

FORTBILDUNG

Von Faszination und Meilensteinen

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Im Bereich der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) sind in der letzten Dekade bezüglich der Pathogenese faszinierende Erkenntnisse gewonnen und in der Behandlung mit Einführung der Chemoimmuntherapie Meilensteine gesetzt worden. Der Stellenwert der prognostischen (und z.T. prädiktiven) Faktoren und die aktuelle Entwicklung in der klinischen Forschung sollen hier kurz umrissen werden.



Dr. med. Michael Baumann
St. Gallen



Pendant la dernière décennie des connaissances fascinantes ont été gagnés sur la pathogenèse de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). L'introduction du traitement par chemoimmunothérapie a fait époque. La signification des facteurs pronostiques (et parfois prédictifs) et les derniers développements en recherche clinique seront décrits ici brièvement.

Das sehr breite Spektrum an klinischen Verläufen bei der CLL – vom jahrzehntelang indolenten Verlauf bis zur schnell progredienten, innert 2–3 Jahren letalen Erkrankung – erklärt den Bedarf an Faktoren, die eine Abschätzung des weiteren Verlaufs bei einem Patienten ermöglichen. Neben den traditionellen prognostischen Faktoren (Stadieneinteilung nach Rai (1) oder Binet (2), Lymphocytenverdoppelungszeit (3), u.a. – vgl. Tab. 1) stechen derzeit aus einer Unmenge an neueren Faktoren zwei Parameter hervor: Der Mutationsstatus der Immunglobulin-Schwerketten (IgVH-Mutationsstatus) und die Interphasen-Cytogenetik mittels FISH-Analyse.

Ein unmutiertes IgVH-Gen ist mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung assoziiert (vgl. Tab. 1) (4, 5). In vitro-Untersuchungen zeigen, dass sich die beteiligten pathogenetischen Mechanismen je nach Mutationsstatus unterscheiden: In CLL-Zellen mit unmutiertem IgVH-Gen scheint die durch B-Cell-Rezeptor-Stimulation ausgelöste Signalkaskade stärker aktiviert (6, 7) – ob künftige Therapien,

die zielgerichtet an die für die B-Lymphocyten essentielle Signalkaskade unterhalb des B-Cell-Rezeptors ansetzen, hier darum in unterschiedlichem Masse Effizienz zeigen werden, bleibt interessante Spekulation.

Die Bedeutung der ursprünglich als Surrogat für den früher nur aufwändig zu ermittelnden IgVH-Mutationsstatus ins Spiel gebrachten Marker ZAP-70 und CD38 ist nicht einfach und kurz abzuhandeln – ihre jeweilige prognostische Wertigkeit (am potentesen hierfür wahrscheinlich ZAP-70) scheint zwar unbestritten, inwiefern diese aber voneinander abhängig oder unabhängig sind, bleibt komplex (8–10). Die Bestimmung von ZAP-70 ist zudem methodisch noch zu wenig standardisiert (11, 12).

Zweifelslos hat die FISH-Analyse hinsichtlich Prognostik und Prädiktion gegenwärtig die klinisch wichtigste Aussagekraft – während die alleinige Deletion 13q (sole del(13q)) prognostisch eher günstig ist, haben die Deletionen 11q und 17p eine deutlich schlechtere Prognose (vgl. Tab. 1) (13).

Die Bestimmung von rein prognostischen (und nicht auch prädiktiven) Faktoren bei Neudiagnose muss gut überlegt werden – natürlich kann es im Einzelfall für einen Patienten für seine mittelfristige Lebensplanung hilfreich sein, anhand des IgVH-Mutationsstatus oder der FISH-Analyse eine etwaige Vorstellung bezüglich der Zeiträume bis zu einer allfälligen Therapiebedürftigkeit zu bekommen. Angesichts der gegenwärtig fehlenden therapeutischen

Konsequenz – die ‚watch & wait‘-Strategie im asymptomatischen Stadium wird gegenwärtig auch durch Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren nicht modifiziert – muss man sich der psychologischen Folgen der (möglicherweise ungünstigen) Resultate bewusst sein. Zudem – ganz abgesehen von der limitierten individuellen Aussagekraft einer Statistik – bleibt die prognostische Aussage bei divergierenden prognostischen Faktoren beim selben Patienten oft unklar. Die Komplexität dieses Feldes wird beispielsweise auch durch neuere Studienergebnisse veranschaulicht, wonach bei Nachweis einer alleinigen Deletion 13q – eigentlich mit einer günstigen Prognose assoziiert – sowohl die Länge der Deletion als auch der prozentuale Anteil der 13q-deletierten CLL-Zellen prognostisch relevant ist (14).

