

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa stanowi ok. 20–30% wszystkich białaczek u dorosłych. W 90% przypadków zachorowania dotyczą osób po 60. roku życia, a mężczyźni chorują 2-krotnie częściej niż kobiety. W ostatnich kilku latach scharakteryzowano czynniki powiązane z gorszym rokowaniem w poszczególnych przypadkach. Należą do nich aktywność kinazy tymidynowej, stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, a także zawartość rozpuszczalnego receptora CD23 we krwi. Także stan mutacyjny genu dla regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (VH) i obecność anomalii cytogenetycznych dotyczących chromosomu 17p (gen *p53*) i 11q są wyraźnie powiązane z klinicznym przebiegiem choroby. Jednym z najbardziej niekorzystnych czynników prognostycznych, wpływających na całkowite przeżycie (OS) pacjentów z B-CLL są mutacje lub delecja genu dla *p53*. Obecność wymienionych defektów 13-krotnie zwiększa ryzyko śmierci w porównaniu z chorymi bez anomalii. Delecja lub mutacje genu *p53* prawdopodobnie są powiązane także z opornością na leki, w tym m.in. analogi puryn. Od kilku dziesięcioleci w terapii B-CLL stosowane są środki alkilujące, w tym chlorambucil. Ich zastosowanie umożliwia uzyskanie odpowiedzi częściowej (PR) u znacznej części chorych. Odsetek remisji całkowitych (CR) nie przekracza jednak 10%. Według aktualnych danych podawanie leków z tej grupy prawdopodobnie nie wpływa na OS. Na początku lat 80. do leczenia B-CLL wprowadzono analogi puryn (fludarabina, 2-CDA, pentostatyna). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) po ich zastosowaniu w terapii 1-liniowej wynosi 71–86%. Nieco lepsze rezultaty przynosi zastosowanie analogów puryn w skojarzeniu z cyklofosfamidem. W większości przypadków remisji całkowitej stwierdza się jednak obecność choroby resztkowej (MRD). W ostatnich latach do terapii B-CLL wprowadzono przeciwciała monoklonalne (MOAb) reagujące z antygenami powierzchniowymi limfocytów (rituksimab – CD20, alemtuzumab – CD52). ORR po zastosowaniu rituksimabu w monoterapii sięga 50%, a wynik leczenia jest uzależniony od wielkości stosowanej dawki MoAb. W przypadku Campath-1H (alemtuzumab) odsetek odpowiedzi jest wyższy i sięga 80%. Lek ten wywiera jednak działanie immunosupresyjne, co zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, szczególnie CMV. Pierwsze wyniki badań klinicznych potwierdzają dużą skuteczność leczenia skojarzonego za pomocą analogów puryn i przeciwciał monoklonalnych. Może to w istotny sposób wydłużyć OS chorych z przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa, leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne.

## Postępy w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej

*Progress in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukaemia*

Maria Lewandowska, Krzysztof Lewandowski

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Akademia Medyczna w Poznaniu

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (B-CLL) stanowi ok. 20–30% wszystkich białaczek u dorosłych i jest najczęstszą postacią białaczki występującą na zachodniej półkuli. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej i w Europie rozpoznaje się ok. 120 tys. nowych zachorowań [1]. W 90% przypadków zachorowania dotyczą osób w wieku powyżej 50–60 lat, a mężczyźni chorują 2-krotnie częściej niż kobiety.

