proLékaře.cz | 10.7.2026

Chromozomové změny u chronické lymfocytární leukemie, jejich prognostický a prediktivní význam

Krůzová L., Papajík T., Urbánková H.
Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(1):19–28.

SOUHRN

Chromozomové aberace hrají významnou roli v patogenezi a vývoji chronické lymfocytární leukemie (CLL), charakterizují průběh onemocnění a mají vliv na volbu léčebné strategie. Mezi změny se známým prognostickým významem patří delece oblastí 11q, 13q, 17p a trizomie chromozomu 12. V poslední době je velmi diskutován význam dalších rekurentních cytogenetických aberací, jako jsou např. zmnožení 2p, delece 6q21, duplikace 8q24, přestavby 14q32 a komplexní karyotyp. Chromozomové aberace detekujeme metodami klasického G-pruhování, fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) a v některých případech doplňující metodou array komparativní genomické hybridizace (arrayCGH). Zavedení metody sekvenování nové generace (NGS) vedlo v posledních letech k identifikaci genových mutací (zejména *TP53, NOTCH1, SF3B1* a *BIRC3*), které zpřesnily stratifikaci pacientů a ovlivňují volbu léčebné strategie. Prognostické a prediktivní modely vzniklé kombinací všech uvedených metod by do budoucna měly lépe vypovídat o dynamice průběhu onemocnění a klonálním vývoji a měly by vést ke zpřesnění stanovení odpovědi na léčbu a přežití nemocných.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická lymfocytární leukemie – chromozomové aberace – prognostické faktory – cytogenetika – FISH

SUMMARY

Krůzová L., Papajík T., Urbánková H.
Chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukaemia, their prognostic and predictive role

Chromosomal aberrations play an important role in the pathogenesis and development of chronic lymphocytic leukaemia (CLL). They characterize the course of the disease and influence decisions regarding treatment. Aberrations with well-known prognostic significance include deletions of regions 11q, 13q, 17p and trisomy of chromosome 12. The importance of other recurrent cytogenetic abnormalities, such as duplications of 2p or 8q24, deletion of 6q21, translocations of 14q32 and complex karyotype have recently come under closer scrutiny. Chromosome aberrations are detected by classical G-banding, fluorescent in situ hybridization (FISH) and in some cases by contemporary array comparative genomic hybridization (arrayCGH). The implementation of next generation sequencing (NGS) has helped identify new gene mutations (particularly TP53, NOTCH1, SF3B1 and BIRC3), which refine patient stratification and influence the choice of treatment strategy. In future, prognostic and predictive models resulting from the combination of all mentioned methods will better reflect disease dynamics and clonal evolution and lead to a more accurate assessment of treatment response and survival.

KEYWORDS

chronic lymphocytic leukaemia – chromosomal aberrations – prognostic factors – cytogenetics – FISH

ÚVOD

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemií v západním světě. Vyznačuje se klonální proliferací a akumulací neoplastických B-lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem v periferní krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách a slezině. Průběh onemocnění se velmi různí, někteří pacienti přežívají dlouhá léta bez symptomů, jiní však umírají velmi rychle od stanovení diagnózy. Přístup k nemocným, volbu léčebné strategie a dobu přežití od diagnózy ovlivňují prognostické faktory. Kromě klinických znaků (zdvojovací čas lymfocytů, stážovací systémy podle Rai

Inzerce A2010008O2 ◀

proLékaře.cz | 10.7.2026

a Binet) se jedná zejména o imunofenotypické markery (exprese CD38), mutační stav *IGHV* a chromozomové aberace [1].

Již od sedmdesátých let minulého století bylo u CLL pacientů různými cytogenetickými a molekulárně cytogenetickými technikami detekováno široké spektrum chromozomových změn. Nejčastěji se jednalo o parciální delece chromozomů 13, 11 a 17, méně často o zisk celých chromozomů, např. chromozomu 12 [2, 3]. Vzhledem k nízké mitotické aktivitě neoplastických B-lymfocytů, která vedla k malému počtu zachycených metafázních chromozomů v kultivacích periferní krve pacientů, byla ještě na konci minulého století detekce cytogenetických změn metodou G-pruhování značně omezená a komplikovaná. Záchyt aberací byl poměrně nízký, pohyboval se kolem 40–50 % [4]. Tento problém vyřešila stimulace CLL buněk kultivací s CpG oligonukleotidy a interleukinem-2 (IL-2), která vedla k velkému zvýšení záchytu abnormalit v karyotypu nemocných [5, 6]. Metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) se pak detekce genetických aberací u pacientů s CLL ještě zlepšila a umožnila stanovení chromozomových změn v době diagnózy až u 82 % případů [7]. Bylo zjištěno, že určité chromozomové aberace mají prognostický význam, např. delece 11q a 17p jsou spojeny s agresivním průběhem onemocnění. Tyto abnormality lze spolehlivě vyšetřit metodou FISH, která umožňuje jejich detekci i na nedělících se (interfázních) buňkách, omezením je však nutnost znát cílové abnormality. Rutinně se komerčně dostupnými sondami vyšetřuje tzv. CLL panel: numerické aberace lokusů 11q22 (*ATM*), chromozomu 12, 13q14 (*DLEU1, DLEU2*), 13q34 a 17p13 (*TP53*), v některých laboratořích navíc ještě změny počtu kopií oblastí 6q21, 8q24 (*MYC*) a přestavby genu *IGH* (14q32). U zhruba třetiny pacientů však panel cílených FISH sond nezachytí žádné aberace, přestože jsou v karyotypu přítomny. Jedná se většinou o velmi heterogenní změny s nejasným prognostickým významem. Jejich počet narůstá s pokročilejším stadiem choroby a s prodělanou léčbou. V případě přítomnosti jiných aberací, případně komplexního karyotypu, se cytogenetické vyšetření doplňuje a kombinuje s metodou mnohobarevné FISH (MFISH). Kvantitativní změny celého genomu s vysokým rozlišením mapuje metoda arrayCGH (array komparativní genomická hybridizace), která se používá k doplnění a upřesnění cytogenetických a FISH nálezů. V současnosti získává velký význam metoda sekvenování nové generace (NGS), která slouží k detekci prognosticky významných mutací ve vybraných genech, např. *TP53, NOTCH1, SF3B1, ATM* a *BIRC3*. Jako nejvhodnější přístup k detekci chromozomových a genomických změn se dnes jeví kombinace klasické cytogenetiky s metodou FISH doplněnou technikami arrayCGH a NGS.

