

Akutní lymfoblastická leukemie dospělých

František Folber, Štěpán Hrabovský, Michael Doubek

Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Přehledový článek pojednává o akutní lymfoblastické leukemii dospělých. Zmiňuje úvodní příznaky, základní diagnostické metody, aktuální doporučené postupy léčby a prognózu. Samostatně jsou uvedeny některé zvláštní podtypy tohoto onemocnění a rovněž nové léky a léčebné přístupy dostupné v posledních letech nebo zkoumané v rámci klinických studií.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, dospělí, doporučené postupy, léčba, transplantace krvetvorných buněk.

Adult acute lymphoblastic leukemia

Initial symptoms at diagnosis, essential diagnostic work-up procedures, current treatment guidelines and prognosis of adult acute lymphoblastic leukemia are discussed in this review article. A separate section deals with several special subtypes of this disease and new drugs or treatment approaches available recently or tested within ongoing clinical trials.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, adults, guidelines, treatment, haematopoietic stem cell transplantation.

Onkologie 2015; 9(3): 125–127

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 ALL představuje 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 infekty nereagující na antibiotika, bolesti břicha, zvětšené lymfatické uzliny či bolesti svalů a kloubů. Mohou být rovněž 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 – hepatomegalie, splenomegalie, mediastinální či břišní lymfadenopatie nebo postižení centrálního nervového systému (CNS).

V **periferní krvi** nacházíme typicky anémii a trombocytopenii různého stupně s leukocytózou. Diferenciální rozpočet leukocytů odhalí přítomnost lymfoblastů.

Vyšetření **kostní dřeně** prokáže infiltraci lymfoblasty. Starší morfologická klasifikace FAB rozlišující lymfoblasty na typ L1, L2 a L3 již není používána. V cytochemickém vyšetření je reakce POX (myeloperoxidáza) negativní a reakce PAS (periodic acid Schiff) pozitivní.

Zásadní význam v diagnostice ALL má **vyšetření průtokovou cytometrií**, které lze provést i z periferní 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 tří čtvrtin 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.

Metody **molekulární genetiky** umožňují odhalit výše uvedené přestavby s daleko vyšší přesností a citlivostí. Používají se především k detekci fúzního genu *BCR-ABL* a fúzi genu *MLL*.

Zásadní význam v moderní léčbě ALL má sledování minimální reziduální nemoci (MRD) pomocí specifických přestaveb genů pro imunoglobuliny a receptory T-buněk (Ig/TCR).

Vstupní vyšetření

U nemocných s nově zjištěnou 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. infiltraci varlat)
- **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)

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

B-ALL	
CD19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+	
pro-B	TdT+, CD10–, cμ–, slg–
common-B	TdT+, CD10+, cμ–, slg–
pre-B	TdT+, CD10+, cμ+, slg–
Burkittův lymfom / leukemie	TdT–, slg+
T-ALL	
CD3+, někdy CD10+	
pro-T	TdT+, CD7+CD2–CD5–CD8–CD1a–
pre-T	TdT+, CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+, CD1a–
thymic-T	TdT+, CD1a+, mCD3+ nebo –
T-NHL	TdT+/-, mCD3+, CD1a–, TCR αβ+ nebo TCR γδ+

Tabulka 2. Riziková stratifikace ALL dospělých (dle německé pracovní skupiny GMALL)

Riziko	B-ALL	T-ALL
standardní	leukocyty při diagnóze < 30 × 10 ⁹ /l imunofenotyp common-B remise po 1. indukčním cyklu	imunofenotyp thymic-T remise po 1. indukčním cyklu
vysoké	leukocyty při diagnóze > 30 × 10 ⁹ /l ostatní imunofenotypy přítomnost t(4;11) / MLL-AF4 remise až po 2. indukčním cyklu	ostatní imunofenotypy remise až po 2. indukčním cyklu
PH	přítomnost t(9;22) / BCR-ABL	
Pro zařazení do skupiny standardního rizika musí být splněny všechny uvedené parametry, pro vysoké riziko stačí jen jeden.		