Systemy klasyfikacji klinicznej choroby zaproponowane ok. ćwierć wieku temu przez Raia i Bineta są przydatne do oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. Ich użyteczność przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych jest jednak ostatnio kwestionowana, z powodu bardzo zróżnicowanego przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów z tą samą rozległością procesu nowotworowego. W ostatnich kilku latach scharakteryzowano czynniki powiązane z gorszym rokowaniem w poszczególnych przypadkach. Należą do nich aktywność kinazy tymidynowej, stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, a także zawartość rozpuszczalnego receptora dla CD23 we krwi. Także stan mutacyjny genu dla regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (VH) i obecność anomalii cytogenetycznych dotyczących chromosomu 17p (gen *p53*) i 11q są wyraźnie powiązane z klinicznym przebiegiem choroby. I tak obecność mutacji somatycznych genu VH wiąże się z mniejszym ryzykiem progresywnego przebiegu choroby i dłuższym przeżyciem, podczas gdy przypadki B-CLL z niezmutowanym genem VH cechują się niekorzystnym przebiegiem choroby [2, 3]. Jednym z najbardziej niekorzystnych czynników prognostycznych, wpływających na całkowite przeżycie pacjentów z B-CLL są mutacje lub delecja genu *p53*. Obecność wymienionych defektów zwiększa 13-krotnie ryzyko śmierci w porównaniu z chorymi bez anomalii. Delecja lub mutacje genu *p53* są prawdopodobnie powiązane także z opornością na leki [4, 5]. Ostatnio dzięki analizie profilu ekspresji genów w komórkach B-CLL udowodniono związek pomiędzy podwyższoną ekspresją na powierzchni limfocytów B kinazy tyrozyny ZAP70 (*zeta-associated protein 70*) i występowaniem niezmutowanego fenotypu genu VH z niekorzystnym przebiegiem choroby. Z tego powodu ocena cytometryczna aktywności komórkowej ZAP70 pomaga w przewidywaniu niekorzystnego przebiegu choroby [6]. Także inne czynniki genetyczne są obecnie przedmiotem oceny (lipoproteinowa, ADAM29) pod kątem ich przydatności w prognozowaniu niekorzystnego przebiegu choroby [7].

Od kilku dziesięcioleci w terapii B-CLL stosowane są środki alkilujące, w tym chlorambucil. Ich zastosowanie umożliwia uzyskanie odpowiedzi częściowej (PR) u znacznej części chorych. Odsetek remisji całkowitych (CR) nie przekracza jednak 10%. Według aktualnych danych podawanie leków z tej grupy prawdopodobnie nie wpływa na całkowite przeżycie (OS) pacjentów [8]. Od początku lat 80. przeprowadzono szereg badań oceniających przydatność poszczególnych analogów puryn (fludarabina, 2-CDA, pentostatyna) w terapii B-CLL. Odsetek całkowitych odpowiedzi po ich zastosowaniu w terapii 1-liniowej jest

Chronic lymphocytic B-cell leukaemia (B-CLL) in adults comprised 20-30% of leukemia cases in humans. 90% of the cases is diagnosed in persons over 60 years old and males are two times more frequently affected than women. Recently the adverse prognostic factors were identified, among other things, thymidin kinase activity,  $\beta_2$ -microglobulin and soluble CD23 receptor content in the plasma. The immunoglobulin gene heavy chain variable region mutational status (VH) and the presence of cytogenetic abnormalities of 17p (p53 gene) and 11q chromosome significantly affect the clinical course of the disease. Deletion or mutation of p53 gene adversely influence overall survival of B-CLL patients and increase 13 times the risk of death in comparison to patients without the defect. Deletion and mutation of the p53 gene are probably responsible for the drug resistance, i.e. purine analogs. For many years alkylating drugs have been used, for example chlorambucil which produced partial response (PR) in a significant number of patients. However, complete response rate (CR) does not exceed 10%. According to recent data alkylating drug treatment does not prolong overall survival (OS). Since the beginning of the eighties, purine analogs (fludarabine, 2-CDA, pentostatin) have been introduced to the treatment of B-CLL. Its administration in a first line treatment produced overall response rates (ORR) in 71-86% of cases. The combination of purine analogs with cyclophosphamide increases response rates. However, in most of the cases minimal residual disease (MRD) is present, even if the CR is obtained. Recently, the monoclonal antibodies (MoAb) reacting with B-lymphocyte epitops were introduced (Rituximab – CD20, alemtuzumab – CD52) to the treatment of B-CLL patients. In a case of Rituximab monotherapy OR rates is about 50%, and hematological response is related to the dose of the drug used. Campath-1H monotherapy produced higher response rates up to 80%. However, due to drug related immunosuppression the risk of infectious complications occurrence increases, especially CMV. First results of clinical trials confirmed high efficacy of the combination of purine analogs and MoAb. This may significantly increase OS in B-cell CLL patients.