Im Gegensatz zur Bestimmung der rein prognostischen Faktoren – die im individuellen Fall überlegt werden muss – ist die Analyse im Hinblick auf die Deletion 17p, bzw den Mutationsstatus des (auf dem kurzen Arm des Chromosom 17 liegenden) TP53-Gens aufgrund ihrer prädiktiven Kraft essentiell: Diese Faktoren sind mit einer Resistenz auf konventionelle Chemotherapeutika assoziiert, die sich mit fehlender Response oder einer nur kurzen progressionsfreien Zeit (PFS) äussert (15–17). Diese beiden Faktoren – Deletion 17p und TP53-Mutation – sind logischerweise miteinander verknüpft: Der Verlust des 17p führt zum Verlust eines TP53-Allels (das auf 17p liegt), zudem meist einhergehend mit einer zusätzlichen TP53-Mutation auf dem anderen Allel (18).

Aber auch alleinige, monoallelische TP53-Mutationen (in ca 5% der CLL-Patienten isoliert, dh ohne Deletion 17p auftretend) scheinen prognostisch relevant (17).

Diese (cyto-)genetischen Aberrationen können auch erst im Verlauf der Erkrankung auftreten(18) – möglicherweise werden solche Klone gar durch antineoplastische Therapien selektioniert (18) –, weshalb die Wiederholung der Analyse vor einer Rezidivtherapie sinnvoll ist.

Therapiestandard und Ausblick

Mit den letztjährig publizierten Ergebnissen der CLL8-Studie der Deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) hat erstmalig in der Geschichte der klinischen CLL-Forschung ein Überlebens-Benefit zugunsten des Experimentalarms nachgewiesen werden können: Die Kombination Fludarabin/Cyclophosphamid mit Rituximab (FCR)

hat das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamt-Überleben (OS) gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit FC signifikant steigern können (19). Nachdem in der vorangehenden Dekade eine ganze Serie von Studien eine schrittweise Entwicklung erbracht hat – zunächst verlängertes PFS mit den Purinanaloga (zB. Fludarabin) gegenüber Chlorambucil (20, 21), dann eine weitere PFS-Verlängerung durch die Kombination von Fludarabin mit Cyclophosphamid (22–24) – setzt die CLL8-Studie mit FCR die vorläufige Kulmination dieser Evolution und legt damit den derzeitigen Standard bei körperlich fitten Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL fest. Die eben für den Accrual geschlossene CLL10-Studie vergleicht diesen neuen Standard FCR mit der möglicherweise gleich effizienten, aber vielleicht weniger toxischen Kombination Bendamustin und Rituximab.

Ungeachtet dieses Erfolgs bleibt die Indikation für die Therapieaufnahme immer noch an Kriterien (Anaemie/Thrombocytopenie durch Myelosuppression, ausgeprägt symptomatische Lymphadenopathie, ausgeprägte B-Symptomatik – vgl hierzu die Guidelines (25)) gebunden, die „watch & wait policy“ für asymptomatische Patienten im Stadium Binet A und B das Vorgehen der Wahl. Eine ältere Metaanalyse hatte gezeigt (26), dass eine frühe Intervention bei asymptomatischen Patienten bezüglich Gesamtüberleben keinen Benefit erbringt; inwiefern dies heute angesichts der neuen therapeutischen Möglichkeiten immer noch gilt und ob allenfalls „high risk“-Patienten doch profitieren könnten bleibt noch offen – Resultate hierzu erhoffen wir uns aus der Analyse der CLL7-Studie.

