniu nie wykazano istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Należy jednak uwzględnić wieloletni przebieg choroby zasadniczej, podczas którego dokonywano późniejszych zmian leczenia o charakterze krzyżowym [28–30].

Celem późniejszych badań była poprawa wyników leczenia analogami puryn poprzez łączenie ich z innymi cytostatykami. Wykorzystano przede wszystkim leki alkilujące, które w badaniach *in vitro* wykazywały synergizm działania cytotoksycznego wobec komórek białaczkowych. W badaniu III fazy, porównując 6 cykli Flu z 6 cyklami Flu w połączeniu z cyklofosfamidem (Cy) u wcześniej nieleczonych chorych z CLL (Binet C i progresywna postać A/B), wykazano istotnie wyższy odsetek OR (84,1% vs. 95,3%) i CR (8,6% vs. 20,3%) oraz wydłużenie PFS (21 miesięcy vs. 46,7 miesiąca) w grupie chorych stosujących leczenie skojarzone [31]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia 2-CdA, stosowanego osobno lub w połączeniu z Cy [32]. Obecnie w ramach Polskiej Grupy Białaczkowej (PALG, *Polish Acute Leukemia Group*) Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi koordynuje wielośrodkowe badanie randomizowane porównujące skuteczność i toksyczność leczenia chorych z CLL z zastosowaniem schematów Flu/Cy i 2-Cda/Cy. Wczesna analiza dotychczas posiadanych danych klinicznych nie wskazuje na istotne różnice w obu badanych grupach [27].

W podsumowaniu należy podkreślić, że w ramach dostępnych obecnie metod chemioterapii u nieleczonych wcześniej chorych z CLL największą skutecznością terapeutyczną przy najmniejszej toksyczności jest łączne zastosowanie analogu purynowego (Flu lub 2 C-dA) i leku alkilującego (Cy).

Immunoterapia

Alemtuzumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD52, obecnemu na prawidłowych i nowotworowych limfocytach B i T oraz na monocytach i makrofagach. W pilotażowym badaniu wykorzystującym alemtuzumab w monoterapii u 9 wcześniej nieleczonych chorych z CLL uzyskano 3 CR i 5 PR [33], a w badaniu II fazy obejmującym 41 chorych udokumentowano 87-procentowy odsetek OR, w tym 19-procentową CR i 68-procentową PR [14]. Aktywność przeciwbiałaczkową tego przeciwciała wykorzystano także w okresie konsolidacji remisji (CR i PR), uzyskanej po chemioterapii z zastosowaniem Flu bez Cy lub w połączeniu z tym lekiem [15]. W randomizowanym badaniu grupy niemieckiej 11 chorych otrzymało alemtuzumab po chemioterapii indukującej remisję, a 10 pacjentów poddano jedynie obserwacji. W grupie stosującej alemtuzumab stwierdzono istotne wydłużenie PFS oraz u 5 chorych obecność remisji molekularnej (MR, *molecular remission*). Możliwość uzyskania MR po podaniu alemtuzumabu potwierdzono także w innym badaniu przeprowadzonym u 91 chorych, z których u 44 osób stwierdzono oporność na wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem Flu [13]. Odsetek OR po zastosowaniu alemtuzumabu wyniósł 55% (36% CR, 19% PR), w tym u 50% chorych, u których występowała oporność na wcześniejszą chemioterapię. Należy podkreślić fakt uzyskania 20-procentowej MR, co istotnie wpłynęło na wydłużenie PFS i OS u tych chorych w porównaniu z tymi, którzy uzyskali CR bądź PR, ale nie uzyskali MR. Istotnym problemem klinicznym po leczeniu alemtuzumabem były powikłania infekcyjne. Leczeni w ten sposób chorzy wymagali w trakcie i do 2 miesięcy od zakończenia leczenia monitorowania reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) oraz profilaktyki zakażeń *Pneumocystis carinii* i wirusem opryszczki [13–15].

Rituksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko antygenowi CD20, obecnemu na większości prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Cytotoksyczna aktywność tego przeciwciała w CLL jest mniejsza niż w chłoniakach grudkowych lub wielokomórkowych rozlanych, co wynika prawdopodobnie z faktu mniejszej ekspresji antygenu CD20 na komórkach białaczkowych. Zasto-

sowanie rituksymabu u wcześniej nieleczonych chorych z CLL umożliwiło uzyskanie 51-procentowego odsetka OR, w tym 4-procentowej CR. Odsetek chorych bez progresji choroby po 1 i 2 latach od początku leczenia wynosił odpowiednio 62% i 49% [33]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [34, 35], co wskazuje na ograniczoną skuteczność rituksymabu w monoterapii CLL, której poprawy można się spodziewać po łącznym jego zastosowaniu z chemioterapią [36, 37].