**Key words:** B-cell chronic lymphocytic leukaemia, alkylating drugs, purine analogs, monoclonal antibodies.

wyższy niż w przypadku chlorambucilu i wynosi 71–86% [9]. Nieco lepsze rezultaty przynosi zastosowanie analogów puryn w skojarzeniu z cyklofosfamidem u uprzednio nieleczonych pacjentów z B-CLL [10]. Wyniki terapii skojarzonej są także lepsze niż monoterapia za pomocą fludarabiny u nieleczonych pacjentów z zaawansowaną chorobą [11]. W tym przypadku całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wynosi 86% dla fludarabiny i 94% dla kombinacji fludarabiny z cyklofosfamidem. W większości dotychczasowych badań zastosowanie analogów puryn w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi nie doprowadza do wyleczenia. W większości przypadków remisji całkowitej stwierdza się bowiem obecność choroby resztkowej (MRD). W 2005 r. Robak i wsp. opublikowali wyniki porównania skuteczności skojarzenia kładrybiny z enkortonem (2-CDA+P) i chlorambucilu z enkortonem (Chl+P) w terapii uprzednio nieleczonych pacjentów z progresywną lub objawową przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową [12]. ORR dla 2-CDA+P i Chl+P wyniósł odpowiednio 35 i 47%, a odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) 6 i 16%. Co ciekawe, autorzy zaobserwowali trend do dłuższego przeżycia starszych chorych leczonych skojarzeniem Chl+P. Może to potwierdzać znaczenie toksyczności stosowanej terapii na końcowy wynik leczenia.

Ostatnio opublikowano również wyniki wartościowej próby klinicznej porównującej skuteczność 2-CDA w monoterapii, w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CC) i w kombinacji z cyklofosfamidem i mitoksantronem (CMC) [13]. W tym badaniu skuteczność C i CMC okazała się wysoka. Odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy w przypadku CMC niż C (CR odpowiednio 36 i 21%). Zaobserwowano także trend do wyższej skuteczności skojarzenia CMC w porównaniu z CC w zakresie odsetka uzyskiwanych CR (21 vs 29%). Należy jednak nadmienić, że stosowanie schematu CMC powiązane było z wyższym odsetkiem powikłań toksycznych.

### Immunochemioterapia

W ostatnich latach opracowano szereg przeciwciał monoklonalnych (MoAb) reagujących z antygenami powierzchniowymi limfocytów, w tym nowotworowych komórek limfoidalnych. MoAb wiążą się ze specyficznymi antygenami powierzchniowymi na komórkach nowotworowych, inicjując proces ich niszczenia w mechanizmie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, sekwestracji opłaszczonych komórek nowotworowych przez układ jednojądrzastych komórek fagocytujących, aktywacji komplementu czy też uruchomienia mechanizmów aktywacji apoptozy [14]. Wśród przeciwciał specyficznym reagujących z antygenami limfocytarnymi należy wymienić MoAb: anty-CD-20 (rituksimab), anty-CD52 (alemtuzumab), anty-CD23 (lumiliksimumab) i anty-MHC II (apolizumab).

