

Pomen prvega zdravljenja kronične limfocitne levkemije s tremi uveljavljenimi shemami

First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with three combined chemotherapy regimens

Matevž Škerget

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

Matevž Škerget, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Ključne besede:

KLL, fludarabin, rituksimab, preživetje, citogenetika

Key words:

CLL, fludarabine, rituximab, survival, cytogenetics

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-92–8

Prispelo: 10. apr. 2012,
Sprejeto: 21. maj 2012

Izvleček

Uvod: Kronična limfocitna levkemija (KLL) je rakava klonška bolezen v celično B vrsto usmerjene limfocitne celice. Diagnoza bolezni temelji na kliničnem pregledu, pregledu periferne krvne slike in določitvi celičnih imunoloških označevalcev. Za zdravljenje se odločimo pri napredovali bolezni, ki se kaže s citopenijami, moteče povečanimi bezgavkami in organi ter simptomi B. O izbiri zdravljenja se odločimo na podlagi bolnikovega zdravstvenega stanja in izvidov citogenetskih preiskav.

Metode: Retrospektivno smo pregledali 45 bolnikov, ki so v letih 2006–2010 prvič prejeli zdravljenje za kronično limfocitno levkemijo po shemi klorambucil + metilprednizolon (LP), fludarabin + ciklofosamid (Flucy) ali rituksimab + fludarabin + ciklofosamid (RFC). Upoštevali smo bolnike, ki so prejeli vsaj 1 krog zdravljenja. Dobljene podatke smo obdelali s krivuljo preživetja po Kaplan-Meierju in po metodi χ^2 .

Rezultati: Z zdravljenjem po shemi RFC smo v višjem odstotku dosegli delno (DR) in popolno remisijo (PR) kot pri zdravljenju po shemi Flucy ali LP. Ob zdravljenju z LP se nakazuje slabše preživetje bolnikov. Kljub novim vrstam zdravljenja napoveduje delecija 17 neugodni potek s kratkim preživetjem.

Zaključek: RFC je zdravljenje prve izbire za mlajše in klinično sposobne bolnike s KLL brez neugodne delecije 17. Za starejše in krhke bolnike je potrebno poiskati uspešnejše načine zdravljenja kot LP. Bolniki z delecijo 17 potrebujejo zdravljenje s alemtuzomabom, potrebno pa je pretehtati tudi možnost alogene presaditve krvotvornih matičnih celic.

Abstract

Background: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a B-cell lymphoproliferative disease. The diagnosis is based on the clinical evaluation, complete blood count and the evidence of an abnormal population of B lymphocytes on flow cytometry. The indications for treatment are: progressive disease with pancytopenia, enlarged lymph nodes and organs, and B-symptoms. Treatment choices are made upon cytogenetic and molecular evaluation.

Methods: The retrospective analysis included 45 patients with CLL, who received first-line treatment with either chlorambucil + methylprednisolone (LP), fludarabine + cyclophosphamide (Flucy) or rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (RFC) in the period 2006–2010. We enrolled patients who received at least one cycle of chemotherapy. Kaplan-Meier survival curves and χ^2 test for categorical variables were used for statistical analysis.

Results: Treatment with RFC resulted in higher rates of complete and partial remissions than treatment with Flucy and LP. Patient receiving LP treatment appear to have lower survival. Deletion 17 in CLL patients is an unfavorable prognostic marker with dismal prognosis.

Conclusions: RFC is the first-line treatment of choice for younger fit patients without deletion 17. For older and frail patients, alternative newer chemotherapy regimens should be sought. Patients with deletion 17 should receive alemtuzumab treatment, and allogeneic bone marrow transplantation should be considered.