Nejčastějšími cytogenetickými změnami u CLL jsou delece 13q, delece 11q, trizomie chromozomu 12, delece 17p a delece 6q [7]. Méně častými aberacemi jsou pak duplikace 8q [8, 9], balancované přestavby genu *IGH* [10, 11] a zmnožení krátkého ramene chromozomu 2 [12]. U části pacientů dochází ke vzniku tzv. komplexního karyotypu, který je definován jako současná přítomnost tří nebo více klonálních chromozomových změn. Význam a složení komplexního karyotypu je v posledních letech intenzivně studován [13, 14]. Klíčovou roli pro průběh CLL a případný relaps hraje klonální vývoj, jeho prognostický význam je však doposud nejasný.

V této souhrnné práci jsou diskutovány nejčastější chromozomové aberace, se kterými se setkáváme v molekulárně cytogenetické laboratoři, jejich charakteristika a prognostický a prediktivní význam.

CHROMOZOMOVÉ ABERACE SE ZNÁMÝM PROGNOSTICKÝM VÝZNAMEM

Delece 17p (*TP53*)

Delece nebo mutace tumor supresorového genu *TP53* je považována za nejdůležitější prognostický i prediktivní faktor u CLL. Gen *TP53* je lokalizován na krátkých ramenech chromozomu 17 (17p13). Má významnou roli při opravách DNA a obraně buněk proti genotoxickému/onkogennímu stresu, hypoxii a dalším kritickým změnám. Funguje také jako transkripční faktor, který spouští transkripci genů zapojených do mnoha buněčných procesů. Při stresu je stabilizován kinázou ATM, zastavuje buněčný cyklus a spouští opravy DNA, popř. apoptózu [15].

Delece *TP53* je asociována s velmi špatnou prognózou [7, 16, 17] a rezistencí na chemoimunoterapii. Pacienti mají nejkratší medián celkového přežití (OS) a jsou u nich většinou detekovány i další negativní prognostické markery, jako jsou nemutovaný stav *IGHV*, exprese znaku CD38 a komplexní karyotyp. Diskutovaný je význam delece/mutace *TP53* u pacientů s mutovaným *IGHV*, u kterých se ale vyskytuje jen vzácně [18]. Frekvence výskytu delecí/mutací *TP53* se liší v závislosti na stadiu onemocnění. V době diagnózy CLL se vyskytuje jen u 5–7 % nemocných. Delece 17p je až u 90 % pacientů doprovázena mutací druhé alely genu *TP53* [19, 20]. Samostatná mutace genu *TP53* bez delece 17p se v době diagnózy vyskytuje pouze u 1 % případů [21]. V době zahájení léčby frekvence abnormalit narůstá na 15–20 % případů a u relabovaných/refrakterních (R/R) pacientů tuto aberaci nacházíme až u poloviny z nich

proLékaře.cz | 10.7.2026

[7, 22]. Stává se tak jednou z nejčastějších aberací získaných v době léčby.

Rozsah delecí 17p je různý, v případě delece celého krátkého ramene chromozomu 17 může dojít ke změnám exprese až u 40 genů [23]. Bylo zjištěno, že u pacientů s delecí jedné alely *TP53* se často vyskytuje i mutace zbývající alely, která vede k nefunkčnosti genu [20]. Tito pacienti mají významně kratší OS, kratší dobu do progrese (PFS) a horší odpověď na léčbu než pacienti s poškozením pouze jedné alely [24]. V recentních studiích se hodnotí význam procentuálního zastoupení daných delecí nebo mutací. Existují práce, podle kterých je významné i malé procento aberace [25–27], nicméně i práce prokazující, že pacienti s delecemi/mutacemi v méně než 20 % buněk mají delší dobu do první léčby i celkové přežití [28, 29]. O této problematice se v současnosti velmi intenzivně diskutuje i v rámci skupiny ERIC (European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia).

Delece 11q (*ATM*)

Delece 11q se vyskytují u 5–20 % CLL pacientů [7, 30] a jsou velice variabilního rozsahu. Ve většině případů dochází ke ztrátě oblasti 11q22.3–q23.1, kde je lokalizován mimo jiné gen *ATM*. Tento gen hraje důležitou roli v DNA opravách, DNA rekombinaci, kontrole buněčného cyklu a apoptóze. Jsou popsány jak případy delece jedné alely genu *ATM* současně s mutací druhé alely, tak mutace obou alel genu, což v obou případech vede k aberantnímu přepisu, sestřihu a tedy změně nebo zkrácení proteinu [31]. Až u 83 % pacientů bývá součástí delece 11q také gen *BIRC3* (11q22.2), který kóduje negativní regulátor NF-κB proteinu [32]. Celkem 40 % pacientů s deletovaným genem *BIRC3* má zároveň mutaci i deleci *ATM*. Vzácně jsou v době diagnózy popsány i mutace genu *BIRC3*, které se vyskytují u pacientů s delecí *BIRC3* a funkční reziduální alelou *ATM* a u pacientů fludarabin-refrakterních s absencí *TP53* delece/mutace. Delece/mutace *BIRC3* nemají vliv na OS ani na PFS, tyto parametry u pacientů s delecí 11q ovlivňuje spíše gen *ATM* [32, 33].

Klinicky jsou pacienti s delecí *ATM* charakterizováni rozsáhlým postižením lymfatických uzlin a progredujícím onemocněním, mají výrazně kratší dobu do zahájení léčby i OS [7, 28, 34]. Diskutuje se vliv procentuálního zastoupení delece 11q, pacienti s méně než 25 % buněk s delecí 11q mají delší dobu do zahájení léčby a také lépe na případnou léčbu odpovídají [30]. Vyšší procento delecí 11q (nad 58 %) ovlivňuje podle některých autorů i celkové přežívání [34], nicméně další studie ani jednu z těchto skutečností nepotvrdila [28]. Zdá se, že negativní dopad delece 11q neplatí u pacientů léčených inhibitory BCR signalizace, dokonce bylo v poslední době na základě tří randomizovaných studií prokázáno, že při léčbě ibrutinibem mají pacienti s delecí 11q delší PFS ve srovnání s pacienty bez delece 11q [35].

