proLékaře.cz | 20.10.2026

Hodnocení exprese antigenu CD45 u pacientů s mnohočetným myelomem a jeho vliv na dobu do první progrese nebo relapsu

Jungová A[1], Holubová M[1], Vokurka S[1], Lysák D[1], Jindra P[1], Dvořák P[2]
[1]Hematologicko-onkologické odd., Fakultní nemocnice v Plzni,
[2]Ústav lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Plzni

Transfuze Hematol. dnes, 20, 2014, No. 2, p. 53–57

SOUHRN

Mnohočetný myelom (MM) je jedním z nejčastějších hematoonkologických onemocnění s variabilním agresivním i indolentním chronickým průběhem. Prognostická stratifikace se dále upřesňuje s vývojem nových metodik hlavně v cytogenetice a průtokové cytometrii. Antigen CD45 by mohl být jedním ze znaků, které mohou upřesnit rizikovost nemoci již při diagnóze. 71 pacientů v našem souboru bylo rozděleno podle intenzity exprese CD45 antigenu a skupina s nižší expresí měla statisticky vyšší riziko relapsu do 12 měsíců 62 % vs. 25 % (p = 0,0011). Mezi porovnávanými skupinami nebyl statisticky významný rozdíl s ohledem na věk, zastoupení pohlaví, intenzifikaci s autologní transplantací krvetvorných buněk, dosažení kompletní remise po první linii léčby a genetické nálezy. Na základě našich poznatků se domníváme, že exprese CD45 antigenu by se mohla stát jedním z prognostických faktorů či jedním z faktorů pro určení udržovací léčby u MM. Ověření je vhodné na větším souboru pacientů, ideálně v rámci multicentrické spolupráce.

KLÍČOVÁ SLOVA

mnohočetný myelom, plazmocyty, průtoková cytometrie, cytogenetika, CD45, doba do progrese (TTP)

SUMMARY

Jungová A, Holubová M, Vokurka S, Lysák D, Jindra P, Dvořák P

Evaluation of CD45 antigen expression in patients with multiple myeloma and its effect on time to progression or relapse

Multiple myeloma is one of the most common haematological diseases of variable course ranging from aggressive to indolent chronic forms. Prognostic stratification is based on cytogenetics as well as newer methodologies including flow cytometry. The CD45 antigen could be one prognostic factor which could specify disease risk of at diagnosis. 71 patients in our study sample were divided according to the intensity of CD45 expression and the group with lower CD45 expression had significantly higher risk of relapse within 12 months 62% vs. 25 % (p = 0.0011). There was no significant difference in the demographic parameters (age, sex), 1st line treatment with autologous transplantation and complete remissions after 1st line treatment or cytogenetic findings. We believe that CD45 expression could become one of the prognostic factors or one of the factors that determine the need for maintenance therapy in patients with multiple myeloma. We recommend that these results be confirmed on a larger sample or within a multi-centre study.

KEY WORDS

multiple myeloma, plasmocytes, flow cytometry, cytogenetics, CD45, time to progression (TTP)

ÚVOD

Mnohočetný myelom (MM) je poměrně časté onemocnění se zastoupením až 15% v rámci hematologických malignit a až 1% v rámci všech nádorových onemocnění. Incidence MM se pohybuje v rozmezí 1–4 osob/100 000 obyvatel ročně, ve věkové kategorii 75–79 let je však incidence této nemoci až 16 osob/100 000 obyvatel (8). Častěji postihuje muže a je čas-