Uvod

Kronična limfatična levkemija (KLL) nastane z rakavo klonsko razrastjo v celično B vrsto usmerjene limfatične celice. Predstavlja 11 % vseh rakavih krvnih bolezni. Pri nekem, ki se rodi danes, je tveganje, da bo zbolel za KLL v svojem življenju, 0,5 %.¹ Mediana starost bolnikov ob postavitvi bolezni je 72 let.¹ Incidenca bolezni s starostjo narašča. Znaša 2–4 obolela na 100 000 prebivalcev, medtem ko pri starosti nad 70 let naraste na 20 obolelih na 100 000 prebivalcev.^{1–3}

Diagnoza bolezni temelji na kliničnem pregledu, pregledu periferne krvne slike in določitvi celičnih imunoloških označevalcev s pomočjo pretočne citometrije. Bolezen glede na dobljene klinične podatke in krvno sliko razdelimo v stadije po Binetu. Dodatne biokemične, citogenetske in molekularne preiskave ob postavitvi diagnoze niso potrebne, prispevajo pa lahko k možnosti napovedi poteka bolezni. Večina bolnikov ob postavitvi diagnoze zdravljenja ne potrebuje, potrebno pa je skrbno sledenje bolnika. Napredovala bolezen se kaže s citopenijami, močno povečanimi bezgavkami, hepatosplenomegalijo in simptomi B, ko je potrebno pretehtati potrebo po zdravljenju. Pred zdravljenjem je potrebno opraviti citogenetske preiskave, saj izvidi teh preiskav vplivajo na izbiro zdravljenja. Podrobnejše informacije o diagnostiki in zdravljenju so objavljene v slovenskih in tujih smernicah za odkrivanje in zdravljenje KLL.^{4–6}

Klorambucil v kombinaciji z glukokortikoidi sodi med prva učinkovita zdravila za KLL. S takšnim zdravljenjem pri približno polovici bolnikov dosežemo odgovor na zdravljenje, medtem ko popolno remisijo dosežemo pri 0–5 % bolnikov.^{7,8} Kombinacija zdravljenja s fludarabinom in ciklofosfamidom vodi do odgovora pri 90 % bolnikov, pri 24–38 % bolnikov pa dosežemo popolno remisijo na zdravljenje.^{8,9} Boljši odgovor na zdravljenje se odlikava v daljšem obdobju brez ponovitve bolezni, ne pa tudi v daljšem preživetju.^{8,9} Kemoimunoterapija s kombinacijo rituksimaba, fludarabina in ciklofosfamida še dodatno poveča število delnih in kompletnih odgovorov v primerjavi s kombinacijo fludarabina in ciklofosfamida,

dodatno pa vodi prvo zdravljenje s to kombinacijo tudi do podaljšanja preživetja.^{10,11} Zdravljenje s kemoimunoterapijo v primerjavi s samo kemoterapijo največ prispeva pri bolnikih z del 11, medtem ko ne prispeva k boljšemu odzivu pri bolnikih brez citogenetskih sprememb in pri bolnikih z del 17, kjer je odgovor na zdravljenje nezadosten in je potrebno razmisliti o alternativnih načinih zdravljenja.¹⁰

Metode dela

V podatkovnih bazah KO za hematologijo smo iskali bolnike z diagnozo KLL po tipu zdravljenja. Dodatno smo pregledali tudi bazo podatkov, opravljenih citogenetskih preiskav za KLL specialnega hematološkega laboratorija na KO za hematologijo. V analizo smo vključili zgolj bolnike, ki so od 1.1.2006 do 31.12.2010 prejeli prvo zdravljenje za KLL. Iz elektronskih popisov smo pridobili podatke o kliničnih in laboratorijskih značilnostih bolnikov.

Analizirali smo bolnike, ki so prejeli zdravljenje s kombinacijo zdravil in sicer: klorambucil + metilprednizolon (kratica LP), fludarabin + ciklofosfamid (kratica Flu-cy) ali rituksimab + fludarabin + ciklofosfamid (kratica RFC). Upoštevali smo bolnike, ki so prejeli vsaj 1 krog zdravljenja. Med dveh krogoma istega zdravljenja je lahko minilo 3 mesece. Če je minilo več kot 3 mesece, smo zdravljenje ocenili kot ponovno zdravljenje in ne kot novi krog istega zdravljenja.

Odgovor na zdravljenje smo opredelili 2 meseca po zadnjem krogu zdravljenja, kot je opisano v smernicah.^{5,6} Po končanem zdravljenju pri bolnikih nismo določali minimalne preostale bolezni.⁶

Preživetje in krivulje preživetja smo izračunali po metodi Kaplan-Meier (test log rank). Kategorične vrednosti smo primerjali po metodi χ^2 . Rezultate s $p < 0,05$ smo smatrali kot statistično pomembne. Dobljene podatke smo statistično analizirali s pomočjo programske opreme MedCalc.