Delece 13q14

Delece 13q14 je nejčastější cytogenetickou změnou u pacientů s CLL, nacházíme ji v době diagnózy u více než 50 % pacientů. Pokud se vyskytuje jako samostatná aberace, je spojována s dobrou prognózou [7]. Rozsah delece 13q je velmi heterogenní a jeho klinický dopad je stále kontroverzní. Studie se zaměřují na význam velikosti delece 13q, procentuálního zastoupení delece 13q a význam bialelické delece [36–38].

V rámci minimálně deletované oblasti (minimal deleted region – MDR) o rozsahu 0,11 Mbp dochází ke ztrátě genu *DLEU2*, jehož funkce je díky nekódující RNA stále neznámá. V této oblasti jsou lokalizovány miR-15a a miR-16-1, které za normálních okolností snižují expresi genu *BCL2*, a mají tak tumor-supresorovou funkci. V buňkách s delecí 13q je exprese genu *BCL2* zvýšena a podílí se na patogenezi CLL [39–41].

Pokud delece zahrnuje rozsáhlejší oblast o velikosti 0,80 Mbp, tzv. CDR (common deleted region), dochází také ke ztrátám genu *RB1*. Tato delece je asociována s horším přežíváním pacientů a může být znakem genomické nestability vedoucí ke komplexním přestavbám karyotypu [37, 42]. Gen *RB1* je tumor-supresorový gen, který má významnou funkci v normálním vývoji buňky, reguluje genovou transkripci, replikaci DNA, opravy DNA a dělení buňky. Bylo zjištěno, že k vývoji patologické proliferace dochází signifikantně dříve u delecí 13q14 o velikosti CDR v porovnání s delecemi 13q14 v rozsahu MDR [43]. Existují však práce, ve kterých se vliv rozsahu delece 13q neprokázal [44].

Kromě monoalelické delece se u pacientů s CLL může vyskytovat také bialelická delece 13q14, popřípadě obě varianty zároveň [45]. Bialelická delece bývá menšího rozsahu a většinou nezahrnuje gen *RB1* [36]. U pacientů s bialelickou delecí 13q14 v 77 % buněk a více byl prokázán signifikantní rozdíl v expresi obou miRNA [46], podle jiných autorů však rozdíly mezi monoalelickou a bialelickou delecí 13q14 spočívaly pouze v hladinách albuminu a expresi ZAP-70 [47]. Vyšší incidenci výskytu bialelické delece 13q mají pacienti s translokacemi oblasti 13q, u kterých byly současně častěji pozorovány delece genu *TP53* [48]. Klinicky významný rozdíl mezi monoalelickou a bialelickou delecí však nebyl prokázán. V případě klonálního vývoje může být delece druhé kopie oblasti 13q sekundární událostí [38].

Význam procentuálního zastoupení buněk s delecí 13q je předmětem diskusí. Dal Bo et al. uvádějí, že pa-

proLékaře.cz | 10.7.2026

cienti s delecí 13q14 (nezahrnující gen *RB1*) zachycenou metodou FISH v méně než 70 % vykazují delší dobu do zahájení léčby onemocnění než pacienti s delecí 13q14 ve více než 70 % [49]. I když se procentuální zastoupení patologických buněk ovlivňující prognózu pacientů mezi jednotlivými pracemi liší (65–90 %), což může být také způsobeno rozdílnými způsoby kultivace patologických buněk [50], vyšší procenta podle multivariantních analýz ovlivňují biologickou charakteristiku onemocnění a dobu do zahájení léčby [38, 49, 51, 52].

Trizomie chromozomu 12

Třetí nejčastější chromozomovou změnou je u pacientů s CLL trizomie chromozomu 12, nacházíme ji u 10–20 % nemocných [7]. Přestože trizomie 12 byla první genetickou aberací popsanou u CLL, její přesný prognostický význam není dosud známý. Většina pacientů s touto aberací spadá do středních či vyšších klinických stadií, avšak doba do zahájení léčby je u nich srovnatelná s pacienty s delecí 17p. Je však nutno dodat, že OS je výrazně horší u pacientů s delecí 17p [7, 28].

Pacienti s trizomií 12 představují velmi heterogenní skupinu. U 40–60 % pacientů se tato změna vyskytuje jako jediná aberace, v ostatních případech společně s ní detekujeme další chromozomové abnormality, jako např. trizomie chromozomů 18 a 19 [2, 53], delece 14q, 13q, 11q nebo 17p a přestavby genu *IGH*. Protože dochází ke zmnožení celého chromozomu, nedá se jednoduše určit oblast kritická pro patogenezi CLL. Celá řada genů je přítomna ve třech kopiích a dochází k jejich zvýšené expresi (tzv. efekt genové dávky). Jedním z kandidátních genů je *MDM2* onkogen (12q13–q14), který je v autoregulační zpětné vazbě s nádorovým supresorem p53, dalšími jsou například *P27, CDK4, HIP1R, MYF6*, jejich klinický význam je ale zatím nejistý [54]. Trizomie 12 je často asociována s mutacemi genu *NOTCH1*, nemutovaným stavem *IGHV* a vysokou expresí znaků CD49d a CD38, což může aspoň částečně vysvětlovat horší prognózu těchto pacientů [55–57]. Trizomie 12 je aberace, která je považována za „driver mutaci", která vzniká časně ve vývoji CLL a podporuje vznik sekundárních chromozomových změn a mutací, např. v genech *NOTCH1* a *TP53* [58]. Pacienti s trizomií 12 mají vyšší incidenci trombocytopenie, Richterovy transformace a sekundárních maligních neoplazií [59, 60].

DALŠÍ REKURENTNÍ CHROMOZOMOVÉ ABERACE

Duplikace genu *MYC* (8q24)

Gen *MYC* (8q24) kóduje onkogenní transkripční faktor, který reguluje 10–15 % genů v genomu a kontroluje mnoho aspektů buněčného cyklu (DNA replikace, syntéza proteinů, regulace metabolismu, dělení buněk) [61]. Bylo zjištěno, že *MYC* hraje důležitou roli v antigenem indukované proliferaci buněk u pacientů s CLL [62]. U nemocných s CLL se nejčastěji vyskytují duplikace genu *MYC*, přestavba genu *MYC* pozorovaná často u B-nehodgkinských lymfomů se u CLL vyskytuje zřídka. Je však spojena s nepříznivou prognózou, progresí onemocnění a Richterovou transformací [63]. Byla pozorována převážně u pacientů mužského pohlaví v pokročilém věku, u kterých byl zaznamenán zároveň zvýšený počet prolymfocytů [8, 9]. Translokace genu *MYC* jsou často spojeny s výskytem dalších cytogenetických aberací s nepříznivou prognózou, např. delecí 11q, 17p nebo monozomií 17 [64, 65]. Chapiro et al. definují tzv. double hit CLL se synergickým vlivem delece 17p a zmnožení 8q na zkrácení OS [66]. Abnormality chromozomu 8 (duplikace/přestavba 8q, popř. delece 8p) současně s delecí/mutací *TP53* bývají často součástí komplexních karyotypů [65].