Ocena skuteczności rituksimabu u chorych z B-CLL była przedmiotem wielu prób klinicznych [15–18]. W oparciu o ich rezultaty potwierdzono związek pomiędzy skutecznością leczenia a wielkością dawki przeciwciała monoklonalnego i częstością jego stosowania [19, 20]. Zakres ocenianych dawek leku wynosił od 375 mg/m<sup>2</sup> 3 razy w tygodniu przez 4 tyg. do 2250 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tyg. ORR u uprzednio leczonych pacjentów z B-CLL wyniósł odpowiednio 45 i 40%. Odsetek remisji całkowitych był jednak bardzo niski (3% w grupie leczonej 3 razy w tygodniu i 0% wśród pacjentów leczonych raz w tygodniu). Skuteczność rituksimabu oceniono także u uprzednio nieleczonych chorych z B-CLL. Lek podawano 3 razy w tygodniu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> przez 4 tyg., a następnie stosowano leczenie podtrzymujące w podobnej dawce, przez podobny czas, w interwałach 6-miesięcznych przez 2 lata [21, 22]. Po pierwszym cyklu leczenia odsetek CR i ORR wyniósł odpowiednio 4 i 51%. Co ważne, w trakcie leczenia prawie połowa chorych pozostawała w stabilnym okresie choroby. Po zakończeniu terapii odsetki CR i ORR wyniosły odpowiednio 9 i 58%, a szacowany średni czas do progresji choroby wyniósł 19 mies.

Oceniono także skuteczność rituksimabu w skojarzeniu z analogami puryn u pacjentów z B-CLL. W randomizowanym badaniu CALGB 9712 u uprzednio nieleczonych chorych z B-CLL zastosowano 6 kursów fludarabiny w dawce

25 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 5. dnia w dostępkach 28-dniowych w skojarzeniu z rituksimabem (375 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia, raz w cyklu). Leiki były podawane jednocześnie lub sekwencyjnie. U chorych odpowiadających na leczenie oraz pacjentów ze stabilną chorobą po upływie 2 mies. od zakończenia terapii dodatkowo stosowano rituksimab przez 4 tyg. Analiza wyników terapii przeprowadzona w grupie 104 tak leczonych chorych wykazała statystycznie wyższy odsetek remisji całkowitych u chorych otrzymujących leki jednocześnie w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących leki sekwencyjnie. Dla żadnej z grup nie wykazano jednak wpływu stosowanego leczenia na OS. Dokonane przez autorów publikacji porównanie otrzymanych wyników z rezultatami badania CALGB 9011, dotyczącego stosowania fludarabiny w monoterapii B-CLL, wydaje się potwierdzać korzystny wpływ zastosowania rituksimabu na przeżycie całkowite tej grupy pacjentów [23].

### Zastosowanie alemtuzumabu w terapii B-CLL

Alemtuzumab jest humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ. Region zapewniający komplementarność przeciwciała (CDR) opracowano na podstawie szczurzej sekwencji genu [24]. Przeciwciało jest skierowane przeciwko glikoproteinie powierzchniowej CD52, która jest obecna w liczbie ok. 5x10<sup>5</sup> cząsteczek na komórkę na większości prawidłowych i nowotworowych komórek limfoidalnych. Jej obecności nie wykazano natomiast na komórkach hematopoetycznych pnia [25]. Wariant molekuly CD52 z obecnym epitopem dla Campath-1H jest obecny na powierzchni błony komórkowej komórek nabłonkowych kanalików nasiennych, a także w części końcowej wici spermatocytów [26–28]. Z tego powodu stosowanie Campath-1H może prowadzić do aglutynacji plemników [29, 30].

Związanie Campath-1H z molekulą CD52 prowadzi do śmierci komórki docelowej w wyniku 3 mechanizmów: aktywacji komplementu, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) oraz indukowania apoptozy. ADCC wydaje się wiodącym mechanizmem działania Campath-1H w związku z tym, że proces ten wymaga mniejszej liczby przeciwciał związanych z antygenem CD52 niż liza komórki zależna od aktywacji komplementu. Infuzja Campath-1H u ludzi w większości wypadków prowadzi do wystąpienia objawów ubocznych związanych z rozpadem komórek docelowych i uwolnieniem cytokin. Zjawisko to określono mianem burzy cytokinowej (gorączka, tachykardia, spadek ciśnienia, duszność). Początkowo badania kliniczne II fazy z zastosowaniem Campath-1H dotyczyły chorych z B-CLL z progresywną i zaawansowaną chorobą, oporną na leki alkilujące i analogi puryn (badania 005 i 009). Protokół tych badań obejmował stosowanie dawki początkowej 10 mg dziennie, a docelowo po 4–5 dniach 30 mg 3 razy w tygodniu. W badaniu 211 dawkę początkową leku zmniejszono do 3 mg dziennie. W profilaktyce objawów niepożądanych zalecano stosowanie acetaminofenu i leków antyhistaminowych. W związku z odnotowaniem zwiększonej częstości powikłań infekcyjnych u pacjentów otrzymujących alemtuzumab zaleca się profilaktyczne podawanie w trakcie i przez 2 mies. po zakończeniu terapii leków zmniejszających ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych

(biseptol i gancyklowir lub famcyklowir). W oparciu o wyniki skuteczności alemtuzumabu u chorych z B-CLL opornych na analogi puryn FDA w 2002 r. zaaprobowało stosowanie leku w USA [31]. W badaniu tym ORR wyniósł 33%, a u 54% pacjentów uzyskano stabilizację choroby. Co ciekawe, większość ocenianych chorych spełniała kryterium całkowitej remisji w oparciu o badanie szpiku i krwi obwodowej. W tych przypadkach z uwagi na mniejszą niż 50% redukcję masy węzłowej nie można było jednak rozpoznać odpowiedzi na leczenie. Nasilenie objawów związanych z podawaniem leku oceniono na umiarkowane. Infuzja leku była związana z występowaniem gorączki i dreszczy (I/II stopień wg WHO). U 20% chorych nasilenie wymienionych objawów oceniono na III/IV. Podawanie leku było także związane z immunosupresją, głównie deplecją limfocytów T i zwiększonym ryzykiem rozwoju infekcji. We wspomnianym badaniu pilotowym odsetek infekcji o nasileniu III i IV wg WHO oceniono na 33%. W 2002 r. Lundin i wsp. przedstawili wyniki stosowania alemtuzumabu podskórnie w terapii 1-liniowej u chorych z B-CLL [32]. Ta droga stosowania leku nie prowadziła do występowania poważnych objawów ubocznych obserwowanych w przypadkach dożylnego podawania. Okazało się jednak, że podskórne podanie alemtuzumabu prowadzi do lokalnych reakcji zapalnych. Ryzyko ich wystąpienia można jednak istotnie zmniejszyć, zmieniając miejsca kolejnego podania leku. W tym badaniu ORR oceniono na 87%, a liczbę remisji całkowitych na 19%. Ocenę skuteczności alemtuzumabu podskórnie przeprowadził także Stilgenbauer i wsp. w ramach *German CLL Study Group*. Badanie to dotyczyło jednak wyłącznie chorych z zaawansowaną chorobą, opornych na analogi puryn [33]. Pomimo tego całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 37%, a u 4% chorych uzyskano remisję całkowitą. Próba ta potwierdziła także skuteczność podskórnego stosowania leku przy zredukowanej toksyczności. Przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite oceniono odpowiednio na 11 i 17,4 mies. Szczegółowa analiza stosowania Campath-1H u chorych z B-CLL wykazała wysoki odsetek odpowiedzi u chorych z del17q. W oparciu o wyniki dotychczasowych badań defekt ten jest uważany za powiązany z opornością na leczenie, szczególnie analogami puryn. Nie można wykluczyć, że wyniki stosowania Campath-1H u dotychczas nieleczonych chorych będą znacznie lepsze od tych uzyskanych w grupie pacjentów opornych na inne rodzaje terapii. Problem ten jest aktualnie przedmiotem oceny w badaniu klinicznym III fazy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w terapii 1-liniowej chorych z progresywną lub objawową przewlekłą białaczką limfocytową B-komórkową należy stosować analogi puryn. Monoterapia za pomocą chlorambucilu może znaleźć zastosowanie jedynie w wypadku osób starszych lub w złym stanie biologicznym, u których ryzyko wystąpienia objawów toksycznych związanych ze stosowanym leczeniem może być szczególnie wysokie. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy zastosowanie przeciwciał monoklonalnych u dotychczas nieleczonych pacjentów z B-CLL wymaga dalszych badań. Ich skuteczność nie budzi jednak wątpliwości u pacjentów nieodpowiadających na leczenie za pomocą analogów puryn.