Rezultati

Od 1.1.2006 do 31.12.2010 je na KO za hematologijo 45 bolnikov prejelo prvo

zdravljenje KLL s kombinacijo zdravil po shemi LP, Flucy ali RFC. Tabela 1 prikazuje značilnosti bolnikov. Bolniki, ki so prejeli zdravljenje po shemi LP, so imeli večji stadij ECOG in so bili starejši. Tako je mediana starost v skupini LP znašala 71 let, medtem ko je bila mediana starost v skupini Flucy in RFC 60 let. V skupini bolnikov, zdravljenih po shemi LP, je bilo 40 % starejših od 75 let, medtem ko je bilo takšnih v skupinah Flucy in RFC zgolj 12 % oz. 0 %. Zanimiv je visok odstotek bolnikov v stadiju A po Binetu, ki so prejeli zdravljenje, takšnih bolnikov je bilo kar 41 % v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravljenje po shemi Flucy.

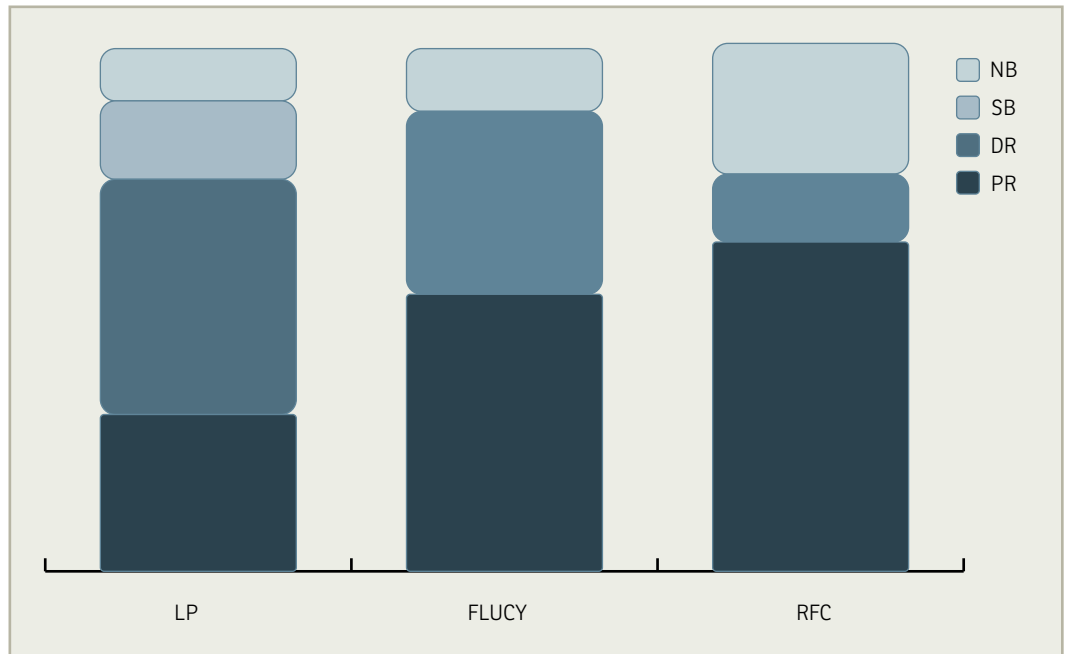
Slika 1 prikazuje doseženi odgovor na zdravljenje za bolnike glede na prejeta zdravljenje. Razlike niso statistično pomembne.

Pri zdravljenju s RFC smo v večjem odstotku dosegli popolno remisijo (63 %) kot pri bolnikih, zdravljenih s Flucy (53 %) ali LP (30 %). Celokupni odgovor (delna in popolna remisija) je bila nekoliko manjša pri bolnikih, ki so prejeli RFC (76 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli Flucy (88 %), vendar je zaradi majhnega števila bolnikov potrebna pazljivost pri razlagi podatkov. Slika 2 prikazuje preživetje bolnikov po Kaplan-Meierju glede na prejeta zdravljenje. Razlike ob majhnem številu bolnikov niso statistično pomembne. Razvidno je slabše preživetje bolnikov, ki so prejeli prvo zdravljenje po shemi LP, z mediano preživetja 4,3 leta. Mediano preživetje pri bolnikih, zdravljenih po shemah Flucy in RFC, še ni doseženo. Razlike med skupinama bolnikov, ki so prejeli

Tabela 1: Značilnosti bolnikov.