Delece 6q21

Delece postihující dlouhé rameno chromozomu 6 (6q) patří mezi nejčastěji pozorované chromozomové aberace u lymfoidních malignit a jsou považovány za negativní prognostický faktor [67, 68]. Delece 6q21 se jako primární změna u pacientů s CLL téměř nevyskytuje. Je to charakteristická sekundární změna spojená s progresí onemocnění. Pacienti s touto abnormalitou mají významně kratší OS, charakteristický je pro ně vyšší počet leukocytů s atypickou morfologií, pozitivita znaku CD38, rozsáhlejší lymfadenopatie a splenomegalie ve srovnání s ostatními pacienty [69, 70].

Není přesně známo, které konkrétní geny v oblasti 6q21 přispívají k patogenezi CLL. Mezi kandidátní geny v minimální deletované oblasti patří *FOXO3, LACE1, SNX3* a *SCML4*, u kterých byla prokázána nižší hladina exprese [68, 71]. *FOXO3* je tumor-supresorový gen patřící do rodiny transkripčních faktorů se zásadním vlivem na spontánní i chemokin-indukované přežívání buněk CLL. Jeho inaktivace může mít za následek rezistenci CLL buněk k apoptóze. Pro nemocné s delecí 6q21 může do budoucna představovat nový terapeutický cíl [72].

Přestavba genu *IGH* (14q32)

Gen pro těžký řetězec imunoglobulinů (*IGH*) je další oblastí, která se zapojuje do chromozomových změn u pacientů s CLL [7, 10, 11, 73], ačkoli jeho přestavby jsou mnohem typičtější pro B-nehodgkinské lymfomy. U CLL vznikají až v rámci klonálního vývoje onemocnění [74]. Obecně jsou přestavby *IGH* spojeny s negativní prognózou. Jejich důsledkem je translokace onkogenu

proLékaře.cz | 10.7.2026

do blízkosti transkripčně aktivního genu *IGH* s následnou konstitutivně zvýšenou expresí onkogenu [75]. Nejčastějšími translokačními partnery bývají geny *BCL2* (18q21), *BCL3* (19q13), *CCND1* (11q13), *MYC* (8q24), které se uplatňují v kontrole buněčného cyklu a apoptózy. Kromě přestaveb *IGH* se u CLL mohou také vyskytnout přestavby genů pro lehké řetězce *IGK* nebo *IGL*. Pro nemocné s přestavbami *IG* lokusů je charakteristická atypická morfologie CLL buněk, pozitivita znaku CD38, pokročilejší stadium onemocnění s kratším intervalem do zahájení léčby a kratším OS. Jejich prognóza je srovnatelná se skupinou pacientů s komplexními karyotypy [11].

Jednou z nejčastějších změn je translokace t(14;18)(q32;q21) s přestavbou genů *IGH/BCL2,* kdy dochází ke konstitutivní expresi antiapoptotického genu *BCL2* [11]. Tato translokace je často asociována s trizomií chromozomu 12 [76, 77].

Translokace t(14;19)(q32;q13.2) s přestavbou *IGH/BCL3* je asociována s pozitivitou znaku CD38, nemutovaným stavem *IGHV* a přítomností dalších chromozomových aberací, jako např. trizomie 12, a komplexního karyotypu. Přestavba genu *BCL3* vždy vede ke zvýšené hladině proteinu bcl3, která vede k aktivaci dráhy NF-κB [78, 79], což má velmi negativní dopad na prognózu nemocných s touto aberací [80–83].

Přestavba genu *BCL2* ve srovnání s přestavbou *BCL3* není tak agresivní. Pacienti s t(14;18) mají nižší lymfocytózu, méně často splenomegalii a méně často exprimují znak CD38. Přestavba genu *BCL2* se častěji vyskytuje jako samostatná aberace, popř. zároveň s delecí 13q14 a mutovaným *IGHV* [84, 85].

Translokace t(2;14)(p16;q32) zahrnuje geny *IGH* a *BCL11A*. Jedná se o vzácnou přestavbu, která asociuje s atypickými morfologickými znaky, pozitivitou znaku ZAP-70 a nemutovaným stavem *IGHV* [86]. *BCL11A* je myeloidní nebo B-buněčný protoonkogen, který se účastní postnatálního vývoje a normální lymfopoézy [87].

Translokace t(11;14)(q13;q32) je velmi častou aberací u lymfomu z buněk plášťové zóny, popř. u mnohočetného myelomu, nicméně u CLL se vyskytuje vzácně [88]. Dochází při ní k fúzi genů *CCND1* a *IGH*. CLL pacienti s t(11;14) vykazují atypické imunofenotypické znaky a jsou charakterizováni špatnou prognózou [89].

Spíše sporadicky se u CLL vyskytují další translokace *IGH* s geny *CCND3* (6p21) a *CDK6* (7q21) [11]. Kromě translokací genu *IGH* se setkáváme i s delecemi 3´konce *IGH*, což má negativní prognostický dopad [75], nebo s delecí 5´konce *IGH* genu, která souvisí s fyziologickými procesy při přestavbách a rekombinacích V, D, J segmentů [90], nacházíme ji až u 82 % pacientů [91] a nemá dopad na prognózu.

Zmnožení krátkého ramene chromozomu 2 (2p)

Zmnožení krátkého ramene chromozomu 2 není častou změnou vyskytující se u pacientů s CLL, avšak jedná se o aberaci zhoršující pacientovu prognózu [12, 92]. Tato změna je považována za pozdní událost související s progresí onemocnění. Samostatně se tato změna vyskytuje vzácně, většinou doprovází další chromozomové změny – delece 13q, 11q, 18p, 17p a 6q. Duplicitní 2p sekvence může být zapojena do nebalancovaných translokací s dalšími chromozomy, a často se tak stává součástí komplexních chromozomových změn.

