

Novinky v léčbě akutní lymfoblastické leukemie dospělých

František Folber, Michael Doubek

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU

Akutní lymfoblastická leukemie dospělých patří mezi vzácnější prekursorová maligní lymfoproliferativní onemocnění. Tato práce shrnuje doporučení pro diagnostiku a léčbu a uvádí některé nové nadějně léky, které se zkoušejí v klinických studiích.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, dospělí, chemoterapie, transplantace krvetvorby, nové léky, prognóza.

Advances in treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults

Acute lymphoblastic leukemia in adults belongs among rare precursor malignant lymphoproliferative disorders. This paper summarizes recommendations for diagnosis and treatment, and identifies some promising new drugs to be tested in clinical trials.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, adult, chemotherapy, hematopoietic transplantation, new drugs, the prognosis.

Onkologie 2013; 7(3): 113–116

Úvod

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) patří mezi prekursorová maligní lymfoproliferativní onemocnění. Je nejčastějším nádorovým onemocněním v dětském věku. Incidence v dospělé populaci je relativně nízká, činí 1,2 případu na 100 000 obyvatel. V dospělosti představuje ALL jen 1 % nádorových onemocnění a tvoří asi 20 % všech akutních leukemií. Druhý vrchol incidence přichází u nemocných starších 50 let. S poměrem 1,4: 1 lehce převažují muži nad ženami (1).

Léčba ALL je velmi komplexní, zahrnuje systémovou chemoterapii, cílenou léčbu, intratékální chemoterapii, radioterapii i transplantaci krvetvorných buněk. Péče o kurativně léčené pacienty je soustředěna do hematologických center, která mají dostatečné zkušenosti s léčbou tohoto vzácného onemocnění a kde rovněž probíhají klinické studie s nejnovějšími léčivy.

Stanovení diagnózy ALL

Klinické příznaky pacientů bývají většinou značně nespecifické. Nejčastějšími potížemi jsou slabost, únava a dušnost, kožní a slizniční krvácení, recidivující akutní infekty obtížně reagující na antibiotika, bolesti břicha, zvětšené lymfatické uzliny či bolesti svalů a kloubů. Mohou být slabě vyjádřeny tzv. B příznaky (horečky, váhový úbytek, noční poty). Nápadný je rychlý rozvoj a potíže zhoršující se během několika dnů. Může se objevit i postižení jiných orgánů než krve a kostní dřeně – hepatomegalie a splenomegalie, mediastinální tumor (častěji u T-ALL), infiltrace jiných orgánů (častěji u B-ALL) nebo postižení centrálního nervového systému (CNS).

V **periferní krvi** nacházíme typicky anémii a trombocytopenii různého stupně s leukocy-

tózou, nápadnou neutropenií a lymfocytózou. Diferenciální rozpočet leukocytů odhalí přítomnost lymfoblastů.

Vyšetření **kostní dřeně** prokáže infiltraci lymfoblasty. Arbitrárním kritériem Světové zdravotnické organizace (WHO) pro stanovení diagnózy akutní leukemie je infiltrace kostní dřeně blasty v počtu alespoň 20 %. V cytochemickém vyšetření je reakce PAS (*periodic acid – Schiff*) pozitivní a reakce POX (myeloperoxidáza) negativní.

Zásadní význam v diagnostice ALL má **vyšetření průtokovou cytometrií**, které lze provést i z krve a je schopné stanovit velmi rychle (v řádu hodin) přesnou diagnózu. Imunologická klasifikace vypracovaná skupinou EGIL je uvedena v tabulce 1.

Cytogenetické vyšetření a FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) odhalí asi u třetí čtvrtiny pacientů patologickou chromozomální aberaci. Prognostický význam má zejména přítomnost filadelfského (Ph) chromozomu při translokaci t(9;22)

a změny zahrnující gen *MLL* na lokusu 11q23; obě jsou prognosticky nepříznivé. Výskyt cytogenetických aberací u ALL dospělých ukazuje tabulka 2.

Metody **molekulární genetiky** umožňují odhalit výše uvedené přestavby s daleko vyšší přesností a citlivostí. Používají se především k detekci fúzního genu BCR-ABL a fúzí genu *MLL*. Zásadní význam v moderní léčbě ALL má sledování minimální reziduální nemoci (MRN) pomocí specifických přestaveb genů pro imunoglobuliny a receptory T-buněk (Ig/TCR).