	Klorambucil + metilprednizolon	Fludarabin + ciklofosfamid	Rituksimab + fludarabin + ciklofosfamid
Število boln.	20	17	8
Starost	71 (39–89)	60 (46–83)	60 (51–69)
> 65 let	65 %	35 %	38 %
> 75 let	40 %	12 %	0 %
Spol			
M	10	14	4
Ž	10	3	4
Stadij po Binetu			
A	7 (35 %)	7 (41 %)	2 (25 %)
B	6 (20 %)	6 (35 %)	3 (38 %)
C	7 (35 %)	4 (24 %)	3 (38 %)
ECOG splošno stanje (%)			
0	60	71	75
1	35	23	25
2	5	6	0
Citogenetski kazalniki (%)			
Normalni izvid	35	12	25
Del 13	10	24	25
Del 17	15	6	25
Ostale spremembe	10	41	13
Preiskava ni opravljena	30	18	13

Slika 1: Doseženi odgovor (%) glede na prejeto zdravljenje. Razlike niso statistično pomembne. (PR – popolna remisija; DR – delna remisija, SB – stabilna bolezen; NB – napredujoča bolezen).



zdravljenje po shemah RFC ali Flucy, nismo zabeležili.

Slika 3 prikazuje preživetje bolnikov glede na prisotne citogenetske nepravilnosti ne glede na prejeto zdravljenje. Zaradi majhnega števila bolnikov smo ločeno obravnavali bolnike zgolj z ugodno mutacijo delecijo 13, s prisotno neugodno mutacijo delecijo 17, bolnike brez citogenetskih nepravilnosti (norm.) in bolnike z drugimi nepravilnostmi (ostale spr.). Skupina bolnikov z delecijo 17 je lahko imela prisotne še druge nepravilnosti. V skupino bolnikov z delecijo 13 so bili vključeni bolniki, ki so imeli to kot edino spremembo. Bolniki z delecijo 17 imajo statistično pomembno krajše preživetje. Mediano preživetje za te bolnike znaša 1,2 leti, za druge citogenetske spremembe medianega preživetja še nismo dosegli. Spremembe med drugimi skupinami niso dosegle statističnega pomena (rezultati niso prikazani).