Byl identifikován minimální rozsah zmnožené oblasti o velikosti 64 Mbp, v oblasti 2p13–p25, kde jsou lokalizovány 3 známé onkogeny: *REL* (2p16), *ALK* (2p23) a *MYCN* (2p24). Gen *REL* kóduje transkripční faktor NF-κB rodiny a jeho zmnožení je časté u řady B-lymfomů [93]. *NMYC* kóduje transkripční faktor MYC rodiny a reguluje cyklus proliferace cerebrálních buněk, často bývá zmnožen u pacientů s Richterovou transformací [94].

Obecně je zmnožení 2p mnohem častější u nemocných s nálezem delecí *ATM* a *TP53*, nemutovaným stavem *IGHV*, expresí znaků CD38 a ZAP-70 [95]. Byla popsána také zvýšená exprese genů *ACP1*, *NCOA1* a *ROCK2*, lokalizovaných na 2p, tyto geny hrají významnou roli v progresi CLL [96, 97].

Komplexní karyotypy

Komplexní karyotyp se vyskytuje u 10–20 % pacientů s nově diagnostikovanou CLL [3, 5, 10, 98, 99]. Je definován jako přítomnost tří a více klonálních chromozomových aberací v karyotypu a je považován za silný nezávislý prognostický marker rychlé progrese onemocnění a velmi krátkého PFS u CLL [99]. V celé řadě studií komplexní karyotypy asociují s progresivním onemocněním, rezistencí vůči terapii a kratším přežíváním pacientů [3, 16, 73, 100–104]. Přítomnost komplexního karyotypu koreluje s výskytem nemutovaného stavu genu *IGHV* a pozitivitou znaků CD38 a ZAP-70 [5], často se v rámci komplexního karyotypu objevují chromozomové translokace [16]. Vznik komplexního karyotypu může souviset s výskytem nefunkčních telomer, které vedou k defektům v opravách poškozené DNA a v apoptóze. Komplexní karyotyp detekujeme u CLL pacientů jak v době diagnózy CLL, tak v době relapsu nebo progrese onemocnění v rámci klonálního vývoje [105]. V případě klonálního vývoje bylo zjištěno, že se aberace dominující v komplexním karyotypu v době relapsu nacházely u pacientů i v období před terapií, ačkoli v menším zastoupení. Často je součástí patologických klonů i delece/mutace genu *TP53* a tyto klony se pak v době relapsu onemocnění stávají dominantními [99]. Byl prokázán negativní dopad jak komplexního

proLékaře.cz | 10.7.2026

karyotypu, tak delece *TP53* na celkové přežívání bez statisticky významného rozdílu mezi těmito dvěma skupinami pacientů [14, 106]. Na našem pracovišti jsme pozorovali tendenci k horšímu přežívání pacientů, u kterých byl v době diagnózy detekován komplexní karyotyp a současně i delece/mutace genu *TP53* [14]. V éře inhibitorů BCR signalizace se za silnější prediktor u R/R pacientů považuje spíše komplexní karyotyp než delece/mutace genu *TP53* [107]. Komplexní karyotyp mívá velmi heterogenní složení, pacienti se však dají zařadit do čtyř hlavních skupin: (1) pacienti s komplexním karyotypem a současně trizomií chromozomů 12 a 19 (mají velmi indolentní průběh nemoci); (2) a (3) pacienti se třemi, resp. čtyřmi změnami v karyotypu bez delece/mutace genu *TP53* (taktéž delší přežívání); (4) pacienti s pěti a více aberacemi (mají velmi agresivní průběh onemocnění nezávisle na ostatních prognostických markerech, jako jsou mutační stav *IGHV* nebo mutace/delece *TP53*) [13].

ZÁVĚR

Klasická cytogenetika (G-pruhování) a FISH jsou v dnešní době již rutinně využívané metody k detekci cytogenetických a molekulárně cytogenetických aberací. Význam těchto změn je nepopiratelný a jednotlivé abnormality mají jak prognostický, tak i prediktivní význam. I po téměř dvaceti letech stále platí „klasická" Döhnerova klasifikace. Pacienti se samostatnou delecí 13q mají nejlepší prognózu, pacienti s normálním karyotypem nebo trizomií 12 jsou zařazeni do středního prognostického rizika a pacienti s delecí 11q nebo 17p se řadí do skupiny s nejvyšším prognostickým rizikem. Do poslední skupiny spadají i pacienti s komplexním karyotypem, kteří nereagují na léčbu standardními režimy nebo brzy po ukončení léčby relabují.

Vyšetření chromozomových změn metodou FISH (delece 11q, 13q, 17p a trizomie chromozomu 12) před zahájením první linie léčby a také před každou novou linií léčby se stalo součástí diagnostických doporučení České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL) [108], zejména u kandidátů intenzivní/cílené léčby pro zpřesnění individuální prognózy. Kromě toho se dále doporučuje provést stanovení mutačního stavu *IGHV* a vyšetřit přítomnost mutací genu *TP53* (metodou Sangerova sekvenování, případně NGS). Nedílnou součástí je vyšetření karyotypu klasickou cytogenetikou z periferní krve stimulované mitogeny. Tyto prognostické faktory zásadně ovlivňují dobu do zahájení léčby, PFS a OS. Samotný výskyt nepříznivých chromozomových a molekulárních prognostických markerů však není indikací k zahájení léčby bez současné přítomnosti ukazatelů aktivity onemocnění podle kritérií iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) [109]. Nález delece/mutace genu *TP53* má zároveň prediktivní význam, předznamenává významně omezenou účinnost chemoimunoterapie, a ovlivňuje tak v současné době výběr léčebného postupu. Podle metaanalýzy provedené autory Parikh et al. [110] by měl být každý pacient podle možností pracoviště otestován metodou FISH již v době diagnózy a měl by být zjištěn mutační stav *IGHV*.