Vstupní vyšetření

U nemocných s ALL by měla být provedena tato vyšetření:

- **Anamnéza** (je vhodné pátrat i po familiárním výskytu podobných onemocnění)
- **Fyzikální vyšetření** (se zaměřením na hepatomegalii, splenomegalii a lymfadenopatii, event. infiltrace varlat)

Tabulka 1. Imunologická klasifikace ALL podle Evropské skupiny pro imunofenotypizaci leukemií (EGIL)

B-ALL			76 %
CD19+ a/nebo CD79a + a/nebo CD22+			
B-I	(pro-B)	TdT+, CD10–, cμ–, slg–	11 %
B-II	(common B)	TdT+, CD10+, cμ–, slg–	51 %
B-III	(pre-B)	TdT+, CD10+, cμ+, slg–	10 %
B-IV	(zralá B)	TdT–, slg+	4 %
T-ALL			24 %
CD3+ (cytoplazmatická nebo membránová pozitivita), někdy CD10+			
T-I	(pro-T)	TdT+, CD7+CD2–CD5–CD8–CD1a–	6 %
T-II	(pre-T)	TdT+, CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+, CD1a–	
T-III	(thymická-T)	TdT+, CD1a+, mCD3+ nebo –	18 %
T-IV	(zralá T)	TdT+/-, mCD3+, CD1a–	
- skupina A		anti-TCR αβ+	
- skupina B		anti-TCR γδ+	

Tabulka 2. Cytogenetické aberace u dospělých pacientů s ALL

aberrace	výskyt
t(9;22) BCR-ABL1	28 %
t(11;v), přestavba MLL genu	10 %
přestavba genů pro TCR	10 %
t(1;19) TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	5 %
t(12;21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	4 %
t(8;v), přestavba MYC genu	4 %
jiná	24 %
žádná	15 %

TCR = receptor T lymfocytů

- **Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů** (provedeno mikroskopicky)
- **Biochemické vyšetření** (včetně kyseliny močové a laktátdehydrogenázy)
- **Morfologické a cytochemické vyšetření** aspirátu kostní dřeně
- **Vyšetření průtokovou cytometrií** – periferní krev i kostní dřeň (s upozorněním na podezření na akutní leukemii nebo ALL)
- **Cytogenetické vyšetření** kostní dřeně (karyotyp, FISH)
- **Molekulárně genetické vyšetření** preferenčně z kostní dřeně (minimálně screening fúzních genů BCR-ABL a přestaveb genu MLL)
- Vzorek kostní dřeně, event. periferní krve, k identifikaci specifických **přestaveb Ig/TCR** za účelem pozdějšího vyšetřování minimální reziduální nemoci (MRN)
- **Rentgenový snímek hrudníku** k vyloučení mediastinální lymfadenopatie a **ultrazvukové vyšetření břicha** k popisu event. hepatomegalie, splenomegalie a lymfadenopatie; při suspekci na mediastinální tumor či ložiskové postižení nitrobršních orgánů pak i **CT**, event. **PET/CT**
- **Vyšetření mozkomíšního moku** k vyloučení infiltrace CNS (cytologie, biochemie a průtoková cytometrie)

Při diferenciálně diagnostických rozpacích je vhodné nejprve provést pouze diferenciální rozpočet leukocytů a imunofenotypizační vyšetření periferní krve. Výsledky těchto vyšetření jsou obvykle k dispozici do druhého dne a suspekci na ALL s vysokou mírou spolehlivosti potvrdí nebo vyloučí. Provedení aspirace kostní dřeně je s ohledem na pacienta vhodné přenechat specializovanému hematologickému centru, neboť je třeba zajistit i další specializovaná vyšetření (cytogenetická, molekulárně genetická, podrobné imunofenotypizační vyšetření k identifikaci specifického leukemického fenotypu – tzv. LAIP).

Vyhnete se tak nutnosti opakovaných sternálních punkcí před zahájením léčby.

Prognostické faktory

K hlavním **klasickým prognostickým faktorem** se řadí věk, imunofenotyp, cytogenetický nálezný a dynamika iniciální terapeutické odpovědi. Uvedená vstupní vyšetření a iniciální odpověď na léčbu umožňují nemocné rozdělit do tří rizikových skupin. Rizikovou stratifikaci užívanou ve studiích německé skupiny GMALL ukazuje tabulka 3.

Hodnocení **doby do dosažení remise** určí prognosticky příznivou skupinu pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise po prvním léčebném cyklu, tedy v průběhu 3–5 týdnů od zahájení léčby.

Nejsilnějším prognostickým faktorem hodnotícím individuální odpověď na léčbu je hodnocení **molekulární odpovědi** (MRN). Ukázalo se, že pacienti, kteří dosáhnou negativy MRN po indukční anebo časně konsolidační léčbě, mají lepší prognózu než ti, kteří jí dosáhnou později nebo vůbec. Podobně i negativní MRN před alogenní i autologní transplantací je spojena s lepším přežitím (2).