## Piśmiennictwo

- Frampton JE, Wagstaff AJ. Alemtuzumab. *Drugs* 2003; 63: 1229-43.
- Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840-7.
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1848-54.
- Dohner H, Fischer K, Bentz M, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85: 1580-9.
- Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2001; 194: 1639-47.
- Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Engl J Med* 2003; 348: 1764-75.
- Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia with high-risk genetics: disease progression and resistance to treatment. *Leuk Lymphoma* 2005; 46 (suppl. 1): S6.
- Bosch F. Chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005; 46 (suppl. 1): S6.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-7.
- Caazin BF, Maloum K, Creteil MD, et al. Oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in previously untreated CLL: final response and follow-up in 75 patients. *Blood* 2003; 102: 438a.
- Eichorst BF, Hopfinger G, Pasold R, et al. First-line therapy in patients with advanced CLL with fludarabine vs fludarabine plus cyclophosphamide: interim analysis of the CLL4 protocol, a cooperative phase III study of the GCLLSG. *Blood* 2003; 102 (11): abstract 243.
- Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Med Sci Monit.* 2005; 11: PI71-9.
- Robak T, Błoński JZ, Góra-Tybor J, et al. 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 [Epub ahead of print].
- Wierda WG, Kipps TJ, Keating MJ. Novel immune-based treatment strategies for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6325-32.
- McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-33.
- Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C288). *Blood* 1999; 94: 2217-24.
- Nguyen DT, Amess JA, Doughty H, et al. IDEC-C288 anti-CD20 (rituximab) immunotherapy in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma and lymphoproliferative disorders: evaluation of response on 48 patients. *Eur J Haematol* 1999; 62: 76-82.
- Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 1326-31.
- Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a trice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2153-64.
- O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-70.
- Hainsworth JD. First-line and maintenance treatment with rituximab for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2003; 30: 9-15.
- Hainsworth JD. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 17-21.
- Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. 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 CALGB9011. *Blood* 2005; 105: 49-53.
- Gilleece MH, Dexter TM. Effect of Campath-1h antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood* 1993; 82: 807-12.
- Gilleece MH, Dexter TM. Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood* 1993; 82: 807-12.
- Hale G, Rye PD, Warford A, et al. The glycosylphosphatidylinositol-anchored lymphocyte antigen CDw52 is associated with the epididymal maturation of human spermatozoa. *J Reprod Immunol* 1993; 23: 189-205.
- Kirchoff C. CD52 is the "major maturation-associated" sperm membrane antigen. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 9-17.
- Focarelli R, Della Giovampaola C, Seraglia R, et al. Biochemical and MALDI analysis of the human sperm antigen gp20, homologue of leukocyte CD52. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 639-43.
- Yeung CH, Schroter S, Wagenfeld A, et al. Interaction of the human epididymal protein CD52 (HE5) with epididymal spermatozoa from men and cynomolgus monkeys. *Mol Reprod Dev* 1997; 48: 267-75.
- Yeung CH, Cooper RG, Nieschlag E. Human epididymal secreted protein CD52 on ejaculated spermatozoa: correlations with semen characteristics and the effect of its antibody. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 1045-51.
- Keating MJ, Finn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99: 3554-61.
- Lundin J, Kimby E, Björkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as a first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768-73.
- Stilgenbauer S, Winkler D, Kröber A, et al. Subcutaneous Campath-1h (alemtuzumab) in fludarabine-refractory CLL: interim analysis of the CLL2h study of the German CLL Study Group (GCLLSG). Program and abstracts of the 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 4-7, 2004; San Diego, California, abstr. 478.

## Adres do korespondencji

lek. **Maria Lewandowska**  
 Poradnia Hematologiczna  
 ul. Szamarzewskiego 84  
 60-569 Poznań  
 tel. +48 61 854 93 68  
 e-mail: krzysztof.lewandowski@sk1.am.poznan.pl