proLékaře.cz | 20.10.2026

tější u Afroameričanů (1). Onemocnění je charakterizované klonální proliferací maligně transformovaných plazmatických buněk s produkcí monoklonálního imunoglobulinu – paraproteinu. Od konce minulého století se začala v detekci plazmatických buněk uplatňovat také průtoková cytometrie (*flow cytometry*; FACS). Všechny plazmatické buňky exprimují na svém povrchu znak CD38, přičemž zralé maligní plazmocyty mohou tento znak exprimovat s nižší intenzitou než fyziologické, zralé. Naopak znak CD138 je přítomen u obou populací stejně. Odlišení mezi těmito dvěma skupinami je možné pomocí znaků CD19 a CD56, kdy zdravé plazmatické buňky jsou CD19+CD56- a zralé myelomové buňky naopak CD19-CD56+. Dále u myelomových buněk bývají exprimovány znaky CD117 a CD20 (2, 3). Z posledních výzkumů se ukazuje, že ztráta exprese CD20 znaku je spojena s agresivnější nemocí (4). Pro potvrzení klonality plazmatických buněk je nutno ještě analyzovat expresi lehkých řetězců kappa a lambda – v případě reaktivního procesu se jedná o polyklonální stav, kdy jsou přítomny oba lehké řetězce. Naopak při nádorovém onemocnění jde o monoklonální proces – je přítomen pouze jeden z těchto řetězců, neboť každá imunokompetentní B buňka produkuje jen jeden typ imunoglobulinu (5).

Tab. 1 Charakteristiky mnohočetného myelomu u pacientů souboru.

Počet pacientů	71		
	Dim (n = 25)	Bright (n = 46)	
Pohlaví, muži / ženy	13/12	24/22	p = 1,0
Věk v době diagnózy – medián (min – max)	58 (38–67)	62 (40–72)	p = 0,30
Medián sledování	18 (8–44)	22 (1–107)	p = 0,08
Stadium Salmon-Durie			
IIIA	17 (68 %)	25 (55 %)	p = 0,69
IIIB	5 (20 %)	8 (17 %)	p = 1,0
ostatní	3 (12 %)	13 (28 %)	p = 0,25
Stadium ISS			
1.	3 (12 %)	12 (26 %)	p = 0,37
2.	6 (24 %)	13 (28 %)	p = 1,0
3.	14 (56 %)	20 (44 %)	p = 0,67
neznámé	2 (8 %)	1 (2 %)	p = 0,55
Genetika:			
normální karyotyp	4 (16 %)	10 (22 %)	p = 0,76
t (4;14)	4 (16 %)	3 (7 %)	p = 0,41
komplexní aberace	2 (8 %)	5 (11 %)	p = 1,0
del, monozomie 17 (resp. mutace p53)	1 (4 %)	1 (2 %)	p = 1,0
t (11;14), hyperdiploidie	3 (12 %)	6 (13 %)	p = 1,0
ostatní nebo neprovedené	11 (44 %)	21 (45 %)	p = 1,0
Chemoterapie 1. linie:			
CTD	9 (36 %)	23 (50 %)	p = 0,51
CVD,VD	13 (52 %)	19 (41 %)	p = 0,66
VMP, RD	2 (8 %)	1 (2 %)	p = 0,55
Jiné (VAD, CID, CAD)	1 (4 %)	3 (7 %)	p = 1,0
Autologní transplantace v 1. linii:	23 (92 %)	39 (85 %)	p = 0,86
Léčebná odpověď po 1. linii léčby	5 (20 %)	13 (29 %)	p = 0,78
CR	18 (72 %)	25 (55 %)	p = 0,55
VGPR+ PR	1 (4 %)	0	p = 0,36
SD, MR	1 (4 %)	7 (16 %)	p = 0,26
neznámá			

Povrchový antigen CD45 neboli Protein tyrosin fosfatáza, receptor typu C, je klíčovým regulátorem antigen-zprostředkované signalizace a aktivace lymfocytů. CD45 má kontrolní vliv na interleukin 6 a růstový faktor 1 podobný inzulinu (*insulinlike growth factor 1*) (14), což jsou faktory, které mají klíčovou úlohu pro růst, transformaci a apoptózu buněk. Za normálních okolností mladé plazmatické buňky tento znak exprimují, ale v průběhu diferenciace a vyzrávání jej ztrácí. Naopak plazmatické buňky CD45 negativní více odolávají apoptóze a tím i méně reagují na léčbu (6). Podle dostupných dat by měla být nízká exprese CD45 nepříznivým faktorem ovlivňující časnost progrese (7).

