

Liečba relapsu a refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie

MUDr. Natália Štecová

Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Napriek rozšírenému používaniu vysokoefektívnej chemoimunoterapie refraktérna chronická lymfocytová leukémia ostáva medicínskou výzvou a klinickým problémom, ktorý je spojený so zlým celkovým prežívaním. Odporúčané terapeutické možnosti refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie pre týchto pacientov sú limitované a cieľom liečby fyzicky „fit“ pacientov je dosiahnuť adekvátnu cytoredukciu a následne vykonať alogénnu transplantáciu kmeňových krvotvorných buniek. Viacero nových cieľených liekov dokazuje v klinických štúdiách významný terapeutický benefit pre túto populáciu pacientov.

Kľúčové slová: chronická lymfocytová leukémia, relaps, refraktérne ochorenie, remisia.

Treatment of relapse and refractory chronic lymphocytic leukemia

Despite the widespread use of highly effective chemoimmunotherapy, refractory chronic lymphocytic leukemia remains a challenging clinical problem associated with poor overall survival. Approved therapeutic options of refractory chronic lymphocytic leukemia for these patients remain limited, and the goal of therapy for physically fit patients is to achieve adequate cytoreduction to proceed to allogeneic stem cell transplantation. Fortunately, several novel targeted therapeutics in clinical trials hold promise of significant benefit for this patient population.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, relapse, refractory disease, remission.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 301–304

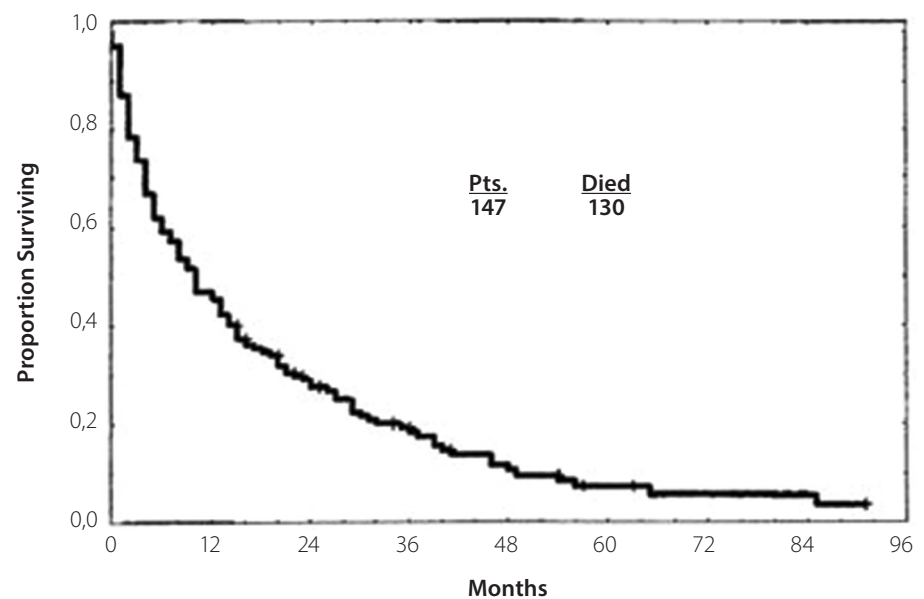
Úvod

CLL je stále inkurabilné ochorenie a všetci pacienti po čase zrelabujú. Populácia zrelabovaných pacientov je heterogénna, tvoria ju pacienti, ktorí mali dlhodobú remisiu po monoterapii, až po pacientov, ktorí neodpovedali ani na kombinovanú chemoimunoterapiu (CHIT). Prognóza a manažment týchto pacientov sa líši najmä v závislosti od prvolíniovej liečby, kvality a dĺžky liečebnej odpovede, komorbidity, ako aj od prognostických faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú cytogenetické abnormality: 17p delécia, 11q delécia a IGHV mutačný stav. Najväčšia časť je **fludarabín (FLU) refraktérna populácia**, ktorá je tradične definovaná ako CLL, ktorá neodpovedala alebo zrelabovala do 6 mesiacov po FLU liečbe. Asi polovicu tejto populácie tvoria pacienti so 17p deléciou, ktorá je spojená s veľmi krátkym celkovým prežívaním (overall survival – OS) (1).