Chemioimmunoterapia

Po wykazaniu największej skuteczności chemioterapii pierwszej linii w CLL z zastosowaniem analogów puryn, bez Cy lub w połączeniu z tym lekiem, naturalną kontynuacją prób poprawy jej skuteczności było dołączenie immunoterapii rituksymabem lub alemtuzumabem. Znane już wyniki badań II fazy są w tym zakresie obiecujące. Keating i wsp. leczyli 6 cyklami chemioimmunoterapii, składającej się z Flu (25 mg/m² przez 3 dni), Cy (250 mg/m² przez 3 dni) i rituksymabu (375 mg/m², jednorazowo, pierwszego dnia każdego cyklu), 244 chorych i uzyskali 95-procentową OR, co było wynikiem istotnie lepszym w stosunku do historycznej grupy leczonej schematem FC, w tym w odniesieniu do odsetka CR (70% vs. 35%), mediany FFP (nieosiągnięta vs. 47 miesięcy) i OS (nieosiągnięta vs. 73 miesiące) [37, 38]. W innym badaniu chorzy otrzymywali 6 comiesięcznych kursów Flu w połączeniu z rituksymabem (FR) i następczym leczeniem konsolidującym rituksymabem vs. leczenie indukujące Flu i dalszą konsolidacją rituksymabem. W obu badanych grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek OR (90% vs. 77%), w tym CR (47% vs. 28%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 miesiące mediana PFS i OS nie została osiągnięta [36]. Uzyskane wyniki leczenia za pomocą chemioimmunoterapii były istotnie lepsze niż osiągnięte w historycznej grupie chorych leczonej jedynie Flu, w tym w odniesieniu do odsetka OR (84% vs. 63%), CR (38% vs. 20%) oraz 2-letniego PFS (67% vs. 45%) i OS (93% vs. 81%) [39].

Chemioimmunoterapię z zastosowaniem Flu z alemtuzumabem również oceniano u wcześniej nieleczonych chorych z CLL. Po zakończeniu 4 cykli Flu i uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby pacjenci otrzymali konsolidację alemtuzumabem w monoterapii. Spośród 36 leczonych chorych CR uzyskano u 42% pacjentów i PR u 50% badanych [40]. W innym badaniu leczenie konsolidujące alemtuzumabem po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię pozwoliło na uzyskanie 46-procentowej OR, w tym 38-procentowej MR [16]. Podobnie jak w poprzednich badaniach chemioimmunoterapia z wykorzystaniem alemtuzumabu wiązała się ze znacznym odsetkiem powikłań infekcyjnych, w tym zwłaszcza reaktywacji CMV [13–16, 40].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że chemioimmunoterapia pozwala uzyskać wyższe odsetki i lepszą jakość odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w CLL. Jest prawdopodobne, że umożliwi ona także wydłużenie czasu trwania remisji i całkowitego czasu przeżycia chorych. Uzyskane wyniki należy jednak potwierdzić w randomizowanych badaniach III fazy. Ocenę roli rituksymabu umożliwi randomizowane badanie CLL8 grupy niemieckiej, porównujące skuteczność i toksyczność schematu Flu/Cy vs. Flu/Cy z rituksymabem u wcześniej nieleczonych chorych z CLL. Do tego momentu zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią powinno ograniczać się do chorych, wobec których przyjęto strategię leczenia radykalnego, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych uwzględniających nowe czynniki rokownicze CLL (ryc. 1).