Ve snaze ověřit význam antigenu CD45 na prognostické stratifikaci u pacientů s MM jsme se rozhodli provést následnou analýzu souboru našich nemocných.

MATERIÁL A METODIKA

Retrospektivní analýza pacientů s MM s cílem porovnat dobu do první progrese/relapsu (TTP) s ohledem na expresi CD45 znaku ve skupině s nízkou expresí *„dim“* oproti skupině s vyšší expresí *„bright“* (viz obrázek 1). Analyzovaný soubor tvořilo celkem 71 pacientů s mnohočetným myelomem nově diagnostikovaným v období 5/2011 až 12/2012 na našem pracovišti. Medián věku pacientů byl 58 (38–72) let. U všech pacientů byla zahájena indukční léčba s podáním 4 cyklů chemoterapie většinou s použitím nových léků (protokoly CTD, CVD, RD, VD, VMP) (8), pouze u 4 pacientů (5 %) se jednalo o protokoly bez použití nových léčiv a celkem 62/71 (87 %) pacientů dále podstoupilo cyklus vysoko dávkované chemoterapie s melfalanem a autologní transplantací periferních krvetvorných buněk. Pouze u 12 % pacientů autologní transplantace nebyla provedena buď z důvodu věku, nebo z důvodu špatné mobilizace periferních buněk. Vyšetření kostní dřeně včetně vyšetření cytogenetického a průtokovou cytometrii pro naše sledování bylo provedeno vstupně v době diagnózy. Charakteristiky souboru jsou dále uvedeny v tabulce 1.

TTP byla definována jako doba od ukončené indukční léčby do první progrese/relapsu. TTP od ukončené léčby nikoliv od zahájení léčby jsme zvolili z důvodu lepší dostupnosti a validity dat z období ukončené léčby.

proLékaře.cz | 20.10.2026

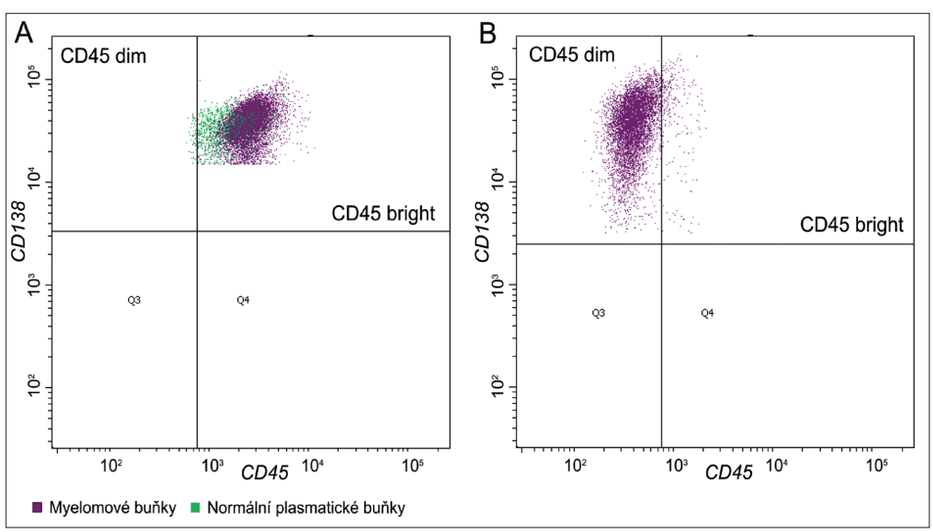
Poměrná část pacientů totiž pocházela ze spádových nemocnic a validita výsledků byla velmi rozdílná, od ukončení indukční léčby byla většina pacientů již léčena v našem centru. Diagnostika MM vycházela z kritérií IMWG (8). U pacientů bylo vstupně a dále ve velké části případů i po ukončení indukční léčby provedeno vyšetření kostní dřeně – morfologické, cytologické, FACS a cytogenetické vyšetření. Detekce přítomnosti paraproteinu byla hodnocena v lokální certifikované laboratoři s využitím metodiky elektroforézy a imunofixace.