Definícia relapsu a refraktérnej CLL

Podľa International workshop on CLL (iwCLL) je **relaps** definovaný ako zlyhanie primárnej liečebnej odpovede, za ktorú sa považuje kompletná a parciálna remisia (KR, PR). V ére, keď sa v prvolíniovej liečbe používala FLU monoterapia, bolo na túto liečbu refraktérnych asi 20 – 37 % pacientov (1). Z nich len 22 % odpovedalo na záchrannú liečbu a mali medián OS len 10 mesiacov (obrázok). V súčasnosti po FCR režime poklesla podľa German CLL Study Group

Obrázok. Medián OS FLU refraktérnej CLL (prevzaté od Keating et al. (1))



(GCLLSG) – štúdia CLL8, frekvencia rezistencie na prvolíniovú liečbu na 7,6 % (2). Napriek tejto intenzívnej liečbe časť pacientov zrelabuje a má veľmi krátky interval bez progresie (progression free survival – PFS): 5,6 % pri relapse do 6 – 12 mesiacov po FC/FCR s OS 21,2 mesiaca a 14,3 % pri relapse do 12 – 24 mesiacov s OS 47,3 mesiaca. Z mnohých analýz tejto pracovnej skupiny vyplýva, že v skutočnosti je **asi 1/3 pacientov rezistentných na prvolíniovú liečbu** (39 % na FC/23 % na FCR).

Tieto výsledky zdôrazňujú, že aj pacienti, ktorí majú remisiu do 24 mesiacov po CHIT s pu-

rínovým analógom (PA), majú vysoké riziko zlého prežívania, a preto by mali dostávať v relapse intenzívnejšiu liečbu (3).

Výsledky GCLLSG sú silne podporované aj údajmi z M. D. Anderson Cancer Center (CC) v analýze 112 pacientov, ktorí relabovali po prvolíniovej FCR liečbe. Hoci celková miera liečebných odpovedí (ORR) po salvage liečbe rôzneho druhu bola 57 %, medián OS bol 33 mesiacov a 5-ročné OS bolo 40 %. Tí pacienti, ktorí zrelabovali po viac ako 36 mesiacoch, dosiahli medián OS 44 mesiacov. Z toho vyplýva, že pacienti, ktorí majú remisiu kratšiu ako 3 roky po CHIT

Tabuľka 1. Liečebné možnosti pre FLU-refraktérnu CLL podľa Keatinga a Wierdu (3)

Therapy	ORR (%)	PFS	OS	17 deletion
CIT				
FCR (Badoux ¹⁰ ; n = 54)	56	8 mo	38 mo	
OFAR (Tsimberidou ¹² ; n = 30)	33	48 % FFS at 6 mo	89 % at 6 mo	n = 15; ORR 33%
CFAR (Badoux ¹¹ ; n = 31)	52	7 mo TTF	11 mo	
Alemtuzumab				
IV (Keating ¹³ ; n = 93)	33	4,7 mo TTP	16 mo	
SC (Stilgenbauer ⁴ ; n = 103)	34	7,7 mo	19,1 mo	n = 31; ORR 39 %
Ofatumumab				
HuMax-CD20-406 (Wierda ^{21, 22} ; n = 206)				
F-Alem refractory (n = 95)	51	5,5 mo	14,2 mo	n = 27; ORR 37 %
Bulky F refractory (n = 111)	44	5,5 mo	17,4 mo	n = 18; ORR 22 %
High-dose steroids plus:				
Rituximab	93	15 mo TTP	> 40 mo	
HDMP 1 g/m ² x 5 d every 28 d (Castro ²⁹ ; n = 14)				
Alemtuzumab	56	NR	NR	51 %
Dex 40 mg x 4 d every 14 d (Stilgenbauer ³² ; n = 46)				
Lenalidomide				
25 mg d1-21 every 28 d (Chanan-Khan ^{54, 65} ; n = 17)	41	14,9 mo	23 mo	
10 mg/d (Ferrajoli ^{84, 66} ; n = 12)	25	12 mo	NR	
Flavopiridol				
OSU (Byrd ⁵² ; n = 35 of 42*)	45	12 mo	NR	n = 12; ORR 42 %
OSU (Lin ⁵³ ; n = 38 of 64*)	53	10 mo	NR	n = 21; ORR 57 %
EFC6663 (Lanasa ⁵⁵ ; n = 68 evaluable)	31	12,2 mo DOR	NR	n = 16; ORR 25 %
ABT263 (Roberts ⁵⁸ ; n = 7 of 29)	14	25 mo	NR	n = 9; ORR 33 %
CAL-101 (Furman ⁵⁹ ; Coutre ⁶⁷ ; n = 39 of 55*)	24	15 mo	NR	n = 15; ORR 27 %
PCI-32765 (Byrd ⁶³ ; n = NR of 27*)	48	NR	NR	n = 9; ORR 44%