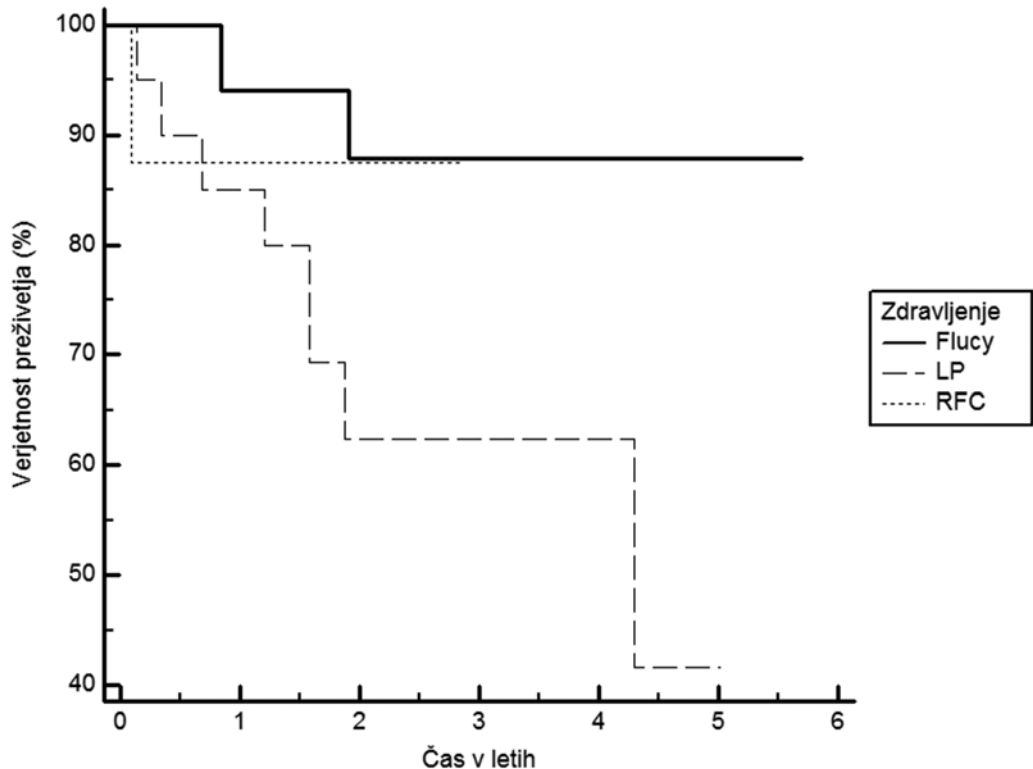
Razpravljanje

V zadnjih letih so nova spoznanja o biologiji kronične limfocitne levkemije in nova zdravila spremenila pristop in zdravljenje bolnikov s to boleznijo. Večina raziskav vključuje večinoma mlajšo populacijo bolnikov brez pridruženih bolezni, tako da je pri vrednotenju rezultatov raziskav, pri vsakodnevnemu delu s starejšimi bolniki s pri-

druženimi boleznimi potrebna pazljivost in klinična presoja. V pričujočo retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike, ki so v letih 2006–2010 prejeli prvo zdravljenje po shemah LP, Flucy ali RFC.

Bolniki, zdravljeni po shemi LP, so starejši z več pridruženimi boleznimi, ocenjenimi po ECOG (Tabela 1). Retrospektivna raziskava je zaradi pomanjkljivega beleženja bolnikovih pridruženih bolezni ob rednih pregledih verjetno podcenila število in težo pridruženih bolezni. Z zdravljenjem po LP smo pri 30 % dosegli popolno remisijo (PR), kar je več kot podatki iz svetovne literature.^{7,8} Velik delež PR je verjetno odraz velikega deleža bolnikov (35 %) s stadijem bolezni Binet A. Zdravljenje po shemi LP vodi v manjšem odstotku do PR in delne remisije (DR) kot zdravljenje po shemah Flucy in RFC (Slika 1). Preživetje bolnikov v skupini LP je slabše kot bolnikov v skupini Flucy in RFC (Slika 2, statistično nepomembno). Zdravljenje po shemah Flucy in RFC v primerjavi s shemo LP podaljša preživetje brez napredovanja bolezni in celo celokupno preživetje, vendar ti podatki temeljijo na mlajših bolnikih.^{9,10} Mediana starosti bolnikov v skupini LP je 71 let, s 40 % bolnikov, starejših od 75 let. V raziskavi s starejšimi bolniki (mediana starost 70 let) je bilo tako celokupno preživetje krajše za bolnike, ki so prejeli fludarabin nasproti klorambucilu.¹² Prav tako v raziskavi LRF

Slika 2: Krivulja preživetja (Kaplan-Meier) za bolnike s KLL, zdravljeni s tremi različnimi kombinacijami zdravil (LP, Flucy, RFC). Razlike niso statistično pomembne.