Dosažení léčebných odpovědí bylo definováno podle standardních kritérií IMWG (8) zahrnujících ve stručnosti: Kompletní remise (CR) – nepřítomnost původního M-proteinu v séru a moči imunofixací, méně než 5 % plazmocytů v kostní dřeni, nepřítomnost extraoseálního nádoru, žádná nová osteolytická nebo narůstající ložiska. Parciální remise (PR) a velmi dobrá parciální remise (VGPR): pokles M-proteinu a regrese plazmocytomových mas měkkých tkání o nejméně 50 % (v případě VGPR pokles nejméně o 90 %) a žádná nová nebo narůstající osteolytická ložiska. Minimální odpověď (MR): pokles M-proteinu a regrese plazmocytomových mas měkkých tkání o 25–49 %, žádná nová nebo narůstající osteolytická ložiska. Relaps: nová aktivita nemoci (infiltrace dřeně, M-protein, extraoseální tumor) po předchozí CR. Progrese: nárůst aktivity o 25 % (M-protein, infiltrace dřeně, tumor) po předchozí PR nebo MR.

Po ukončení první linie léčby byly vyšetřovány hladiny M-proteinu v séru a moči elektroforézou a imunofixací v cca 3měsíčních intervalech po ukončení léčby.

Průtoková cytometrie. Na stanovení imunofenotypu plazmatických buněk byla použita kombinace značení povrchových a intracytoplazmatických znaků. Pro detekci povrchových znaků bylo 100 µl kostní dřeně inkubováno 15 min ve tmě při pokojové teplotě s monoklonálními protilátkami: CD45Horzion V500 (BD Bioscicence, USA), CD28-FITC, CD20-Pacific Blue, CD8-PerCP (vše Exbio, ČR), CD117-PE, CD138-APC, CD38-APC-AF750 (vše Immunotech, USA) a CD45-HorizonV500 (BD Bioscience, USA), CD56-Pacific Blue (Exbio), CD19-PE-Cy7, CD138-APC, CD38-APC-AF-750 (Immunotech). U první zkumavky byly po inkubaci lyzovány erytrocyty pomocí komerčního roztoku BD FACS Lysing Solution (BD Bioscenece) s následným promytím PBS (fyziologický roztok s fosfátovým pufrem) a centrifugací. Po centrifugaci byl odstraněn supernatant a peleta byla rozvolněna v 0,5ml PBS. U druhé zkumavky byly buňky s povrchovým značením nejprve fixovány, promyty PBS a poté byla provedena permeabilizace a intracytoplazmatické barvení lehkých řetězců s využitím polyklonálních protilátek. Pro fixaci povrchových znaků a následnou permeabilizaci byl použit komerční kit IntraPrep (Immunotech). Měření bylo provedeno na průtokovém cytometru BD FACSCanto II s využití software BD FACSDiva. Identifikace plazmocytů proběhla sekvenčním značením pomocí kombinace antigenů CD38, CD138, CD45 v lokalitě typické pro plazmocyty (*scatter* vlastnosti) a podle znaků CD19 a 56 jsme odlišili atypické (CD19-, 56+) a normální plazmocyty (CD19+, 56-). Pro detekci minimálního zbytkového onemocnění (*minimal residual disease*; MRD) byl limit senzitivity 0,01 % (10^{e-4}).