na báze PA, by nemali byť liečení tým istým režimom a mali by sme na nich pozeráť ako na potenciálne refraktérnych, v závislosti od dĺžky remisie. Pacienti, ktorí dosiahli prvú remisiu po CHIT – PA a progredovali po 6 – 24 mesiacoch, sú v skutočnosti na **CHIT rezistentní** (4).

S vývojom prvolíniovej liečby a jej výsledkov sa zmenila aj definícia **refraktérnej choroby**, za ktorú sa dnes považuje:

- primárne progredujúce ochorenie,
- zlyhanie liečby (len stabilizácia ochorenia, úmrtie z akejkoľvek príčiny),
- relaps do 24 – 36 mesiacov od ukončenia CHIT – PA,
- relaps do 6 mesiacov od ukončenia antileukemickej liečby,
- relaps po alo TKB.

Hlavným cieľom každej liečby by malo byť z dlhodobého hľadiska predĺženie prežívania, z krátkodobého hľadiska predĺženie prežívania bez progresie. Hlavným prediktorom liečebnej odpovede a celkového prežívania je úroveň dosiahnutej MRD.

V prípade relapsu ochorenia je nutné overiť výskyt novej chromozómovej aberácie, hlavne deléciu 17p, ktorá sa spája s refraktérnosťou ochorenia na liečbu.

Histologické vyšetrenie KD prichádza do úvahy, ak sú prítomné cytopénie za účelom vylúčenia eventuálnej sekundárnej, najmä my-

eloidnej neoplázie, ktorá je po CHIT častejšia. Okrem toho je potrebné myslieť aj na možnú transformáciu do Richterovho syndrómu predovšetkým vtedy, keď sú prítomné varovné klinické alebo laboratórne príznaky. V týchto prípadoch je nevyhnutné aj histologické vyšetrenie, ktorého výsledok môže úplne zmeniť náš terapeutický prístup.

Liečba relapsu a pacientov refraktérnych na CHIT

Vybrať skutočne účinný chemoterapeutický režim z množstva publikovaných článkov je veľmi ťažké, najmä pre heterogénnosť študovaných populácií a často veľmi selektované súbory. Liečbu by sme mali iniciovať v súlade s indikačnými kritériami na začatie prvolíniovej liečby podľa NCI-SWG1, IWCLL2.

FCR režim je odporúčaný v relapse len u FLU senzitivných pacientov (neskorý relaps) bez delécie 17p, alebo ak nebol podávaný v 1. línii – štúdia REACH. Inou možnosťou je R+ bendamustín (CLL2M), alemtuzumab alebo režim, ktorý bol účinný v 1. línii. Pre FLU-refraktérnu CLL môžeme použiť niektorý z režimov uvedených v tabuľke 1.