TAB. 1 Prognostische Faktoren – Auswahl				
Prognostische Faktoren	günstig <small>[mOS: median Overall Survival – y: years, m: months] [mTTFT: median Time To 1st Therapy – y: years]</small>			ungünstig
„traditionell“				
Stadieneinteilung <small>[Rai et al, Hematol Oncol Clin North Am 1990] [Binet et al, Cancer 1981]</small>	0 [Rai] / A [Binet]: mOS: ~15y		I/II [Rai] / B [Binet]: mOS: 5–7y	III/IV [Rai] / C [Binet]: mOS: 3–4 y
Lymphocyten-Verdoppelungszeit <small>[Montserrat et al, Br J Haematol. 1986]</small>	>12 Monate: OS at 5y: 90%			≤12 Monate: OS at 5y: 50%
„neuer“				
IgVH-Mutationsstatus <small>[Hamblin et al, Blood 1999] [Rassenti et al, Blood 2008]</small>	mutiert: mOS: >20y mTTFT: ~9y			unmutiert: mOS: ~9y mTTFT: ~4y
ZAP-70 <small>[Rassenti et al, Blood 2008]</small>	negativ (<20%): mTTFT: ~8y			positiv (≥20%): mTTFT: ~3y
CD38 <small>[Rassenti et al, Blood 2008]</small>	negativ (<34%): mTTFT: ~6y			positiv (≥34%): mTTFT: ~4y
Cytogenetik (FISH-Analyse) <small>[Döhner et al, NEJM 2000]</small>	Deletion (13q^b): mOS: 133m	normal^c: mOS: 111m Trisomie 12: mOS: 114m	Deletion 11q: mOS: 79m	Deletion 17p: mOS: 32m
<small>a) z.T. unterschiedliche Schwellenwerte (hier gemäss Rassenti et al, Blood 2008) b) als alleinige Aberration, dh ohne andere Anomalien c) d.h. keine der genannten (üblicherweise untersuchten) Aberrationen</small>				

Quelle: Baumann

In den meisten Studien wurde ein insgesamt eher jüngeres Patientengut (medianes Alter: 59–65 Jahre) untersucht – bei einem medianen Erkrankungsalter der CLL von ca 70–75 Jahren muss also immer auch die individuelle Gesundheitssituation des Patienten berücksichtigt werden. Die CLL5-Studie hat prospektiv ein körperlich weniger fittes Patientengut untersucht (medianes Alter: 70 Jahre) und dabei keinen OS-Benefit von Fludarabin gegenüber Chlorambucil feststellen können (27). Chlorambucil ist also weiterhin eine Option für Patienten, die aufgrund ihrer Comorbiditäten nicht für eine Chemoimmuntherapie mit FCR in Betracht kommen. Darauf aufbauend wird für dieses Patientengut in der CLL11-Studie die Kombination von Chlorambucil mit einem Antikörper (Rituximab oder GA101, ein neuer CD20-Antikörper mit verstärkter Cytotoxizität) gegenüber Chlorambucil alleine untersucht.

Die Patientengruppe mit einer Deletion 17p, bzw einer TP53-Mutation bleibt leider weiterhin eine therapeutische Herausforderung. Mit FCR wird zwar auch in dieser Population ein besseres Ansprechen erreicht als mit FC alleine, doch bleiben komplette Remissionen selten und das PFS kurz (19). Alemtuzumab, ein humanisierter Antikörper gegen CD52, zeigt auch in dieser Situation Wirkung (28, 29) und ist im 1st-line Setting untersucht (30). Junge und fitte Patienten mit diesen prognostisch ungünstigen Charakteristika sollen darum nach einer Induktionstherapie mit Alemtuzumab oder FCR im Hinblick auf eine allogene Knochenmarkstransplantation evaluiert werden (25). Ähnliches gilt im übrigen auch für jene Patienten, die nicht oder nur kurz (PFS <2 Jahre) auf die 1st-line Therapie mit FCR ansprechen – ihre Prognose ist ebenfalls sehr ungünstig.