Genetické analýzy. Cytogenetická vyšetření a jejich výsledky byly dostupné u 63/71 (89 %) pacientů. Specificky byl sledován výskyt prognosticky nepříznivých změn (9) v podobě komplexních aberací karyotypu, delece 17p (resp. delece genu *TP53*), t(4;14)(p16;q32) a t(14;16)(q32;q23). Buňky kostní dřeně byly pro cytogenetické vyšetření kultivovány 24 hodin v médiu bez stimulace specifickými mitogeny. Pro analýzu chromozomů byla použita metoda G-pruhování. Cytogenetická



Obr. 1 Vyšetření průtokovou cytometrií, exprese CD45 u plazmocytů
Obr. 1A Populace patologických plazmatických buněk s vyšší *„bright“* expresí znaku CD45 (fialové- plasmatické buňky, zeleně lymfocyty) *„bright“* skupina. **1B** Populace plazmocytů s nižší *„dim“* expresí CD45 znaku –*„dim“* skupina.

proLékaře.cz | 20.10.2026

analýza byla prováděna dle mezinárodních doporučení pro mnohočetný myelom a výsledek byl zapsán dle ISCN 2013 nomenklatury. Metoda FISH (fluorescenční in situ hybridizace) byla prováděna s plazmocyty imunologicky značenými pro specifickou analýzu patologických buněk (cIg-FISH). Byly používány komerčně dostupné FISH sondy od firem Abbott a Kreatech dle návodů daných výrobcem.

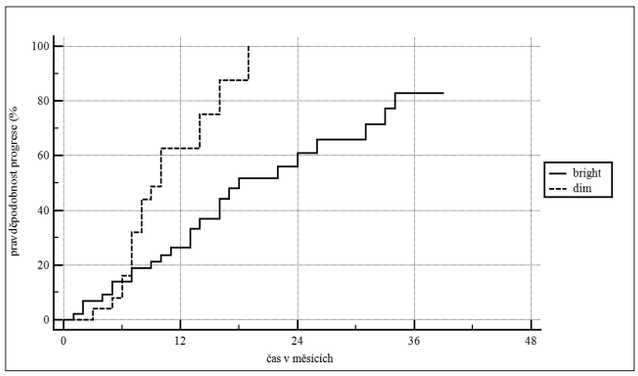
Statistické zpracování. Provedeno s využitím programu GraphPad InStat-Statistica Software a základních statistických testů – Mann-Whitney, Fisher's Exact Test a t-test. Křivky pravděpodobnosti progrese a TTP byly zpracovány metodikou podle Kaplana a Meiera a vyhodnocení významnosti statistických rozdílů bylo provedeno log-rank testem (software MedCalc). Rozdíly mezi skupinami byly testovány na hladině 95% významnosti a hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za staticky významné rozdíly.

VÝSLEDKY

Analyzovaný soubor tvořilo celkem 71 pacientů s ukončenou 1. linií léčby. Byly porovnány skupiny pacientů s nízkou *„dim"* (n = 25) a vyšší *„bright"* (n = 46) expresí CD45 antigenu. K 1/2014 žije 51/71 (72 %) pacientů, 20/71 (28 %) zemřelo, obě skupiny s mediánem doby sledování 18 (8–44) vs. 22 (1–107) měsíců (p = 0,08).

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl s ohledem na věk – medián 58 (38–67) vs. 62 (40–72) let (p = 0,30), zastoupení pohlaví – poměr muži/ženy 13/12 vs. 24/22 (p = 1,0), výskyt nepříznivých genetických aberací 7/25 (28 %) vs. 9/46 (20 %) (p = 0,57), výskyt 3. stadia dle ISS 14/25 (56 %) vs. 20/46 (44 %) (p = 0,67), dosažení kompletní remise po 1. linii léčby 5/20 (20 %) vs. 13/39 (29 %) (p = 0,78), četnost autologní transplantace 23/25 (92 %) vs. 39/46 (85 %) (p = 0,86) – viz také údaje v tabulce 1.

Při srovnatelném mediánu sledování u obou skupin byla pravděpodobnost progrese ve 12 měsících 62 % ve skupině *„dim"* vs. 25 % ve skupině *„bright"* a medián TTP byl 10 vs. 20 měsíců (p = 0,0011) – viz obrázek 2.



Obr. 2 Pravděpodobnost progrese nebo relapsu mnohočetného myelomu podle typu exprese znaku CD45. U skupiny s vyšší *„bright"* expresí je ve 12 měsících riziko progrese 25 %, u druhé *„dim"* skupiny je pak riziko progrese/relapsu již 62 % (p = 0,0011).