Tabulka 3. 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	klinická studie alogenní transplantace	ne
HR	indukce + 1–2 cykly konsolidace	negativní	alogenní transplantace autologní transplantace	ne ano
		pozitivní	klinická studie alogenní transplantace	ne
PH	indukce + 1–2 cykly konsolidace + TKI	negativní	alogenní transplantace	ne
		pozitivní	klinická studie alogenní transplantace	ne

SR – standardní riziko; HR – vysoké riziko; PH – Ph pozitivita; MRD – minimální zbytková nemoc; TKI – tyrozinkinázový inhibitor

Tabulka 4. Doporučení léčby akutní lymfoblastické leukemie při relapsu

molekulární relaps	klinická studie záchranná chemoterapie +/- alogenní transplantace
hematologický relaps	klinická studie záchranná chemoterapie + alogenní transplantace
relaps po alogenní transplantaci	klinická studie DLI druhá alogenní transplantace
BCR-ABL pozitivita	klinická studie záchranná chemoterapie + TKI 2. generace
špatný stav pacienta	paliativní léčba

DLI – infuze dárcovských lymfocytů; TKI – tyrozinkinázový inhibitor

- **Cytogenetické vyšetření** kostní dřeně (karyotyp, FISH)
- **Molekulárně genetické vyšetření** preferenčně z kostní dřeně (minimálně screening fúzních genů *BCR-ABL* a přestavb genu *MLL*)
- Vzorek kostní dřeně, event. periferní krve, k identifikaci specifických **přestavb Ig/TCR** za účelem pozdějšího vyšetřování minimální reziduální nemoci (MRD)
- **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 nitrobřišních 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. Provedení odběru a vyšetření kostní dřeně je lepší přenechat specializovanému hematologickému centru.

Prognostické faktory

K hlavním **klasickým prognostickým faktům** se řadí věk, imunofenotyp, cytogenetický nálezný a dynamika iniciační terapeutické odpovědi. Uvedená vstupní vyšetření a iniciační odpo-

věď na léčbu umožňují nemocné rozdělit do tří rizikových skupin (tabulka 2).

Nejsilnějším prognostickým faktorem hodnotícím individuální odpověď na léčbu je ovšem hodnocení **molekulární léčebné odpovědi** (MRD). Pacienti, kteří dosáhnou negativity MRD po indukční anebo časně konsolidační léčbě mají nejlepší prognózu. Podobně i negativní MRD 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 velkých pracovních skupin.

Základní léčebné schéma je společné: indukční chemoterapie, několik cyklů chemoterapie konsolidační a dále buď transplantace krvetvorných buněk, nebo udržovací léčba.

Cílem **indukční léčby** je navození kompletní remise. Té je za použití současných protokolů dosaženo u více než 90 % pacientů (3). Intenzivní indukční chemoterapie s sebou nese vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, a vyžaduje proto účinnou podpůrnou léčbu.

Paralelně probíhá **profylaxe postižení centrálního nervového systému**. Spočívá v intratékální aplikaci cytostatik, radioterapii neurokrania (v dávce zpravidla 24 Gy) nebo kombinaci obou metod.

Standardem **konsolidační léčby** je 6 až 8 chemoterapeutických cyklů, které kombinují podávání vysokodávkovaného metotrexátu, cytosin arabinosidu, asparaginázy a dalších léků.

Po skončení konsolidační léčby následuje zpravidla dva roky trvající **udržovací terapie** sestávající z merkaptopurinu a metotrexátu. Udržovací léčba je v některých protokolech periodicky intenzifikována podáním vinkristinu či prednisonu.

Dále je možno provádět **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 rizika a Ph pozitivní nebo při nedostatečné molekulární léčebné odpovědi (MRD). 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 (RIC).

Autologní transplantaci je možné zvažovat u pacientů se standardním a vysokým rizikem při negativitě MRD a nenalezení vhodného alo-

genního dárce. Přípravným režimem je opět cyklofosamid a TBI, etoposid a TBI nebo mel-falan 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 3.

Některé zvláštní podskupiny ALL

Ph+ ALL (ALL s fúzním genem *BCR-ABL*) představuje cca 20 % všech ALL dospělých. Její incidence narůstá s věkem, u pacientů starších 50 let představuje až polovinu případů ALL. K zásadní změně prognózy těchto pacientů došlo začleněním tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) do kombinované léčby spolu s chemoterapií. Pravděpodobnost dosažení kompletní remise se zvýšila ze 75 % na 90 %. Procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo až desetinásobně. Významně také stoupl podíl pacientů, kteří dospějí k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (5).

BCR/ABL-like ALL je podskupina B-prekurzorových ALL, které nemají fúzní gen *BCR-ABL*, ale pomocí analýzy genové exprese je u nich nalezen obdobný genový profil. Poruchy se nacházejí v signálních drahách kináz JAK/STAT, ABL nebo Ikaros, které jsou tak potenciálními cíli nově vyvíjených kinázových inhibitorů (6).