V posledních letech došlo k obrovskému pokroku na poli léčby CLL inhibitory BCR signalizace a proteinu bcl2 a prognóza pacientů s delecemi/mutacemi genů *ATM* a/nebo *TP53*, popř. komplexním karyotypem se výrazně zlepšila. Nicméně stále existují pacienti, kteří relabují a stávají se rezistentními na léčbu. Proto se stále hledají další prognostické markery, které by mohly pacienty lépe stratifikovat a léčbu ještě více personalizovat. Takový potenciál mají například mutace v genech *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* a *BIRC3* a další detekované metodou NGS, jejichž začlenění do prognostických a prediktivních systémů by do budoucna přineslo další benefit pro CLL pacienty.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–2390.
2. Juliusson G, Merup M. Cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 1998;25(1):19–26.
3. Juliusson G, Gahrton G. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Pathogenetic and clinical implications. Cancer Genet Cytogenet. 1990;45(2):143–160.
4. Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. N Engl J Med. 1990;323(11):720–724.
5. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. Blood. 2006;108(9):3152–3160.
6. Decker T, Schneller F, Sparwasser T, et al. Immunostimulatory CpG--oligonucleotides cause proliferation, cytokine production, and an immunogenic phenotype in chronic lymphocytic leukemia B cells. Blood. 2000;95(3):999–1006.
7. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910–1916.
8. Huh YO, Lin KI, Vega F, et al. MYC translocation in chronic lymphocytic leukaemia is associated with increased prolymphocytes and a poor prognosis. Br J Haematol. 2008;142(1):36–44.

proLékaře.cz | 10.7.2026

9. LY, Hu S, Wang SA, et al. The clinical significance of 8q24/MYC rearrangement in chronic lymphocytic leukemia. Mod Pathol. 2016;29(5):444–451.
10. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, et al. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. Leukemia. 2007;21(12):2442–2451.
11. Cavazzini F, Hernandez JA, Gozzetti A, et al. Chromosome 14q32 translocations involving the immunoglobulin heavy chain locus in chronic lymphocytic leukaemia identify a disease subset with poor prognosis. Br J Haematol. 2008;142(4):529–537.
12. Jarosova M, Urbankova H, Plachy R, et al. Gain of chromosome 2p in chronic lymphocytic leukemia: significant heterogeneity and a new recurrent dicentric rearrangement. Leuk Lymphoma. 2010;51(2):304–313.
13. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood. 2019;133(11):1205–1216.
14. Kruzova L, Schneiderova P, Holzerova M, et al. Complex karyotype as a predictor of high-risk chronic lymphocytic leukemia: A single center experience over 12 years. Leuk Res. 2019;85:106218.
15. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature. 1992; 358(6381):15–16.
16. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107(2):742–751.
17. Dohner H, Fischer K, Bentz M, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood. 1995;85(6):1580–1589.
18. Brieghel C, Kinalis S, Yde CW, et al. Deep targeted sequencing of TP53 in chronic lymphocytic leukemia: clinical impact at diagnosis and at time of treatment. Haematologica. 2019;104(4):789–796.
19. Zenz T, Krober A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. Blood. 2008;112(8):3322–3329.
20. Dicker F, Herholz H, Schnittger S, et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. Leukemia. 2009;23(1):117–124.
21. Zainuddin N, Berglund M, Wanders A, et al. TP53 mutations predict for poor survival in de novo diffuse large B-cell lymphoma of germinal center subtype. Leuk Res. 2009;33(1):60–66.
22. Delgado J, Espinet B, Oliveira AC, et al. Chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. Br J Haematol. 2012;157(1):67–74.
23. Fabris S, Mosca L, Todoerti K, et al. Molecular and transcriptional characterization of 17p loss in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47(9):781–793.
24. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. Leukemia. 2010;24(12):2072–2079.
25. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. Cell. 2013;152(4):714–726.
26. Nadeu F, Delgado J, Royo C, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1 and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2016;127(17):2122–2130.
27. Nadeu F, Clot G, Delgado J, et al. Clinical impact of the subclonal architecture and mutational complexity in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2018;32(3):645–653.
28. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. Br J Haematol. 2016;173(1):105–113.
29. Yu L, Kim HT, Kasar S, et al. Survival of Del17p CLL Depends on genomic complexity and somatic mutation. Clin Cancer Res. 2017; 23(3):735–745.
30. Marasca R, Maffei R, Martinelli S, et al. Clinical heterogeneity of de novo 11q deletion chronic lymphocytic leukaemia: prognostic relevance of extent of 11q deleted nuclei inside leukemic clone. Hematol Oncol. 2013;31(2):88–95.
31. Schaffner C, Stilgenbauer S, Rappold GA, et al. Somatic ATM mutations indicate a pathogenic role of ATM in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(2):748–753.
32. Rose-Zerilli MJ, Forster J, Parker H, et al. ATM mutation rather than BIRC3 deletion and/or mutation predicts reduced survival in 11q--deleted chronic lymphocytic leukemia: data from the UK LRF CLL4 trial. Haematologica. 2014;99(4):736–742.
33. Rossi D, Fangazio M, Rasi S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2012;119(12):2854–2862.
34. Jain P, Keating M, Thompson PA, et al. High fluorescence in situ hybridization percentage of deletion 11q in patients with chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of adverse outcome. Am J Hematol. 2015;90(6):471–477.
35. Kipps TJ, Fraser G, Coutre SE, et al. Long-term studies assessing outcomes of ibrutinib therapy in patients with del(11q) chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(11):715–722.e6.
36. Ouillette P, Erba H, Kujawski L, et al. Integrated genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia identifies subtypes of deletion 13q14. Cancer Res. 2008;68(4):1012–1021.
37. Ouillette P, Collins R, Shakhan S, et al. The prognostic significance of various 13q14 deletions in chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res. 2011;17(21):6778–6790.
38. Puiggros A, Delgado J, Rodriguez-Vicente A, et al. Biallelic losses of 13q do not confer a poorer outcome in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of 627 patients with isolated 13q deletion. Br J Haematol 2013;163(1):47–54.
39. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(24):15524–15529.