DISKUSE

Mnohočetný myelom je malignita s velmi variabilním, ale často agresivním průběhem. Míru jeho agresivity a léčebné výsledky lze do určité míry předpokládat s využitím prognostických stratifikací, systémů a markerů, kde mezi nejvýznamnější patří stadium dle ISS (10) a genetické aberace s významnou rizikovostí v podobě komplexních aberací, delece 17p (resp. delece genu *TP53*), t(4;14) a t(14;16) (9). Poměrně zajímavým a jednoduše detekovatelným markerem prognózy u MM by mohla být exprese antigenu CD45 na povrchu patologických plazmocytů, jak uvádějí Moreau et al. a další (7, 11, 13), který dává nízkou expresi CD45 do souvislosti s časnější progresí myelomu. Jelikož znak CD45 se podílí především na apoptóze a transformaci buněk (12), je tak pravděpodobné, že právě nízká exprese tohoto znaku způsobuje u plazmocytů vyšší odolnost vůči apoptóze, a tím i menší odolnost k léčbě. Z toho vyplývá, že pacienti s negativitou CD45 budou více ohroženi časným relapsem či progresí nemoci bez vlivu na dosažení stavu remise po indukční terapii. Pokud porovnáme citace z dostupné literatury, tak ve většině textů (7, 11, 12, 13) se autoři shodují na vlivu nízké exprese CD45 na rizikovost nemoci, ale u některých autorů (12) není statistická signifikance tak výrazná. Jelikož je stanovení pomocí průtokové cytometrie poměrně rychlé a snadné, je nutné o významu vyšetření tohoto markeru uvažovat. Je pravda, že maximální využívání FACS parametrů u jiných hematoonkologických nemocí se dnes již dostává do pozadí (např. znaky CD38 a ZAP70 u CLL, které byly dříve velmi vyzdvihovány jako jednoznačné prognostické znaky, se dnes ukazují jako ne úplně vypovídající o rizikovosti nemoci) (15). Ale na druhou stranu nutno vzít v potaz, že u mnohočetného myelomu je doba přežívání výrazně kratší než třeba u zmiňované CLL a právě proto je i snaha o co nejsnadnější stratifikaci nemoci důležitá. Za úvahu do budoucna stojí využití znalosti exprese CD45 znaku například u udržovací terapie. Při teorii znalosti rizikovosti exprese znaku CD45 by byli například pacienti s MM s nízkou expresí CD45 indikováni časně k udržovací terapii již v první linii po autologní transplantaci. Nabízí se i konsolidační terapie po autologní transplantaci u těchto rizikových pacientů. Pro jasný názor však zatím chybí relevantní data.

Cílem naší práce bylo porovnat dobu do progrese/relapsu (TTP) u našich pacientů s MM s ohledem na expresi CD45 znaku s údaji udávanými v dostupné lite-

proLékaře.cz | 20.10.2026

ratuře. Porovnali jsme početně poměrně dobře zastoupené skupiny pacientů s nízkou a vyšší expresí CD45. Mezi skupinami nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v demografických parametrech, rizikovosti cytogenetiky ani efektu 1. linie léčby. Soubor s nízkou expresí CD45 měl významně kratší TTP, což odpovídalo i datům původní práce Moreau et al. (7). Velmi zajímavé bylo, že v obou skupinách nebyl signifikantní rozdíl v zastoupení negativních cytogenetických nálezů (tzn. nepříznivé nálezy – komplexní aberace karyotypu, delece 17p (resp. delece genu *TP53*), t(4;14) a t(14;16)), které se obecně u MM považují za jeden z nejdůležitějších prognostických kritérií. V obou skupinách byly srovnatelně zastoupeny jak nepříznivé cytogenetické změny, tak normální karyotyp a také příznivé cytogenetické nálezy. Naše výsledky byly tedy podobné jako v publikaci Moreau et al. Limitací našeho sledování byl především retrospektivní charakter a unicentrická lokalizace. V případě většího zastoupení pacientů a spolupracujících center by výsledky mohly být ještě více validní. Nicméně na druhou stranu je v našem případě zajištěna uniformní metodika a nastavení analýzy průtokové cytometrie.