Vzhľadom na to, že konvenčná CHIT nie je ideálna voľba pre týchto pacientov, potrebujeme nové lieky s vyšším účinkom alebo možnosť zaradiť pacienta do klinickej štúdie. Pacienti, ktorí sú ešte vhodní podstúpiť alogénnu trans-

plantáciu kmeňových buniek, by mali dostať adekvátnu cytoredukcii nasledovanú intenzifikáciou a prípravným režimom s redukovanou intenzitou (5).

Rituximab (R) je chimérická monoklonálna protilátka anti-CD20 typ I, ktorá má svoje nenahraditeľné, dobre etablované miesto v liečbe CD20 pozitívnych lymfoproliferatívnych ochorení. Tvorí štandardnú súčasť liečby aj relapsu (štúdia REACH) aj refraktérnej choroby. Jeho miesto je vo viacerých kombináciách, napríklad s F, FC, bendamustínom, ale najmä s HD-kortikoidmi, alemtuzumabom, lenalidomidom, v režime OFAR a CFAR (6, 7, 8).

Alemtuzumab (AL) je humanizovaná anti-CD52 monoklonálna protilátka so signifikantnou aktivitou pri FLU-refraktérnych a alkylačnej látke exponovaných CLL. Výsledky registračnej štúdie potvrdila aj German CLL Study Group v CLL2H štúdiu s tým rozdielom, že podávala alemtuzumab subkutánne (30 mg i. v./s. c. 3-krát týždenne – 12 týždňov). ORR bol 34 % (CR 4 %), medián PFS 7,7 mesiaca, medián OS bol 19,1 mesiaca. Subkutánne podávanie malo menej vedľajších účinkov a bolo pohodlnejšie, podobné výsledky indukoval alemtuzumab aj pri delícii 17p.

Aktivita AL je veľmi výrazná v krvi aj kostnej dreni, avšak je limitovaná v LU väčších ako 5 cm. V registračnej štúdiu podskupina pacientov as-

Tabuľka 2. Aktuálne výsledky RIC alloSCT (EB MT)

	Dreger et al ⁴²	Khoury et al ⁴⁰	Sorrer et al ⁴¹	Brown et al ⁴⁶
N	90	86	136	84
Conditioning	FC-based ± ATG	FCR primarily	2 Gy TBI + F	FB
PFS	42 % EFS @ 4 y	36 % 5 y	32 % @ 5 y	51 % @ 4 y
OS	65 % @ 4 y	51 % 5 y	41 % @ 5 y	65 % @ 4y
NRM	23 % @ 4 y	17 % 1 y	32 % @ 5 y	16 % @ 4 y
Relaps	40 % @ 4 y	39 % 3*	36 % @ 5 y	33 % @ 4 y
Extensive cGVHD	55 % @ 2 y	56 % 5 y	51 %	64 % @ 2 y
Median follow-up	46 mo	37 mo	NR	57 mo
Key poor prognostic factors	Uncontrolled diseases at SCT Alem exposure	CD 4 < 100; low serum IgG	LN's ≥ 5 cm; Alem within 12 mo	YEAR of SCT prior to 2004

poň s jednou LU > 5 cm mala len 12 % ORR. Výsledky v podskupine bez lymfadenopatie boli diametrálne odlišné, ORR bol 87 %, 72 % KR a 39 % MRD neg. – títo mali 6-ročné OS 66 %. Iné štúdie naznačujú, že predĺžené podávanie do najlepšej odpovede (18 – 24 týždňov SC) môže viesť k lepšej kontrole ochorenia a lepším dlhodobým výsledkom. Žiaľ, veľa FLU-refraktérnych pacientov má významnú lymfadenopatiu, a preto použitie AL je veľmi limitované. V snahe odstrániť túto prekážku prebehlo veľa klinických štúdií s kombinovanými režimami, napríklad s R, FLU, FC, FCR, avšak väčšinou boli režimy veľmi toxické a niektoré štúdie sa museli predčasne ukončiť. Potvrďilo sa, že FC-AL režim nie je efektívnejší ako FCR.

CLL, ktorá je refraktérna na FLU aj AL („double refraktory CLL“) a má navyše významnú lymfadenopatiu (bulky FLU refraktory-BFR), má veľmi zlú prognózu, podľa M. D Anderson CC napriek rôznym konvenčným záchranným režimom má ORR len 23 %, bez výskytu KR a medián OS je 9 mesiacov (9, 10).