In der Rezidivsituation richtet sich das weitere Vorgehen nach der unter der Initialtherapie erreichten Remissionsdauer: Bei einem vorgängigen PFS von >12 Monaten (>24 Monate nach FCR) kann durch-

aus die Wiederholung der Ersttherapie erwogen werden. Bendamustin/Rituximab (31, 32), Alemtuzumab (33–35) oder Lenalidomid sind mögliche Alternativen. Letzteres ist in der Schweiz allerdings in der CLL-Indikation nicht zugelassen und bedarf besonderer Massnahmen im Hinblick auf ein mögliches Tumorlyse-Syndroms oder einer „Tumor Flare Reaction“, einer schmerzhaften initialen Zunahme der CLL-bedingten Lymphadenopathien (36).

Ofatumumab, ein ebenfalls gegen CD20 gerichteter Antikörper, hat in der prognostisch sehr ungünstigen Gruppe der Fludarabin- und Alemtuzumab-refraktären Patienten (37) eindruckliche Responderaten gezeigt (38) – diese therapeutische Option ist unter den genannten Limitationen auch in der Schweiz zugänglich.

Der der Krankheit leider vorerst weiterhin immanente chronisch-rezidivierende Verlauf macht immer wieder neue therapeutische Entscheidungen notwendig. Neue Substanzen – beispielsweise der erwähnte CD20-Antikörper GA101 oder auch der in ersten klinischen Studien vielversprechend scheinende PI3K-Inhibitor CAL-101 (39, 40) – lassen eine künftige Erweiterung des therapeutischen Spektrums erhoffen. Daneben bleibt aber eine integrative Beurteilung des (meist älteren und comorbiden) Patienten zentral – unter Miteinbezug der mitbehandelnden Ärzte und speziell des Hausarztes, um für den Patienten das optimale therapeutische Vorgehen zu finden.

Dr. med. Michael Baumann

Onkologie/Hämatologie und Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital St. Gallen, Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
michael.baumann@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

Prognostische Faktoren

- ◆ Die Bestimmung rein prognostischer Parameter beim neudiagnostizierten, noch nicht therapie-bedürftigen CLL-Patienten muss wohl überlegt sein und mit dem Patienten diskutiert werden
- ◆ Der IgVH-Mutationsstatus diskriminiert gut zwischen Patienten mit einem eher aggressiven oder eher indolenten Krankheitsverlauf (medianes Gesamtüberleben ~10 Jahre, bzw >20 Jahre)
- ◆ Die Deletion 17p (und die TP53-Mutation) ist mit einer Resistenz auf konventionelle Chemotherapeutika assoziiert. Die Bestimmung dieser prädiktiven Parameter unmittelbar vor Therapieaufnahme ist zur Festlegung des therapeutischen Vorgehens nötig und soll gegebenenfalls auch vor Beginn einer Rezidivtherapie wiederholt werden

Therapie

- ◆ Asymptomatische Patienten im Stadium Binet A und B sollen weiterhin verlaufsbeobachtend („watch & wait“) kontrolliert werden
- ◆ Anaemie/Thrombocytopenie durch Myelosuppression, ausgeprägte symptomatische Lymphadenopathie oder ausgeprägte B-Symptomatik sind Indikationen für eine Therapieaufnahme
- ◆ Bei der Wahl der Therapie muss der Gesamtzustand des Patienten mitberücksichtigt werden. Erstlinien-Standardtherapie für körperlich fitte Patienten ist die Chemoimmuntherapie Fludarabin/Cyclophosphamid mit Rituximab. Chlorambucil bleibt eine einfache Option für Patienten mit vielen Comorbiditäten

Messages clé

Facteurs pronostiques

- ◆ L'identification de paramètres purement pronostiques chez les patients avec LLC nouvellement diagnostiqués, qui n'ont pas encore besoin d'une thérapie doit être bien réfléchiée et discutée avec le patient
- ◆ Le statut de la mutation IgVH peut bien discriminer entre les patients avec une évolution de la maladie plus agressive ou plus indolente (médiane de survie globale d'environ 10 ans ou >20 ans)
- ◆ La délétion 17p (et l'analyse de la mutation TP53) est associée à la résistance aux agents chimiothérapeutiques conventionnels. La détermination de ces paramètres prédictifs immédiatement avant l'admission au traitement est nécessaire pour déterminer l'approche thérapeutique et doit être répétée si nécessaire avant même le début d'une thérapie de rechute