Léčba ALL

Vzhledem k nízkému výskytu ALL je doporučeno léčit pacienty podle multicentrických, event. mezinárodních léčebných protokolů velikých pracovních skupin.

Základní léčebné schéma je společné: indukční chemoterapie, následovaná několika cykly chemoterapie konsolidační a zakončení udržovací léčbou, autologní nebo alogenní transplantací krvinek.

Cílem **indukční léčby** je navození kompletní remise. Té je za použití současných protokolů dosaženo u více než 90 % pacientů se standardním rizikem a více než 75 % pacientů s vysokým rizikem (3). Většina pracovních skupin používá

schéma indukční léčby sestávající z prefáze a dvou indukčních cyklů. Prefázi tvoří kortikosteroidy, někdy v kombinaci s nízkými dávkami cyklofosfamidu. Umožňuje redukci nádorové masy před zahájením intenzivní chemoterapie, definuje příznivou prognostickou skupinu pacientů dobře odpovídajících na léčbu a poskytuje čas na provedení řady specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika. Intenzivní první indukční cyklus nese vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, a vyžaduje proto účinnou podpůrnou léčbu. Kombinovaná antiinfekční léčba může být doplněna podporou granulopoezy růstovými faktory.

Paralelně probíhá profylaktická **terapie centrálního nervového systému**. Spočívá v intratékální aplikaci cytostatik (metotrexát, cytarabin a dexametazon), radioterapii neurokrania (v dávce zpravidla 24 Gy) nebo v kombinaci obou metod.

Standardem **konsolidační léčby** je 6 až 8 chemoterapeutických cyklů, které kombinují podání vysokodávkovaného metotrexátu, cytarabinu a asparaginázy.

Po skončení konsolidační léčby následuje zpravidla dva roky trvající perorální **udržovací terapie** sestávající z denního podávání merkaptopurinu a týdenního podávání metotrexátu. Udržovací léčba je dle některých protokolů periodicky intenzifikována podáním vinkristinu či prednizonu.

Mimo profylaktického ozáření hlavy je možno provádět i terapeutickou **radioterapii mediastina** dávkou 24–36 Gy. Přichází v úvahu zejména u T-ALL při reziduálním ložiskovém postižení mediastina přetrvávajícím i po skončení indukční léčby.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je metodou volby pro pacienty vysokého a velmi vysokého rizika nebo při nedostatečné léčebné odpovědi. Z myeloablativních režimů je možno použít kombinaci cyklofosfamidu a celotělového ozáření (TBI) nebo etoposidu a TBI. Lze ale podat i přípravný režim s redukovanou intenzitou.

Tabulka 3. Riziková stratifikace ALL dospělých (dle německé pracovní skupiny GMALL)

riziko	B-ALL	T-ALL
standardní	remise po I. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $< 30 \times 10^9/l$ common-B fenotyp (CD10+) nepřítomnost t(4;11) / MLL-AF4 nepřítomnost t(9;22) / BCR-ABL	remise po I. indukčním cyklu thymická T-ALL
vysoké	remise až po II. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $> 30 \times 10^9/l$ pro-B fenotyp, event. t(4;11) / MLL-AF4 nepřítomnost t(9;22) / BCR-ABL	remise až po II. indukčním cyklu časná (early) T-ALL zralá (mature) T-ALL
velmi vysoké	t(9;22) / BCR-ABL	
Pro zařazení do skupiny standardního rizika musí být splněny všechny uvedené parametry, pro vysoké riziko stačí jen jeden		

Tabulka 4. Doporučení léčby akutní lymfoblastické leukemie v první linii

Riziko	Úvodní léčba	MRD po úvodní léčbě	Další léčba	Udržovací léčba (maintenance)
SR	indukce + 1–2 cykly konsolidace	negativní	další cykly konsolidace autologní transplantace	ano
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie další cykly konsolidace	po samotné konsolidační léčbě
HR	indukce + 1–2 cykly konsolidace	negativní	alogenní transplantace autologní transplantace	po autologní transplantaci
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie	ano
VHR	indukce + 1–2 cykly konsolidace + TKI	negativní	alogenní transplantace autologní transplantace?	ne
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie	TKI?