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przewlekła białaczka limfocytowa dotyczy w zdecydowanej większości przypadków osób w podeszłym wieku, a przebieg kliniczny choroby ma zwykle charakter przewlekły. Intensyfikacja leczenia chemioterapeutycznego wspomaganą przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (SCT, *stem cell transplantation*) wiąże się z dużym ryzykiem powikłań, dlatego wskazania do jej przeprowadzenia w tej chorobie są bardzo ograniczone. Do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu chorego z CLL do SCT niezbędna jest informacja o czynnikach rokowniczych, które mogą wskazywać na agresywny przebieg choroby od początku jej trwania. Należą do nich omówione już wcześniej markery fenotypowe komórek białaczkowych (CD38 i ZAP-70), stan hipermutacji somatycznej IgVH i aberracje cytogenetyczne (delecja 11q i 17p), a także stwierdzenie oporności na pierwszą linię leczenia z zastosowaniem analogów purynowych. Ponadto stan ogólny pacjenta kwalifikowanego do SCT powinien być dobry, bez istotnych chorób towarzyszących, powinien być on również w wieku nieprzekraczającym 55–60 lat [17–21, 41].

Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań randomizowanych porównujących autologiczny SCT (auto-SCT, *autologous stem cell transplantation*) z konwencjonalną chemioterapią w CLL, a opublikowane wyniki pochodzą z badań różniących się istotnie pod względem kryteriów doboru chorych, rodzaju leczenia poprzedzającego auto-SCT, w tym eradykacji komórek białaczkowych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Uzyskane wyniki wskazują na odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej (TRM, *treatment-related mortality*) 4–10%, a 4-letniego PFS i OS odpowiednio 37–69% i 65–94%. Odsetek TRM prawdopodobnie zależy od aktywności choroby w momencie auto-SCT i liczby wcześniejszych linii chemioterapii. Rokowanie jest lepsze u chorych ze zmutowaną postacią CLL (IgVH), w przypadku uzyskania CR i zastosowania radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w leczeniu przygotowawczym.

Dotychczasowe wyniki wskazują, że auto-SCT nie pozwala na uzyskanie wyleczenia CLL [17, 19, 41].

W przypadku kwalifikacji chorego do allo-SCT, poza spełnieniem warunków ogólnych do intensywnego leczenia, konieczne jest także pozyskanie zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy niespokrewnionego. Mimo pełnej zgodności w zakresie antygenów HLA pomiędzy dawcą i biorcą, odsetek TRM po mieloablacyjnym allo-SCT jest bardzo duży i wynosi 22–52% [17–21, 42–44]. Procedura allo-SCT z wykorzystaniem RIC minimalizuje to ryzyko do około 20% [18, 42–44]. Ocena znaczenia klinicznego tej metody stanowi obecnie przedmiot intensywnych badań, gdyż jest to jedyna opcja terapeutyczna umożliwiająca uzyskanie remisji, a nawet wyleczenia chorych z CLL. Świadczy o tym obecność reakcji przeszczep przeciwko białaczce (GVL, *graft versus leukemia*), mierzonej eradykacją MRD po allo-SCT i/lub następczej infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocytes infusion*) oraz obecność *plateau* na krzywej przeżycia chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych [17–21, 42–44].

Inne metody leczenia

W leczeniu chorych z CLL należy pamiętać o możliwych powikłaniach choroby zasadniczej, wymagających odrębnego postępowania. W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, zwykle niedokrwistości i rzadziej małopłytkowości, postępowaniem z wyboru będzie kortykosteroidoterapia i odstąpienie od chemioterapii zawierającej analogi purynowe, które mogą nasilić ten proces. Po opanowaniu hemolizy i/lub małopłytkowości, a zarazem konieczności zastosowania chemioterapii cytoredukcyjnej, należy rozważyć monoterapię lekami alkilującymi lub chemioterapię z zastosowaniem schematu COP, CAP lub CHOP. W przypadku utrzymywania się aktywnego procesu hemolitycznego lub małopłytkowości autoimmunologicznej opornych na kortykosteroidoterapię, a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hipersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. W przypadku, gdy CLL towarzyszy bezwzględna hipogammaglobulinemia (< 300 mg%) i zwiększona skłonność do zakażeń, należy rozważyć przetaczanie chorym roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, w odstępach 3–4 tygodni [25, 27].

Inne metody leczenia CLL są dopiero w okresie wczesnych badań klinicznych. Koncentrują się one na udoskonaleniu metod immunoterapii z zastosowaniem ludzkich przeciwciał anti-CD20 lub przeciwciał skierowanych przeciwko innym antygenom obecnym na komórkach białaczkowych (HLA-DR, CD40, CD37, receptory TRAIL, DR4 i DR5, CD37), a także na ich modyfikacji poprzez sprzężenie z toksynami (*denileukin diftotox*). Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, których przykładem jest flavopiridol, inhibitor kinazy cyklino-

zależnej. Natomiast rozwój strategii terapeutycznych z zastosowaniem szczepionek przeciwbiałaczkowych w znacznym stopniu zahamował powszechne wykorzystanie w leczeniu CLL leków o silnym działaniu immunosupresyjnym, w tym analogów purynowych, rituksymabu i alemtuzumabu [45].