proLékaře.cz | 10.7.2026

40. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;353(17):1793–1801.
41. Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. Cancer Cell. 2010;17(1):28–40.
42. Parker H, Rose-Zerilli MJ, Parker A, et al. 13q deletion anatomy and disease progression in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2011;25(3):489–497.
43. Lia M, Carette A, Tang H, et al. Functional dissection of the chromosome 13q14 tumor-suppressor locus using transgenic mouse lines. Blood. 2012;119(13):2981–2990.
44. Grygalewicz B, Woroniecka R, Rygier J, et al. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14 in a group of CLL/SLL patients investigated by CGH Haematological Cancer and SNP array (8x60K). Mol Cytogenet. 2016;9:1.
45. Chena C, Avalos JS, Bezares RF, et al. Biallelic deletion 13q14.3 in patients with chronic lymphocytic leukemia: cytogenetic, FISH and clinical studies. Eur J Haematol. 2008;81(2):94–99.
46. Humplikova L, Kollinerova S, Papajik T, et al. Expression of miR--15a and miR-16-1 in patients with chronic lymphocytic leukemia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep. 2013;157(4):284–293.
47. Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2012;118(14):3531–3537.
48. Puiggros A, Venturas M, Salido M, et al. Interstitial 13q14 deletions detected in the karyotype and translocations with concomitant deletion at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia: different genetic mechanisms but equivalent poorer clinical outcome. Genes Chromosomes Cancer. 2014;53(9):788–797.
49. Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D, et al. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2011;50(8):633–643.
50. Delgado J, Aventin A, Briones J, et al. The use of tetradecanoylphorbol acetate-stimulated peripheral blood cells enhances the prognostic value of interphase fluorescence in situ hybridization in patients with chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 2010;49(4):327–332.
51. Hernandez JA, Rodriguez AE, Gonzalez M, et al. A high number of losses in 13q14 chromosome band is associated with a worse outcome and biological differences in patients with B-cell chronic lymphoid leukemia. Haematologica. 2009;94(3):364–371.
52. Van Dyke DL, Shanafelt TD, Call TG, et al. A comprehensive evaluation of the prognostic significance of 13q deletions in patients with B-chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2010;148(4):544–550.
53. Ibbotson R, Athanasiadou A, Sutton LA, et al. Coexistence of trisomies of chromosomes 12 and 19 in chronic lymphocytic leukemia occurs exclusively in the rare IgG-positive variant. Leukemia. 2012;26(1):170–172.
54. Porpaczy E, Bilban M, Heinze G, et al. Gene expression signature of chronic lymphocytic leukaemia with Trisomy 12. Eur J Clin Invest. 2009;39(7):568–575.
55. Del Giudice I, Rossi D, Chiaretti S, et al. NOTCH1 mutations in +12 chronic lymphocytic leukemia (CLL) confer an unfavorable prognosis, induce a distinctive transcriptional profiling and refine the intermediate prognosis of +12 CLL. Haematologica. 2012;97(3):437–441.
56. Zucchetto A, Caldana C, Benedetti D, et al. CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: evidence for a methylation-dependent regulation mechanism. Blood. 2013;122(19):3317–3321.
57. Athanasiadou A, Stamatopoulos K, Tsompanakou A, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular profiling of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia and comparison with other karyotypic subgroups defined by cytogenetic analysis. Cancer Genet Cytogenet. 2006;168(2):109–119.
58. Balatti V, Lerner S, Rizzotto L, et al. Trisomy 12 CLLs progress through NOTCH1 mutations. Leukemia. 2013;27(3):740–743.
59. Strati P, Abruzzo LV, Wierda WG, et al. Second cancers and Richter transformation are the leading causes of death in patients with trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(7):420–427.
60. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. Blood. 2013;122(15):2673–2682.
61. Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with MYC. Nature Reviews Cancer. 2008;8:976.
62. Krysov S, Dias S, Paterson A, et al. Surface IgM stimulation induces MEK1/2-dependent MYC expression in chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2012;119(1):170–179.
63. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. Blood. 2011;117(12):3391–3401.
64. Put N, Van Roosbroeck K, Konings P, et al. Chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia with MYC translocations: a subgroup with an aggressive disease course. Ann Hematol. 2012;91(6):863–873.
65. Blanco G, Puiggros A, Baliakas P, et al. Karyotypic complexity rather than chromosome 8 abnormalities aggravates the outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with TP53 aberrations. Oncotarget. 2016;7(49):80916–80924.
66. Chapiro E, Lesty C, Gabillaud C, et al. "Double-hit" chronic lymphocytic leukemia: An aggressive subgroup with 17p deletion and 8q24 gain. Am J Hematol. 2018;93(3):375–382.
67. Stilgenbauer S, Bullinger L, Benner A, et al. Incidence and clinical significance of 6q deletions in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 1999;13(9):1331–1334.
68. Jarosova M, Hruba M, Oltova A, et al. Chromosome 6q deletion correlates with poor prognosis and low relative expression of FOXO3 in chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol. 2017;92(10):E604–E607.
69. Finn WG, Kay NE, Kroft SH, et al. Secondary abnormalities of chromosome 6q in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a sequen-