Podobně i **early T-cell precursor ALL (ETP-ALL)** má specifický genetický profil a vlastnosti, které slibují možné ovlivnění novými léky, prognóza je zatím však špatná (7).

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 krvetvorby 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 (8).

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 ne-**

moci (MRD). Pozdní molekulární odpověď či perzistující molekulární pozitivita jsou nezávislými prognostickými faktory pro relaps.

Ke sledování MRD se užívají tři metody:

- analýza a kvantifikace klonálních přestavb imunoglobulinů a receptorů T-buněk (Ig/TCR)
- analýza a kvantifikace specifických fúzních genů (např. *BCR-ABL*)
- detekce specifického leukemického imunofenotypu pomocí multiparametrické průtokové cytometrie

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

Pro použití hodnot MRD v klinické praxi (zejména při rozhodování o intenzifikaci léčby ve smyslu indikace alogenní transplantace krvetvorby) je absolutním předpokladem stanovení MRD standardizovanými metodami v laboratořích, které pravidelně podstupují mezinárodní kontroly kvality v dané metodice. Nejvyššího stupně standardizace dosáhla metoda kvantifikace specifických přestavb Ig/TCR a fúzního genu *BCR-ABL* (9).

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 je 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 % (10).

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 4.

Nové léky

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

Pegylovaná asparagináza umožní prodlouženou a intenzivní depleci asparaginu v leukemických buňkách. Výhodou pegylace je jednorázové podání, nižší výskyt alergických reakcí a nižší toxicita (11).

Blinatumomab – bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19 a anti-CD3. V současnosti probíhají klinické studie fáze 3. Při léčbě perzistující

MRD bylo v předchozích studiích dosaženo molekulární remise v 80 % a při hematologickém relapsu B-ALL kompletní remise u 75 % pacientů (12).

T lymfocyty s chimérickými antigenními receptory (CARs) – autologní T lymfocyty, jejichž T receptor je ex vivo modifikován tak, aby se vázal na antigen CD19 na povrchu B lymfocytů. Tato vazba pak vede ke zničení leukemických buněk pomocí vlastních cytotoxických imunitních mechanismů (13).

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 (14).

Dasatinib – tyrozinkinázový inhibitor druhé generace. Je možné jej použít při relapsu Ph+ ALL nebo v případě nálezu mutace *BCR-ABL* rezistentní na imatinib. Nevýhodou je vyšší toxicita oproti imatinibu a indukce dalších rezistentních mutací *BCR-ABL* (15).

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 relapsem B-ALL (16).

Nelarabin – analog nukleotidu guaninu. Je možné jej použít v případě relapsu T-ALL. V nových protokolech některých pracovních skupin je zkoušen již v první linii léčby (17).

Nilotinib – tyrozinkinázový inhibitor druhé generace. Probíhají studie fáze 2, zatím není k léčbě ALL oficiálně schválen (18).

Ponatinib – tyrozinkinázový inhibitor třetí generace s účinností i na mutaci T315I, rovněž probíhají studie fáze 2 (19).

Rituximab – monoklonální protilátka anti-CD20. Je obvykle indikován při zjištění alespoň 20 % exprese antigenu CD20 na leukemických buňkách (20).

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 (21).

Prognóza

Prognóza pacientů s ALL je závislá na věku a léčebné odpovědi. 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 %. Při negativitě MRD dosahuje celkové přežití až 80 %, při přetrvávající pozitivitě pouze cca 30 %. Prognóza relabujícího onemocnění je velice špatná s přežitím pod 10 % (22).

Závěr

Akutní lymfoblastická leukemie dospělých je relativně vzácné onemocnění vyžadující specifickou a náročnou léčbu. Prognóza pacientů je velmi variabilní v závislosti na různých faktorech, přičemž nejzávažnějším z nich je minimální zbytková nemoc (MRD).

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, Gökbuget 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. Izraeli S. Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias – diagnostic challenges and therapeutic promises. *Curr Opin Hematol* 2014; 21(4): 289–296.
7. Haydu JE, Ferrando AA. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP T-ALL). *Curr Opin Hematol*. 2013; 20(4): 10.1097.
8. 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.
9. 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.
10. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944–950.
11. 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.
12. Topp MS, Kufer P, Gökbuget 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.
13. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368(16): 1509–1518.
14. Gökbuget 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.
15. 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.
16. 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.
17. Gökbuget 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.
18. Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27: 1411–1413.
19. Jabbour E, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Phase II study of combination of hyperCVD with ponatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: abstr. 7024.
20. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews* 2012; 26(1): 25–32.
21. 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.
22. Dores 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: 15. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2015

MUDr. František Folber

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