proLékaře.cz | 25.11.2026

SOUHRNNÉ/EDUKAČNÍ PRÁCE

Chromozomové aberace a jejich role v transformaci chronické lymfocytární leukemie v éře léčby inhibitory BCR signalizace

Urbánková H., Krůzová L., Holzerová M., Urbanová R., Turcsányi P., Papajík T.
Hemato-onkologická klinika Lékařské Fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(1):30–34.

SOUHRN

Použití inhibitorů BCR signalizace znamenalo obrovský pokrok v léčbě pacientů s relabovanou/refrakterní (R/R) chronickou lymfocytární leukemií (CLL), zejména s prognosticky negativními cytogenetickými změnami. Navzdory tomu však stále dochází u části pacientů k transformaci do agresivnějšího lymfoproliferativního onemocnění, tzv. Richterova syndromu (RS). Účinná léčba pacientů s RS v současné době není k dispozici. Pochopení molekulární podstaty transformace je kritické pro vývoj nových léčiv a jejich kombinací.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická lymfocytární leukemie – Richterův syndrom – *CDNK2A* – *TP53* – komplexní karyotyp

SUMMARY

Urbánková H., Krůzová L., Holzerová M., Urbanová R., Turcsányi P., Papajík T.
Chromosomal aberrations and their role in the transformation of chronic lymphocytic leukaemia in the era of BCR inhibitors treatment

The use of BCR signalling inhibitors has meant substantial progress in the treatment of relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukaemia (CLL), especially with prognostically negative cytogenetic aberrations. However, there is still a subset of patients who transform to a more aggressive lymphoproliferative disease, so called Richter syndrome (RS). Effective treatment of RS patients is currently not available. Understanding the molecular nature of transformation is critical for developing new drugs and their combinations.

KEYWORDS

chronic lymphocytic leukaemia (CLL) – Richter syndrome (RS) – *CDKN2A* – *TP53* – complex karyotype

ÚVOD

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je onemocnění s vysoce variabilním klinickým průběhem. U 2–10 % pacientů dochází k tzv. Richterovu syndromu (RS), transformaci onemocnění do agresivnějšího typu lymfoproliferativního onemocnění s mediánem přežití pouze 2,6–3,5 měsíce [1, 2]. Tento problém přetrvává i v moderní éře léčby inhibitory BCR signalizace (BCRi), kdy onemocnění přechází do RS u třetiny až poloviny progredujících pacientů [3–5].

Nejčastěji se jedná o transformaci do difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) [6, 7], méně častěji (< 1 %) dochází k transformaci do klasického Hodgkinova lymfomu (HL) [8, 9]. Vzácně byly také popsány případy transformace do plazmablastického lymfomu a jiných typů lymfomů nebo transdiferenciace do histiocytárního sarkomu [10].

Většina případů RS-DLBCL je klonálně příbuzná s předcházející CLL, tzn. detekujeme u nich stejnou klonální přestavbu těžkých řetězců imunoglobulinu (*IGH*) jako u původního onemocnění a nejčastěji vykazují nemutovaný stav variabilní oblasti genu *IGH* (*IGHV*) [6, 9]. Medián přežití u této skupiny pacientů je kratší než 1 rok. Přibližně u 70 % těchto klonálně příbuzných

proLékaře.cz | 25.11.2026

RS se předpokládá lineární evoluce z původního CLL klonu akumulací dalších aberací [11, 12]. Většina aberací (60 %) získaných během transformace je delečního typu, jedná se o ztráty počtu kopií určitých oblastí genomu. V průměru připadá na jednoho pacienta přes 12 změn počtu kopií a buňky RS představují v tomto modelu konečné stadium evoluce. Zbývající případy klonálně příbuzných RS se vyvíjejí ze společné prekurzorové buňky, potom se ale jejich vývoj rozvětví a buňky RS a CLL prochází svým vlastním klonálním vývojem, dále akumulují rozdílné aberace a existují paralelně vedle sebe [12]. U pacientů s klonálně nepříbuznou transformací pozorujeme nejčastěji mutovaný stav *IGHV* a nízký výskyt delecí/mutací genu *TP53*. Prognóza těchto pacientů je podobná jako u *de novo* DLBCL [13, 14].