proLékaře.cz | 10.7.2026

tial study of karyotypic instability in 51 patients. Am J Hematol. 1998;59(3):223–229.
70. Cuneo A, Rigolin GM, Bigoni R, et al. Chronic lymphocytic leukemia with 6q- shows distinct hematological features and intermediate prognosis. Leukemia. 2004;18(3):476–483.
71. Urbankova H, Papajik T, Plachy R, et al. Array-based karyotyping in chronic lymphocytic leukemia (CLL) detects new unbalanced abnormalities that escape conventional cytogenetics and CLL FISH panel. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Rep. 2014;158(1):56–64.
72. Ticchioni M, Essafi M, Jeandel PY, et al. Homeostatic chemokines increase survival of B-chronic lymphocytic leukemia cells through inactivation of transcription factor FOXO3a. Oncogene. 2007;26(50):7081–7091.
73. Van Den Neste E, Robin V, Francart J, et al. Chromosomal translocations independently predict treatment failure, treatment-free survival and overall survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients treated with cladribine. Leukemia. 2007;21(8):1715–1722.
74. Cavazzini F, Rizzotto L, Sofritti O, et al. Clonal evolution including 14q32/IGH translocations in chronic lymphocytic leukemia: analysis of clinicobiologic correlations in 105 patients. Leuk Lymphoma. 2012;53(1):83–88.
75. Berkova A, Pavlistova L, Babicka L, et al. Combined molecular biological and molecular cytogenetic analysis of genomic changes in 146 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Neoplasma. 2008;55(5):400–408.
76. Kojima K, Taniwaki M, Yoshino T, et al. Trisomy 12 and t(14;18) in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Int J Hematol. 1998;67(2):199–203.
77. Sen F, Lai R, Albitar M. Chronic lymphocytic leukemia with t(14;18) and trisomy 12. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(12):1543-6.
78. Michaux L, Mecucci C, Stul M, et al. BCL3 rearrangement and t(14;19)(q32;q13) in lymphoproliferative disorders. Genes Chromosomes Cancer. 1996;15(1):38–47.
79. Ohno H, Doi S, Yabumoto K, et al. Molecular characterization of the t(14;19)(q32;q13) translocation in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 1993;7(12):2057–2063.
80. Huh YO, Abruzzo LV, Rassidakis GZ, et al. The t(14;19)(q32;q13)-positive small B-cell leukaemia: a clinicopathologic and cytogenetic study of seven cases. Br J Haematol. 2007;136(2):220–228.
81. Lu G, Kong Y, Yue C. Genetic and immunophenotypic profile of IGH@ rearrangement detected by fluorescence in situ hybridization in 149 cases of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2010;196(1):56–63.
82. Martin-Subero JI, Ibbotson R, Klapper W, et al. A comprehensive genetic and histopathologic analysis identifies two subgroups of B-cell malignancies carrying a t(14;19)(q32;q13) or variant BCL3--translocation. Leukemia. 2007;21(7):1532–1544.
83. Huh YO, Schweighofer CD, Ketterling RP, et al. Chronic lymphocytic leukemia with t(14;19)(q32;q13) is characterized by atypical morphologic and immunophenotypic features and distinctive genetic features. Am J Clin Pathol. 2011;135(5):686–696.
84. Nguyen-Khac F, Chapiro E, Lesty C, et al. Specific chromosomal IG translocations have different prognoses in chronic lymphocytic leukemia. Am J Blood Res. 2011;1(1):13–21.
85. Fang H, Reichard KK, Rabe KG, et al. IGH translocations in chronic lymphocytic leukemia: Clinicopathologic features and clinical outcomes. Am J Hematol. 2019;94(3):338–345.
86. Yin CC, Lin KI, Ketterling RP, et al. Chronic lymphocytic leukemia With t(2;14)(p16;q32) involves the BCL11A and IgH genes and is associated with atypical morphologic features and unmutated IgVH genes. Am J Clin Pathol. 2009;131(5):663–670.
87. Satterwhite E, Sonoki T, Willis TG, et al. The BCL11 gene family: involvement of BCL11A in lymphoid malignancies. Blood. 2001;98(12):3413–3420.
88. Brizard F, Dreyfus B, Guilhot F, Tanzer J, Brizard A. 11q13 rearrangement in B cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 1997;25(5-6):539–543.
89. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F, et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 1998;23(2):175–182.
90. Wlodarska I, Matthews C, Veyt E, et al. Telomeric IGH losses detectable by fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia reflect somatic VH recombination events. J Mol Diagn. 2007;9(1):47–54.
91. Quintero-Rivera F, Nooraie F, Rao PN. Frequency of 5'IGH deletions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2009;190(1):33–39.
92. Haferlach C, Jeronim S, Stengel A, et al. In chronic lymphocytic leukemia the gain of the short arm of chromosome 2 is highly associated with an unmutated IGHV status, 11q/ATM deletion, SF3B1 mutation and a complex karyotype. The American Society of Hematology. 2016;128(22):4379.
93. Houldsworth J, Olshen AB, Cattoretti G, et al. Relationship between REL amplification, REL function, and clinical and biologic features in diffuse large B-cell lymphomas. Blood. 2004;103(5):1862–1868.
94. Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, et al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. Hematol Oncol. 2010;28(2):62–67.
95. Chapiro E, Leporrier N, Radford-Weiss I, et al. Gain of the short arm of chromosome 2 (2p) is a frequent recurring chromosome aberration in untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) at advanced stages. Leuk Res. 2010;34(1):63–68.
96. Ma D, Chen Z, Patel KP, et al. Array comparative genomic hybridization analysis identifies recurrent gain of chromosome 2p25.3 involving the ACP1 and MYCN genes in chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11 Suppl 1:S17–S24.
97. Fabris S, Mosca L, Cutrona G, et al. Chromosome 2p gain in monoclonal B-cell lymphocytosis and in early stage chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol. 2013;88(1):24–31.
98. Brejcha M, Stoklasova M, Brychtova Y, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization and conventional cytogenetics after stimulation with

proLékaře.cz | 10.7.2026

CpG oligonucleotides and interleukin-2: a prospective analysis. Leuk Res. 2014;38(2):170–175.
99. Ouillette P, Saiya-Cork K, Seymour E, et al. Clonal evolution, genomic drivers, and effects of therapy in chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res. 2013;19(11):2893–2904.
100. Nowell PC, Moreau L, Growney P, Besa EC. Karyotypic stability in chronic B-cell leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 1988;33(2):155–160.
101. Fegan C, Robinson H, Thompson P, et al. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. Leukemia. 1995;9(12):2003–2008.
102. Koski T, Karhu R, Visakorpi T, et al. Complex chromosomal aberrations in chronic lymphocytic leukemia are associated with cellular drug and irradiation resistance. Eur J Haematol. 2000;65(1):32–39.
103. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23(18):4070–4078.
104. Loscertales J, Arranz E, Sanz MA, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2010; 51(6):1142–1143.
105. Brugat T, Nguyen-Khac F, Grelier A, et al. Telomere dysfunction-induced foci arise with the onset of telomeric deletions and complex chromosomal aberrations in resistant chronic lymphocytic leukemia cells. Blood. 2010;116(2):239–249.
106. Puiggros A, Collado R, Calasanz MJ, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions. Oncotarget. 2017;8(33):54297–54303.
107. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. Cancer. 2015;121(20):3612–3621.
108. Doubek M, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018. Transfuze Hematol Dnes. 2018;24(3):208–220.
109. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745–2760.
110. Parikh SA, Strati P, Tsang M, West CP, Shanafelt TD. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. Blood. 2016;127(14):1752–1760.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

LK: příprava první a finální verze rukopisu
TP: připomínkování a korektura rukopisu
HU: připomínkování a korektura rukopisu

Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Autoři deklarují tento možný střet zájmů:
Papajík T. – Gilead, Janssen, Abbvie – cestovní a výzkumné granty, konzultace, prezentace.

Poděkování

Podpořeno granty MZ ČR VES16-32339A, IGA_LF_2019_001 a MZ ČR_RVO (FNOL, 00098892).

Do redakce doručeno dne 4. 12. 2019.
Přijato po recenzi dne 16. 1. 2020.

Mgr. Helena Urbánková, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: Helena.Urbankova@fnol.cz

Inzerce A201001069 ▶