SR – standardní riziko; HR – vysoké riziko; VHR – velmi vysoké riziko; MRD – minimální zbytková nemoc; TKI – tyrozinkinázový inhibitor

Tabulka 5. Doporučení léčby akutní lymfoblastické leukemie při relapsu

molekulární relaps	klinická studie sledování
hematologický relaps	klinická studie záchranná chemoterapie + alogenní transplantace
relaps po autologní transplantaci	klinická studie záchranná chemoterapie + alogenní transplantace
relaps po alogenní transplantaci	klinická studie redukce imunosuprese podání DLI retransplantace
BCR-ABL pozitivita	klinická studie TKI 2. generace
špatný stav pacienta	paliativní léčba

DLI – infuze dárcovských lymfocytů, TKI – tyrozinkinázový inhibitor

Autologní transplantace je indikována u pacientů se standardním a vysokým rizikem při negativitě MRN jako alternativa časově náročnější konsolidační léčby či jako alternativa rizikovější alogenní transplantace při nenalezení vhodného dárce. Vhodným přípravným režimem je opět cyklofosamid a TBI, etoposid a TBI nebo melfalan a TBI. Po autologní transplantaci by měla vždy následovat udržovací léčba kombinací několika cytostatik, která by měla trvat jeden až dva roky (4).

Obecné doporučení pro léčbu první linie shrnuje tabulka 4.

Některé zvláštní podskupiny ALL

Ph+ ALL (ALL s fúzním genem *BCR-ABL*) je považována za leukemii s velmi vysokým rizikem. V dospělosti představuje cca 20% všech ALL. Její incidence narůstá s věkem, u pacientů starších 50 let představuje více než polovinu případů ALL. V éře inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) došlo k zásadní změně prognózy těchto pacientů. Začleněním imatinibu do kombinované léčby spolu s chemoterapií došlo k navýšení kompletních remisí ze 75 % na 90 %. Procento dosažených

molekulárních remisí vzrostlo až desetinásobně. Významně také stoupl podíl pacientů, kteří dospěli k alogenní transplantaci krevetvorných kmenových buněk (alo-HSCT) (5). Po transplantaci je podávání TKI omezeno na klinické studie nebo pro případ relapsu či positivity MRN.

Podání intenzivní léčby u **starších pacientů** (nad 60–65 let) bývá často limitováno jejich komorbiditami a celkovým stavem. Postupy zahrnující podání vysokých dávek cytostatik a asparaginázy a alogenní transplantaci krevetvorných buněk jsou pak často kontraindikovány. Navíc se v této věkové skupině kumulují prognosticky horší varianty onemocnění (Ph+ ALL a další nepříznivé cytogenetické abnormality). Léčbu je v těchto případech nutno považovat od počátku za paliativní, s vysokým rizikem relapsu a krátkým obdobím přežití bez leukemie (6).

Sledování

Během léčby probíhá sledování léčebné odpovědi **vyšetřením periferní krve a kostní dřeně** v důležitých časových bodech dle jednotlivých protokolů. Po ukončení léčby jsou pak

pacienti sledováni v pravidelných intervalech několika měsíců, později let.

Zásadní význam ve sledování pacienta má sledování průběhu **minimální reziduální nemoci** (MRN). Pozdní MRN odpověď či perzistující MRN pozitivita jsou nezávislými prognostickými faktory pro relaps. Ke sledování MRN se užívají tři metody:

- analýza a kvantifikace klonálních přestaveb imunoglobulinů a receptorů T-buněk (Ig/TCR),
- analýza a kvantifikace specifických fúzních genů,
- detekce specifického leukemického imunofenotypu pomocí multiparametrové průtokové cytometrie.

Senzitivita těchto metod zpravidla dosahuje řádu 10⁻⁴; citlivost PCR technik je o řád vyšší než u průtokové cytometrie.

Pro použití hodnot MRN v klinické praxi (zejm. při rozhodování o intenzifikaci léčby ve smyslu indikace alogenní transplantace krevetvornosti) je absolutním předpokladem stanovení MRN standardizovanými metodami v laboratořích, které pravidelně podstupují mezinárodní kontroly kvality v dané metodice. Nejvyššího stupně standardizace dosáhla metoda kvantifikace specifických přestaveb Ig/TCR (7).

Relaps onemocnění

Relaps onemocnění postihne téměř polovinu pacientů s ALL. Pokud je v období sledování po ukončení léčby diagnostikován **molekulární relaps**, je v naprosté většině případů následován i relapsem hematologickým. Cílem léčby relapsu dosažení druhé kompletní remise (CR2) pomocí záchranné chemoterapie a následně provedení alogenní transplantace. Pravděpodobnost navození CR2 je však mnohem nižší a výsledky léčby mnohem horší. Pětileté celkové přežití je nižší než 10 % (8).

Vzhledem k neuspokojivým výsledkům záchranné léčby je snahou zařadit relabujícího pacienta do některé z dostupných klinických studií.