Ofatumumab (OFA) je humánna monoklonálna protilátka typ I, zasahujúca epitopy zložené z malej aj veľkej kľučky na CD20 s vyššou afinitou. Ofatumumab má vyšší cytotoxický účinok ako rituximab aj pri nízkej expresii CD20, ktorá je častá pri CLL.

Výsledky interim analýzy veľkej multicentrickej štúdie s OFA pri „double a BFR refraktory CLL“ viedli k zrýchlenému procesu odporúčenia OFA v USA. Finálne výsledky dokumentovali pri „double-refraktory CLL“ ORR 58 %, mPFS 5,7 mesiaca, OS 13,7 mesiaca a pri BFR CLL ORR 47 %, mPFS 5,9 mesiaca, OS 15,4 mesiaca. Pacienti s deléciou 17p s objemnou lymfadenopatiou odpovedali horšie s ORR 22 % v porovnaní so 49 % pri BFR bez 17p delécie. Je účinný aj u ťažko predliečených pacientov, nejde o rozdiely spôsobené vekom, štádiom, počtom a zložením liečebného režimu (11).

Obinutuzumab (OBI) je prvá humanizovaná anti-CD20 monoklonálna protilátka typu II, upravená genetickým inžinierstvom. Na výsledky v liečbe refraktérnej CLL sa čaká, vo fázach I a II preukázal rýchlu depléciu B lymfocytov v krvi, najčastejším vedľajším účinkom boli reakcie spojené s infúziou (štúdia GAUGUIN BO20999).

Bendamustín (BEN) je cytotoxický liek s účinkami alkylačnej látky aj purínového analógu. U predliečených pacientov BEN+R dosahuje ORR od 70 % do 90 %. Oproti chloramubicilu má lepšie liečebné odpovede – RR 68 % verzus 31 % (p < ,0001) a PFS 21,6 mesiaca verzus 8 mesiacov, pri mediáne sledovania 35 mesiacov.

Vysokodávkované glukokortikoidy majú lymfolytický účinok nezávislý od mechanizmu p-53, vedia efektívne redukovat lymfadenopatiu bez závažnejšej myelosupresie a sú efektívne bez ohľadu na prítomnosť delécie 17p. Vysokodávkovaný metylprednizolón (MP 1g/m²) s rituximabom v štandardnej alebo intenzifikovanej dávke dosahuje objektívne odpovede v 78 % – 93 % R/R CLL, z toho 14 % – 36 % sú KR. PFS je 12 – 22 mesiacov, úmrtnosť do jedného mesiaca súvisiaca s touto liečbou 14 %, výskyt invazívnych fungálnych infekcií (IFI) je asi v 36 %. Výrazne nižšiu toxicitu vykazuje nahradenie MP dexametazónom v dávke 40 mg/4 dni. Nodálne odpovede sú významné a môžu posunúť pacienta do inej liečby, ktorú by pre objemné uzlinové ochorenie nemohol podstúpiť (12).

Na základe týchto ukazovateľov možno predpokladať určitý benefit kombinácie HD kortikoidov a AL u pacientov s FLU refraktérnym ochorením a deléciou 17p, v malých súboroch až 100 % ORR (13). Treba však pamätať na riziko závažných infekcií, nielen bakteriálnych, ale aj IFI a CMV pneumonitídy (The United Kingdom CLL206, The German-Austrian-French CLL20 trial).

Lenalidomid (LEN) je hlavný zástupca liekov s vplyvom aj na mikroprostredie KD, ktoré zohráva pri CLL zásadnú úlohu. Interakcia malígnych buniek so stromálnymi bunkami a endotelom má vplyv na ich prežitie a odolnosť proti liečbe. LEN je zaujímavý pre CLL v kombináciách, jeho efektívnosť bola študovaná v kombinácii s R vo fáze II ako záchranná liečba ref. CLL s ORR 66 %, 12 % KR. Medián OS nebol dosiahnutý, predpokladané prežívanie po 36 mesiacoch je 71 %. Najčastejšia toxicita bola neutropénia v 73 % a infekcie v 24 %, syndróm rozpadu nádoru a syndróm vzplanutia nádoru, v liečbe sa postupuje od najnižších dávok s postupným zvyšovaním (14). Vo fázach I a II sú štúdie s bendamustínom, rituximabom a lenalidomidom (GCLLSG).