Pro většinu případů transformace do HL (RS-HL) je charakteristický mutovaný stav *IGHV*, pozitivita viru Epsteina-Barrové (EBV) a klonální nepříbuznost s původní CLL. Připomínají tedy spíše *de novo* EBV-pozitivní lymfomy vyvinuté u CLL pacientů, avšak o biologické podstatě momentálně není známo nic. Prognóza těchto pacientů je příznivější než u RS-DLBCL [15].

Mechanismus transformace do RS zatím zůstává neznámý. Předpokládá se, že různé typy transformace by měly být doprovázeny specifickými genetickými událostmi a měly by se lišit přítomností různých prediktivních a prognostických faktorů.

PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ FAKTORY TRANSFORMACE

Klinické rizikové faktory zahrnují pokročilé (III–IV) Rai/Binet stadium v době diagnózy, přítomnost lymfatických uzlin o velikosti 3 cm a více a hladinu sérové thymidinkinázy vyšší než 10 U/l [16]. Další markery asociované s progresí CLL, jako jsou např. zvýšená hladina β2-mikroglobulinu, kratší zdvojovací čas lymfocytů a typ infiltrace v kostní dřeni, nejsou nutně s RS spojeny. Typický je nález nemutovaného stavu *IGHV* řetězců a zkrácení telomer (< 5000 párů bází) [17]. Jako nejdůležitější prognostický faktor se dnes jeví klonální příbuznost mezi původní CLL a buňkami RS, kdy klonálně nepříbuzné onemocnění představuje lepší prognózu [14]. Klíčovou roli pro stanovení prognózy u CLL mají chromozomové aberace, mezi které patří delece oblastí 13q, 11q, 17p a 6q a trizomie chromozomu 12. Tento skórovací systém však nezahrnuje riziko transformace [18]. Proto v současné době intenzivně probíhá hledání prognostických markerů transformace na cytogenetické a molekulárně cytogenetické úrovni.

REKURENTNÍ CHROMOZOMOVÉ ABERACE

Mezi nejčastější nenáhodné cytogenetické aberace pozorované u RS-DLBCL patří delece genu *TP53*, delece genů *CDKN2A/B* a abnormality genu *MYC*. Tyto aberace obecně spočívají v inaktivaci funkce p53 a aktivaci dráhy *MYC* a hrají tedy zásadní roli v opravách poškození DNA, kontrole buněčného cyklu a proliferaci [12, 19, 20]. U RS-DLBCL často pozorujeme další cytogenetické abnormality, typická je přítomnost komplexního karyotypu (tři a více klonálních chromozomových aberací) a klonální vývoj. Předpokládá se, že kromě delece oblasti 13q14, aberace *TP53* a trizomie chromozomu 12 vzniká většina změn až v době transformace [21].

Delece krátkých ramen chromozomu 17

Delece krátkého ramene chromozomu 17 (17p) představují jednu z nejčastějších chromozomových změn vyskytujících se až u 40 % nemocných s RS, zatímco v době diagnózy CLL je nacházíme pouze u 5–7 % pacientů [12, 16, 18]. Ve většině případů zasahují oblast 17p13.1, kde je lokalizován gen *TP53*, tumor supresorový gen, který je zodpovědný za opravy poškozené DNA. Jeho aberace vede k nestabilitě genomu a hromadění dalších aberací [22]. Často jsou u těchto pacientů nalézány intrachromozomové přestavby a chromotripse chromozomu 17 [23]. Monoalelické delece bývají u více než 40 % pacientů spojeny s bodovými mutacemi druhé alely, popř. se ztrátou heterozygozity [19].