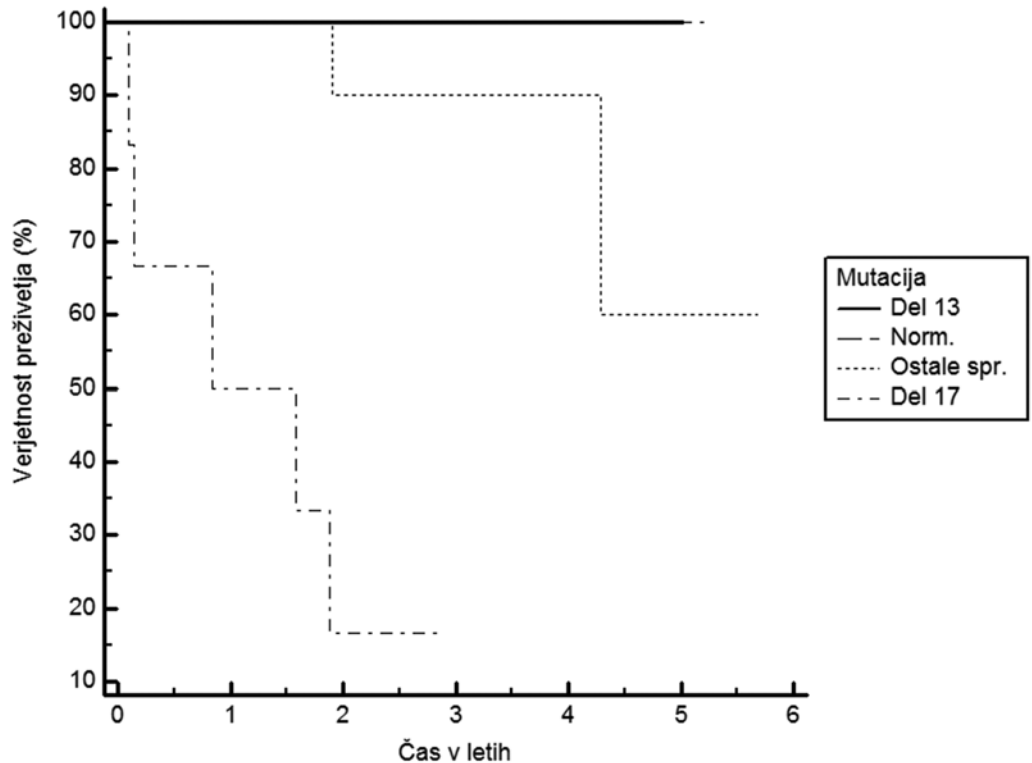
CLL⁴ ni bilo prednosti shem fludarabin in Flucy nasproti klorambucilu pri starejših bolnikih. Tako pri starejših bolnikih novejša zdravila zaradi stranskih sopojavov in potrebe po zniževanju odmerka zdravila ne izboljšajo preživetja. Potrebni so novi pristopi. Kombinacija klorambucila in rituksimaba je v raziskavi s 85 bolniki, starejšimi od 65 let, dosegla celokupen odgovor in PR pri 81,2 % in 16,5 % bolnikov.¹³ V tej raziskavi prav tako niso ugotovili vpliva novejših bioloških in citogenetskih dejavnikov na odgovor na zdravljenje. V tej raziskavi poteka tudi vzdrževalno zdravljenje s rituksimabom, vendar podatki o preživetju še niso objavljeni. Novoodkrita KLL ne vpliva na pričakovano življenjsko dobo pri bolnikih, starejših od 75 let, ne glede na napovedne dejavnike.¹⁴ Pri zdravljenju starejših bolnikov s KLL je potrebna ocena pridruženih boleznih, saj imajo te pomembnejši napovedni vpliv na preživetje in izbiro zdravljenja kot pa biološki in citogenetski dejavniki KLL.

Bolniki, zdravljeni po shemah Flucy in RFC, so PR dosegli v 53 % in 63 %. Doseženi odgovor je boljši kot v svetovni literaturi,¹⁰ kjer je delež PR znašal 22 % in 44 %. Boljši odgovor v naši skupini bolnikov je moč ra-

zložiti z večjim deležem bolnikov v stadiju bolezni Binet A. Tako so bolniki v stadiju Binet A dosegli PR pri zdravljenju s Flucy in RFC v prej omenjeni raziskavi v 27 % in 72 %.¹⁰ Med skupinama Flucy in RFC ter bolniki v gornji raziskavi ni razlike v starosti. Naši bolniki so imeli v manjšem odstotku prisotno ugodno delecijo 13 (Flucy 24 %, RFC 25 %), medtem ko je bila ta prisotna pri 50–60 % bolnikov v gornji raziskavi.¹⁰ Razlike v preživetju (Slika 2) med skupinama Flucy in RFC glede na majhno število bolnikov ne moremo ocenjevati.