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (KB). Je jediná kuratívna metóda, ktorá môže vyliečiť až 40 % pacientov a má významný prínos v celkovom prežívaní, pri použití myeloablatívneho prípravného režimu má však vysokú toxicitu a mortalitu, najmä pre frekvenciu GVHD, častú rejeckiu štepu a pre infekcie. V posledných rokoch sú používané prípravné chemoterapeutické režimy s redukovanou intenzitou (RIC), ktoré zlepšili ich výsledky, nonrelapsová mortalita pri sledovaní 3 – 5 rokov klesla na 15 – 30 %. Najnovšie údaje zo Seattlu a M. D. Anderson CC uvádzajú 5-ročné PFS 32 – 36 %, 5-ročné OS 41% – 51 % v populácii predliečených a FLU refraktérnych pacientov (15). Podobné výsledky referuje aj German CLL3X štúdia; incidencia relapsov do 4 rokov je v oboch centrách < 40 % (tabuľka 2). Alogénna transplantácia využíva efekt GVL a môže prelomiť rezistenciu na moderné režimy s PA a nepriaznivý klinický priebeh pri del(17p-). Dôležité je zrealizovať ju skôr, ako sa CLL stane úplne rezistentná.

Podľa EBMT odporúčaní sú na RIC ako TKB tieto indikácie:

- FLU rezistencia, neodpovedanie alebo skorý relaps < 12 mesiacov po PA,
- relaps < 24 mesiacov po CHIT na báze PA,
- relaps po autológnej transplantácii, nepriaznivá genetika,
- p53 mutácia.

Autológna transplantácia KB nie je kuratívna a nevedie k predĺženiu OS, dosahuje rovnaké výsledky ako moderná chemoterapia, preto sa od nej v klasickom realizovaní upustilo a hľadá sa iný postup. Ďalší problém spočíva v riziku sekundárnej MDS/AML s frekvenciou asi 2 % po 5 rokoch. Autológne transplantácie majú byť realizované len v rámci klinických štúdií.

Ďalšou, nie často využiteľnou metódou je **ožiarenie** jednej nodálnej oblasti alebo sleziny, ktoré neboli dostatočne zasiahnuté konvenčnou liečbou, aplikuje sa metóda takzvaná involved-field radiation s relatívne nízkou dávkou žiarenia.

Nové lieky – revolúcia v liečbe refraktérnej CLL

Hranica medzi klasickými a novými liekmi sa plynule posúva a toto označovanie liekov sa rýchlo stáva neaktuálne. Na rozdiel od CML chýba pri CLL jednotný genetický terč liečby, a preto sú v rôznych fázach predklinických aj klinických skúšané desiatky molekúl pôsobiacich na rôznych úrovniach signálnych dráh. Patria k nim najmä **bcl-2 antagonisty** – navitoclax, oblimersen, obatoclax, **inhibitory tyrozínkináz** – fostamatinib, idelalisib, ibrutinib, **Hsp 90 inhibitory**, **Src inhibitory kináz** – dasatinib, **imunomodulačné látky** – thalidomid, lenalidomid, ako aj nové **monoklonálne protilátky** – ofatumumab, lumiliximab, ibritumomab, tositumomab, obinutuzumab, dacetuzumab, **m-TOR inhibitory** – everolimus a iné.