Thérapie

- ◆ Les patients asymptomatiques au stade Binet A et B devraient continuer à être contrôlé par observation (watch and wait)
- ◆ Anémie/Thrombozytopenie par myelosuppression, lymphadénopathie symptomatique ou symptômes du type B marqués sont des indicateurs pour le commencement de la thérapie
- ◆ L'état général du patient doit être pris en compte dans le choix de la thérapie. Le traitement standard de première ligne pour les patients en bon état physique est la chimioimmunothérapie avec fludarabine/cyclophosphamide et rituximab. Le clorambucil est une option simple pour les patients présentant de nombreuses comorbidités

Literatur: (wichtige oder erst kürzlich publizierte ‚fett‘ markiert)

1. Rai KR, Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1990 Apr;4(2):447-56.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981 Jul 1;48(1):198-206.
3. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol.* 1986 Mar;62(3):567-75.
4. **Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1840-7.**
5. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1848-54.**
6. Lanham S, Hamblin T, Oscier D, Ibbotson R, Stevenson F, Packham G. Differential signaling via surface IgM is associated with VH gene mutational status and CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2003 Feb 1;101(3):1087-93.
7. **Guarini A, Chiaretti S, Tavaloro S, Maggio R, Peragine N, Citarella F, et al. BCR ligation induced by IgM stimulation results in gene expression and functional changes only in IgV H unmutated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):782-92.**
8. Furman RR. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:77-81.
9. **Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relating value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1923-30.**
10. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, Buhler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):969-75.
11. Bakke AC, Purtyzer Z, Leis J, Huang J. A robust ratio metric method for analysis of Zap-70 expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Cytometry B Clin Cytom.* 2006 Jul 15;70(4):227-34.
12. Gibbs G, Bromidge T, Howe D, Hopkins J, Johnson S. Comparison of flow cytometric methods for the measurement of ZAP-70 expression in a routine diagnostic laboratory. *Clin Lab Haematol.* 2005 Aug;27(4):258-66.
13. **Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1910-6.**
14. **Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D, Deambrogi C, Bertoni F, Del Giudice I, et al. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 Aug;50(8):633-43.**
15. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood.* 1995 Mar 15;85(6):1580-9.
16. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):799-804.
17. **Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4473-9.**
18. **Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, Tichy B, Kuglik P, Vranova V, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood.* 2009 Dec 17;114(26):5307-14.**
19. **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 Oct 2;376(9747):1164-74.**
20. 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 Dec 14;343(24):1750-7.
21. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszynska A, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood.* 2000 Oct 15;96(8):2723-9.
22. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezars RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):230-9.
23. 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 Feb 1;107(3):885-91.
24. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):793-8.
25. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5446-56.**
26. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999 May 19;91(10):861-8.
27. **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 Oct 15;114(16):3382-91.**
28. 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 May 1;103(9):3278-81.
29. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):452-3.
30. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5616-23.
31. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Busch R, Renschler J, Kiehl M, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicentre phase II trial of the German CLL. *ASH Annu Meet Abstr* 2008;112:330.
32. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Busch R, Renschler J, Kiehl M, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *ASH Annu Meet Abstr.* 2009;114:205.
33. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1567-74.
34. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood.* 2002 May 15;99(10):3554-61.
35. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmayer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 15;20(18):3891-7.
36. **Gentile M, Recchia AG, Vigna E, Mazzone C, Lucia E, Gigliotti V, et al. Lenalidomide in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011 Feb;20(2):273-86.**
37. Tam CS, O'Brien S, Lerner S, Khouri I, Ferrajoli A, Faderl S, et al. The natural history of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients who fail alemtuzumab or have bulky lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma.* 2007 Oct;48(10):1931-9.
38. **Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1749-55.**
39. Flinn IW, Byrd JC, Furman RR, Brown JR, Lin TS, Bello C, et al. Preliminary evidence of clinical activity in a phase I study of CAL-101, a selective inhibitor of the p110δ isoform of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), in patients with select hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2009 May 20;27(15S):3543.
40. Furman RR, Byrd JC, Flinn IW, Coutre SE, Benson DMJ, Brown JR, et al. Interim results from a phase I study of CAL-101, a selective oral inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ isoform, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2010 May 20;28(15S):3032.