Podsumowanie

Strategia leczenia CLL powinna być opracowana w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. Powinna ona uwzględniać wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet oraz obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych (ZAP-70), cytogenetycznych (trisomia 12 i delecje 13q14, 11q, 17p), a w przypadku dostępności metod molekularnych, także stanu hipermutacji somatycznej IgVH komórek białaczkowych.

W przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez NCI-WG i przedstawionych w tabeli 3, pacjenta można jedynie objąć obserwacją (strategia „czekaj i obserwuj”). W przypadku spełnienia co najmniej jednego z nich, podejmując decyzję o wyborze terapii należy uwzględnić 3 główne cele, które chce się osiągnąć.

Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego nie pozwalają na realizację programu chemioterapii według przyjętych protokołów, zaleca się monoterapię paliatywną lekiem alkilującym (Chl lub Cy) lub analogiem purynowym (Flu lub 2-CdA). W przypadku gdy stan ogólny chorego pozwala na pełną realizację planu chemioterapii, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS bez względu na wiek pacjenta. Jako leczenie pierwszej linii zaleca się wówczas chemioterapię skojarzoną z zastosowaniem analogów puryn (Flu lub 2-CdA) w połączeniu z Cy. W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55 rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR i wydłużenie PFS/OS, ale także uzyskanie MR i wyleczenia. W tym celu wskazane byłoby podanie w pierwszej linii chemioimmunoterapii (analog purynowy/Cy/rituksymab) i konsolidacja uzyskanej remisji alemtuzumabem, bez procedury allo-SCT z wykorzystaniem RIC lub w połączeniu z nią. Takie postępowanie należy również rozważyć u chorych z obciążającymi czynnikami rokowniczymi (ZAP-70, delecja 11q i/lub 17p, niezmutowany IgVH), zwłaszcza po wykazaniu oporności na pierwsze cykle chemioterapii zawierającej analogi purynowe (ryc. 1). Ze względu na fakt, że takie leczenie jest wciąż metodą eksperymentalną dla chorych z CLL, o nieudokumentowanej jak dotąd skuteczności i toksyczności w badaniach prospektywnych, najlepiej byłoby je prowadzić w ramach kontrolowanych prób klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. i wsp. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Hamblin T.J., Orchard J.A., Gardiner A. i wsp. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood* 2000; 95: 2455–2457.
11. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1910–1916.
12. 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.
13. 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.
14. Kienle D.L., Korz C., Hosch B. i wsp. Evidence for distinct pathomechanisms in genetic subgroups of chronic lymphocytic leukemia revealed by quantitative expression analysis of cell cycle, activation, and apoptosis-associated genes. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3780–3792.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. i wsp. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2657–2663.
19. Gribben J.G., Zahrieh D., Stephens K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
20. 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.
21. Gribben J.G., Zahrieh D., Stephens K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
22. 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.
23. Binet J.L., Caligaris-Cappio F., Catovsky D. i wsp. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 859–861.
24. 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.
25. Montserrat E., Moreno C., Esteve J. i wsp. How I treat refractory CLL. *Blood* 2006; 107: 1276–1283.
26. Grever M.R., Kopecky K.J., Coltman C.A. i wsp. Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1988; 30: 457–459.
27. Robak T. New agents in chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 200–212.
28. Rai K.R., Peterson 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.
29. 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.
30. Leparrier 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.
31. 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.
32. 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.
33. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A. i wsp. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 151–153.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. i wsp. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) improves complete response (CR), remission duration and survival as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J. Clin. Oncol.* 2004; 23: 571.
38. 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.
39. 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.
40. 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: 205a–206a.
41. 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.
42. 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.
43. Pavletic S.Z., Khouri I.F., Haagenstrom 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.
44. Thomson K.J., Mackinnon S. Role of allogeneic transplantation in low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 2006; 13: 273–279.
45. Kokhaei P., Palma M., Mellstedt H., Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Oncol.* 2005; 16 (supl. 2): 113–123.