Ibrutinib je ireverzibilný inhibitor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Indukuje apoptózu CLL buniek a inhibuje ich migráciu a adhéziu, nie je cytotoxický na T a NK bunky. Na ASH 2013 bolo prezentovaných až 240 prác skúmajúcich tento liek. Vo fáze III štúdie RESONATE™ dosiahol signifikantné predĺženie OS s 57 % redukciami rizika smrti a signifikantné predĺženie prežívania bez progresie so 78 % redukciami rizika progresie alebo smrti. Tieto výsledky boli dosiahnuté nielen v celej populácii refraktérnej/relabujúcej CLL, ale aj v podskupine s deléciou 17p a mutáciou p53. Ibrutinib sa podáva v perorálnej forme, je dobre tolerovaný, má veľmi nízku hematologickú toxicitu, a preto sa môže kombinovať tak s cytostatikami, ako aj s monoklonálnymi protilátkami (16).

Idelalisib je ďalší z účinných TKI – inhibitor fosfatidylinozitol-3-kinázy delta (PI3K δ), podáva sa podobne ako ibrutinib v perorálnej forme. Vo výsledkoch randomizovanej štúdie fázy III pacientov s R/R CLL, kde bol podávaný v kombinácii s rituximabom, dosiahol 81 % ORR, ako aj signifikantné zlepšenie PFS, v porovnaní so skupinou pacientov liečených rituximabom a place-

bom, pritom išlo o skupinu ťažko predliečených pacientov, ktorí neboli vhodní na podávanie chemoterapie.

Flavopiridol (alvocidib) je pan inhibitor cyklín dependentných kináz, ktoré inhibujú apoptózu CLL buniek nezávisle od signálnej dráhy p53, preto by mohol byť vhodný na liečbu refraktérnej choroby s del17p. Napriek zreteľným účinkom v predklinických štúdiách zlyhal vo fázach I a II, predovšetkým pre nevýhodnú farmakokinetiku a vysokú toxicitu. Stále prebiehajú klinické štúdie a hľadá sa ideálny model jeho používania, aby sa využil jeho vysoký terapeutický potenciál.

ABT-199 je nový perorálny selektívny inhibitor bcl2. Ako je známe, mutácia génu bcl2 je spojená so zvýšenou expresiou bcl2 proteínu, ktorý inhibuje apoptózu nádorových buniek. V kombinácii s rituximabom u pacientov s R/R CLL bolo dosiahnutých 84 % ORR, z toho 23 % KR. Odpovede boli dosiahnuté aj v skupine pacientov s del17p či mutáciou 11q. Toxický profil bol veľmi priaznivý (ASCO 2014).

Záver

CLL, ktorá je refraktérna na chemoimunoterapiu s purínovým analógom, ostáva veľkým klinickým problémom. Nové ciele lieky dávajú prísľub ďalšej revolúcie v liečbe CLL a nádej, že väčšina pacientov bude môcť podstúpiť liečbu bez chemoterapie. Tieto lieky, dúfajme, čoskoro aj na Slovensku pomôžu optimalizovať liečbu všetkých CLL pacientov a tým zlepšiť kvalitu ich života a celkové prežívanie. Tieto ciele spĺňa zatiaľ iba alogénna transplantácia krvotvorných buniek.

Literatúra

1. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755–1762.
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164–1174.
3. Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Education Book; 2011: 110–118.
4. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmuno-

therapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:2381.

5. Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;481–488.
6. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;117:3016–3024.
7. Badoux XC, Keating M, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) is effective in relapsed patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) *Blood*. 2009;114:3431.
8. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26:196–203.
9. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:3994–4001.
10. Varghese AM, Sayala HA, Moreton P, et al. Long term survival report of the UKCLL02 Trial: a phase II study of subcutaneous alemtuzumab in patients with fludarabine refractory CLL (on behalf of the NCRI CLL Trials Sub-Group) [abstract]. *Blood*. 2010;116:922.
11. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia *Blood*. 2010;116:921.
12. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22:2048–2053.
13. Sher T, Miller KC, Lawrence D, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(1):85–88.
14. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*. 2011;117(20):4679–88.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. (Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:786.

MUDr. Natália Štecová

Klinika hematológie

a onkohematológie

Univerzitná nemocnica L. Pasteura

Trieda SNP 1, 040 11 Košice

natalia.stecova@gmail.com