V závěru, na základě našich nálezů a zkušeností Moreau et al. (7), se domníváme, že exprese CD45 antigenu by se mohla stát jedním z prognostických faktorů MM. Náš soubor byl homogenní, početný a všechna vyšetření průtokovou cytometrií byla prováděna v jedné laboratoři. Ověření našich výsledků by bylo vhodné provést na větším souboru pacientů, ideálně v rámci multicentrické spolupráce, navíc výhodné pro porovnání výsledků dosažených jednotlivými centry.

Poděkování

Nadace pro transplantace kostní dřeně – grant na úhradu laboratorních reagencií.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

AJ: hlavní autor, sepsání rukopisu, zpracování dat
SV: podíl při psaní rukopisu, rozšíření diskuse, hlavní korekce
MH, DL: metodika průtokové cytometrie
PD: metodický popis cytogenetiky
PJ: komplexní korekce, podněty k diskusi

LITERATURA

1. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Tichardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet 2009; 9686: 324-339.
2. Kovářová L, Hájek R. Flowcytometrická analýza plazmatických buněk u mnohočetného myelomu. Klinická onkologie 2008; 21: 249-252.
3. Mateo G, Castellanos M, Rasillo A, et al. Genetic abnormalities and patterns of antigen expression in multiple myeloma. Clin Cancer Res 2005; 11(10): 3661-3667.
4. Ajaz B, Akhtar A, Chang CC, Solh M, Tangonan K, Khaled Y. Plasma cell CD20 expression: Primary aberrant expression or receptor up regulativ. Leuk Lymphoma 2014; 55(2): 444-446.
5. Elleder M. Buněčné klony – fyziologie a patologie. ÚDMP-1. LFUK 2009. http://www1.lf1.cuni.cz/udmp/web2/klony/klony.pdf.
6. Dews M, Nishimoto I, Baserga R. IGF-I receptor protection from apoptosis in cells lacking the IRS proteins. Recept Signal Transduct 1997; 7(4): 231-240.
7. Moreau P, Robillard N, Avet-Loiseau H, et al. Patients with CD45 negative multiple myeloma receiving high-dose therapy have a shorter survival than those with CD45 positive multiple myeloma. Haematologica 2004; 89(5): 547-551.
8. Czech Myeloma Group. Mnohočetný myelom, diagnostické testy, doporučené postupy léčby. Transfuze Hematol dnes 2009; 15: 5-80.
9. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Blood 2007; 109: 3489-3495.
10. Kim H, Hee-Jung S, Shin K, et al. New staging systems can predict prognosis of multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantion as first-line therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(8): 837-844.
11. Kumar S, Kimlinger T, Morice W. Imunophenotyping in multiple myeloma and related plasma cell disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2010; 23(3): 433-451.
12. Kumar S, Rajkumar SV, Kimlinger T, Greipp PR, Witzig TE. CD45 expression by bone marrow plasma cells in multiple myeloma: clinical and biological correlations. Leukemia 2005; 19(8): 1466-1470.
13. Pellat-Deceunynck C, Bataille R. Normal and malignant human plasma cells: proliferation, differentiation, and expansions in relation to CD45 expression. Blood Cells Mol Dis 2004; 32: 293-301.
14. Collette M, Descamps G, Pellat-Deceunynck C, Bataille R, Amiot M. Crucial role of phosphatase CD45 in determining signaling and proliferation of human myeloma cells. Eur Cytokine Netw 2007; 18(3): 120-126.
15. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, 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; 25 (7): 799-804.

Doručeno do redakce: 26. 2. 2014
Přijato po recenzi: 4. 4. 2014

MUDr. Alexandra Jungová
Hematologicko-onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: jungovaa@fnplzen.cz