V vseh treh skupinah je velik delež bolnikov v stadiju bolezni Binet A prejel zdravljenje (Tabela 1). V manjšem deležu je bila indikacija za zdravljenje hitri porast števila levkocitov (kratek čas podvojitve števila levkocitov), vendar zaradi retrospektivnosti raziskave v večini primerov nismo uspeli opredeliti indikacije za zdravljenje. Velik delež bolnikov v stadiju Binet A torej pomeni večji delež PR in boljši odgovor na zdravljenje. Pomemben je predvsem velik delež starejših bolnikov v stadiju Binet A, ki so prejeli zdravljenje po shemi LP. Prav tem bolnikom prezgodnje zdravljenje zmanjša

Slika 3: Krivulja preživetja (Kaplan-Meier) za bolnike s KLL glede na citogenetske spremembe. (log rank test $p < 0.001$)



kakovost življenja, pri čemer ni dokazov o boljšem preživetju.^{14,15}

Bolniki z delecijo 17 imajo statistično pomembno slabše preživetje kot bolniki z drugimi spremembami ne glede na zdravljenje (Slika 3) z mediano preživetja 1,2 leti. Podatki iz literature potrjujejo slabo učinkovitost zdravljenja s fludarabinom kljub dodatku rituksimaba. Tako so bolniki z delecijo 17 v raziskavi GCLLSG CLL4 in CLL8 dosegli PR pri zdravljenju s Flucy in RFC v 0 % in 5%.^{10,16} Pri bolnikih v skupini RFC je bila delecija 17 prisotna v 25 % (Tabela 1), kar se odlikava tudi na odgovoru na zdravljenje, ko je v 25 % prišlo do napredovanja bolezni (Slika 1). Bolniki s prisotno delecijo 17 imajo nezadosten odgovor na zdravljenje s purinskimi analogi. Na razpolago imamo zdravljenje s alemtuzumabom,¹⁷ pri mlajših bolnikih pa je potrebno pretehtati možnost nemieloablativne alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic.¹⁸ Bolniki z ugodno delecijo 13 in brez prisotnih ponavljajočih se mutacij pri KLL so imeli ugoden potek bolezni, medtem ko so bolniki z ostalimi spremembami imeli vmesni potek bolezni (Slika 3). Zaradi majhnega števila bolnikov nismo opravili analize vpliva Flucy in RFC na zdra-

vljenje pri določeni ponavljajoči se mutaciji. Podatki iz literature pričajo, da dodatek rituksimaba poveča delež PR pri bolnikih z delecijo 13 in 11 ter trisomijo 12, medtem ko ni statistično pomembne razlike za bolnike brez ponavljajočih se mutacij pri KLL.¹⁰

V tej retrospektivni raziskavi na 45 bolnikih s prvim zdravljenjem KLL smo pridobili primerljive rezultate, kot so v objavljeni svetovni literaturi. Retrospektivnost raziskave prinaša številne omejitve, med drugim pomanjkljive klinične podatke o bolnikovih pridruženih boleznih in indikacijah za pričetek zdravljenja. Tako ne moremo obravnavati velikega deleža zdravljenih bolnikov v stadiju bolezni Binet A. Prav tako ostaja vprašanje velikega odstotka bolnikov z neugodno delecijo 17, ki so prejeli zdravljenje s Flucy in RFC. Ob majhnem številu bolnikov večina statističnih rezultatov ni dosegla statističnega pomena. Tako je pomen raziskave predvsem pregled našega zdravljenja in primerjava z objavljenimi podatki. Zaradi sorazmerno nizke incidence zdravljenih bolnikov s KLL in dolgoletnega preživetja so za doseganje pomembnih statističnih rezultatov potrebne dolgoletne prospektivne multicentrične raziskave.

Literatura

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>, 2011.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol.* 2008; 8: 253–8.
3. Zent CS, Kyasa MJ, Evans R, Schichman SA. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer.* 2001; 92: 1325–30.
4. Zver S. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične limfatične levkemije. *Zdrav Vestn.* 2010; 465–74.
5. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood.* 1996; 87: 4990–7.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood.* 2008; 111: 5446–56.
7. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1750–7.
8. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 230–9.
9. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006; 107: 885–91.
10. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J 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: 1164–74.
11. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1756–65.
12. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009; 114: 3382–91.
13. Foa R, Ciolli S, Di Raimondo F, Del Poeta G, Lauria F, Forconi F et al. Rituximab Plus Chlorambucil As Initial Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Effect of Pre-Treatment Biological Characteristics and Gene Expression Patterns on Response to Treatment. *ASH 2011, dec 10–13; San Diego, ZDA.*
14. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010; 116: 4777–87.
15. CLL Trialists Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 861–8.
16. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4473–9.
17. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004; 103: 3278–81.
18. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood.* 2010; 116: 2438–47.