Možné scénáře a doporučení léčby druhé linie shrnuje tabulka 5.

Nové léky

(uvedeny v abecedním pořadí)

V klinických studiích různých fází se zkoumá několik nových nadějných léků, které jsou buď modifikacemi léků stávajících, nebo jde o zcela nové monoklonální protilátky.

Pegylovaná asparagináza umožní prodlouženou a intenzivní depleci asparaginu v leukemických buňkách. Výhodou pegylace je jednorázové podání, nižší výskyt alergických

reakcí a nižší toxicita. Asparagináza je jedním z nejúčinnějších léků v léčbě ALL (9).

Blinatumomab – bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19 a anti-CD3. V současnosti probíhají klinické studie fáze 3. Při léčbě perzistující MRN bylo v předchozích studiích dosaženo molekulární remise v 80 % a při relapsu B-ALL kompletní remise u 75 % pacientů (10).

Liposomální cytarabin pro intratékální podání je vhodný pro léčbu CNS postižení. Prodloužené uvolňování umožní podávání jednou za 14 dní až jednou měsíčně, namísto aplikace standardní intratékální chemoterapie třikrát týdně. Častým nežádoucím účinkem je chemická arachnoiditida s bolestmi hlavy, teplotami a různými neurologickými příznaky. Tyto potíže lze částečně zmírnit podáním dexametazonu (11).

Dasatinib – tyrozinkinázový inhibitor druhé generace. Je možné jej použít při relapsu Ph+ ALL nebo v případě nálezu mutace BCR-ABL rezistentní na imatinib. Aktuálně probíhají studie s použitím v první linii léčby. Nevýhodou je vyšší toxicita oproti imatinibu a indukce dalších rezistentních mutací BCR-ABL (12).

Inotuzumab ozogamicin – monoklonální protilátka anti-CD22 konjugovaná s cytostatikem kalicheamicinem. V současnosti probíhají klinické studie fáze 3. Výsledky předchozích studií ukazují dosažení CR až u 89 % pacientů s relabováním B-ALL, trvání remise bez následné alogenní transplantace je však jen v řádu měsíců (13).

Nelarabin – analog nukleotidu guaninu. Je možné jej použít v případě relapsu T-ALL. V nových protokolech pracovní skupiny GMALL je podáván již první linii léčby (14).

Rituximab – monoklonální protilátka anti-CD20. Je již běžnou součástí moderních léčebných protokolů. Je obvykle indikován při zjištění alespoň 20 % exprese antigenu CD20 na leukemických buňkách (15).

Liposomální vinkristin s prodlouženým účinkem umožní podat vyšší celkovou dávku tohoto cytostatika při nižší neurologické toxicitě.

První studie u výrazně předléčených nemocných ukázaly dosažení až 35 % léčebné odpovědi. Zatím není v ČR běžně dostupný (16).

Prognóza

Prognóza pacientů s ALL je závislá na věku. Ve skupině mladých dospělých do 30 let je celkové přežití až 60 %, ve skupině 30–60 let klesá na 40–50 %, u pacientů starších 60 let je jen 15 %. Prognóza relabujícího onemocnění je velice špatná (17).

Závěr

Akutní lymfoblastická leukemie dospělých je relativně vzácné onemocnění vyžadující specifickou a náročnou léčbu. Prognóza pacientů je velmi variabilní v závislosti na různých faktorech. Nové léky, které jsou v klinickém zkoumání, nabízejí možnost léčebné výsledky ještě zlepšit.

Literatura

1. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543.
2. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
3. Raff T, Göbke N, Lüschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109: 910–915.
4. Doubek M, Folber F, Koristek Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion. *Ann Hematol* 2009; 88: 881–887.
5. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, Di Bona E, Angelucci E, Cavattoni I, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy leukemia group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3644–3652.
6. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676–3678.
7. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521–535.

8. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2003 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
9. Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. *Blood* 2007; 109: 4164–4167.
10. Topp MS, Kufer P, Gökbuğut N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2493–2498.
11. Göbke N, Hartog C-M, Bassan R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. *Haematologica* 2011; 96(2): 238–244.
12. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110: 2309–2315.
13. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22–calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2012; 13(4): 403–411.
14. Göbke N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Brüggemann M, Diedrich H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118(13): 3504–3511.
15. Hoelzer D, Göbke N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews* 2012; 26(1): 25–32.
16. O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-Dose Vincristine Sulfate Liposome Injection for Advanced, Relapsed, and Refractory Adult Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCO* 2013; 31(6): 676–683.
17. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119(1): 34–43.

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2013

MUDr. František Folber

*Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
ffolber@fnbrno.cz*