Delece krátkých ramen chromozomu 9

Další častou cytogenetickou aberací spojenou specificky s transformací je delece na krátkých ramenech chromozomu 9 (9p), která se vyskytuje u více než 30 % případů RS a u CLL pacientů se jinak běžně nevyskytuje. Mono- či bialelická delece nejčastěji postihuje oblast 9p21, kde je lokalizován gen *CDKN2A/B* (inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2A/2B). Tento gen kóduje negativní regulátor buněčného cyklu p15INK4B a protein ARF, který působí jako inhibitor MDM2, negativního regulátoru p53. Delece *CDKNA/B* proto ve svém důsledku uvolňuje represi cyklinu D3, CDK1 a CDK2 a vede k down-regulaci *TP53*. Delece 9p21 bývají až u 50 % případů RS asociovány s delecí/mutací genu *TP53* a aktivací genu *MYC*, zatímco společně s trizomií chromozomu 12 se nevyskytují téměř nikdy [21].

Trizomie chromozomu 12

Trizomie 12 je jednou z dalších velmi častých chromozomových aberací pozorovaných až u 30 % RS, zatímco u CLL v době diagnózy nalézáme trizomii 12 jen v cca 14 % případů [18]. Velmi často se vyskytuje současně s mutacemi v genu *NOTCH1* [21].

proLékaře.cz | 25.11.2026

Další rekurentní chromozomové aberace

Zbylých cca 20 % případů RS má heterogenní profil genetických změn odlišných od výše uvedených skupin. Nejčastěji se u těchto případů vyskytují delece oblastí 7q31, 8p a 14q a zmnožení 8q21, 18q a 13q [21]. Delece dlouhých ramen chromozomu 13 v oblasti 13q14.3 zahrnuje u RS ve srovnání s CLL častěji kromě *MIR15/MIR16* i více centromericky umístěný gen *RB1*. Dále byly u RS ve srovnání s CLL mnohem častěji pozorovány ztráty kopií oblastí 7q31.31–36.3, 8p, 14q23.2 až q32.3 a 15q a zmnožení oblastí 8q, 11q, 13q a 18q. Mezi geny postižené těmito aberacemi patří např. gen *POT1* (7q31.33), který je důležitý pro udržování délky telomer, gen *TRAF3* (14q32.32) – negativní regulátor nekanonické dráhy NFκB, gen *MGA* (15q15.1) – negativní regulátor *MYC*, onkogeny *MYC* (8q24.21), *ETS1* (11q24.3), *MIR17HG* (13q31.3) a *BCL2* (18q21.33). V žádném z těchto výše uvedených genů ale nebyly nalezeny bodové mutace [12].

ČETNOST KVANTITATIVNÍCH GENOMICKÝCH ABERACÍ

Počet kvantitativních genomických aberací se zvyšuje během progrese CLL až k transformaci do RS-DLBCL [19]. Podle Chigrinova et al. se nejvíce změn nachází u pacientů s *de novo* DLBCL, jedná se zejména o přestavby genů *BCL6* a *BCL2*, které se naopak nevyskytují u RS-DLBCL. Tyto odlišné molekulárně genetické profily svědčí pro rozdílnost obou entit. Pacienti s RS-DLBCL se na úrovni komplexnosti genomických změn pohybují mezi pacienty před transformací CLL a *de novo* DLBCL. Nejčastější typické aberace u RS-DLBCL jsou již zmiňované delece oblastí 17p13 a 9p21 (delece *CDKN2A/2B* se vyskytuje výhradně u RS-DLBCL a DLBCL, a je tak považována za nejtypičtější změnu doprovázející transformaci) a trizomie chromozomu 12. Kromě těchto změn pozorovali autoři také zmnožení oblastí 8q, 13q, 15q a 18q, ve kterých docházelo k amplifikacím známých onkogenů: *JAK2* (9p24.1), *MIR17HG* (13q31.3), *MYC* (8q24.1) a *BCL2* (18q21.3). Mezi oblasti s nejčastěji pozorovanými delecemi patřily například regiony 13q14.2–q14.3 (*DLEU2/MIR15A/MIR16-1*) a 14q24.2–q32.33, 6q a 9q. Některé aberace se vyskytovaly se stejnou frekvencí u pacientů ve fázi CLL i RS-DLBCL, např. delece 13q14.3 (*DLEU2/MIR15A/MIR16*), delece 17p13 (*TP53*) a 11q21–q23 (*ATM*), 8p, ale i trizomie chromozomu 12 a zmnožení 2p25.3–p12 (*REL, MYCN*). Pokud ale autoři ze skupiny CLL vybrali pacienty, u kterých se posléze vyvinul RS, vykazovali tito vyšší frekvenci určitých specifických genomických aberací ve srovnání s pacienty CLL bez transformace.

GENETICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY V ÉŘE TERAPIE BCR INHIBITORY

Léčba CLL pacientů se během posledních let velmi dramaticky změnila, nastoupily nové cílené léky, které inhibují klíčové B-buněčné signální dráhy [24]. V současnosti se u prognosticky nepříznivých R/R CLL používají k léčbě inhibitory BCR signalizace (BCRi), jako je např. ibrutinib nebo idelalisib, nebo inhibitor BCL2 proteinu venetoclax. Nicméně ani tato moderní léčba nedokáže u pacientů zabránit vzniku rezistence, progresi onemocnění a případně jeho transformaci. Molekulární podstata transformace CLL při léčbě BCRi však zatím zůstává nejasná. Objevují se první publikace týkající se této problematiky, například autoři Miller et al. [25] se domnívají, že by potenciálním prognostickým faktorem transformace CLL na léčbě ibrutinibem mohla být near-tetraploidie. Near-tetraploidie, tedy přítomnost čtyř kopií většiny chromozomů v jedné buňce (počet chromozomů 81–103), je cytogenetická abnormalita, která už byla popsána u různých typů lymfomů. U CLL se však téměř nevyskytuje. Autoři popsali near-tetraploidii u 9 z 297 pacientů s CLL, u šesti pacientů z těchto devíti se později na léčbě ibrutinibem vyvinul RS. Near-tetraploidie však byla doprovázena delecí genu TP53 a u všech případů také komplexním karyotypem. Nelze tedy s jistotou říci, zda můžeme near-tetraploidii považovat za nezávislý prognostický faktor, nebo zda hlavní roli sehrává přítomnost komplexního karyotypu. U dalších 12 pacientů, kteří v této studii transformovali do RS, nebyla near-tetraploidie popsána, ale byl zachycen komplexní karyotyp. Autoři neměli k dispozici sériové vzorky, takže nebylo možné určit, kdy se přesně near-tetraploidie objevily, zda před léčbou ibrutinibem, v průběhu léčby nebo až v době transformace. V našem centru jsme sledovali 5 pacientů s R/R CLL, kteří vyvinuli RS při léčbě ibrutinibem a kteří byli cytogeneticky vyšetřeni, avšak u žádného z nich nebyla near-tetraploidie prokázána. U jedné pacientky jsme prokázali přítomnost hypertriploidního klonu (71–76 chromozomů). Hypertriploidie nebyla zachycena před léčbou ibrutinibem, detekovali jsme ji až v době transformace. U všech pacientů však byl již v době zahájení léčby BCRi detekován komplexní karyotyp, jehož součástí byly aberace chromozomů 9, 13 a 17 [26].

Cytogenetická data o CLL pacientech transformujících na léčbě idelalisibem nebo venetoclaxem zatím nejsou k dispozici.

Mutace v genu *BTK* (Brutonova tyrozinkináza), které jsou zodpovědné za rezistenci vůči ibrutinibu [27], byly u pacientů s rezistencí zachyceny pouze v CLL klonu, v buňkách RS se nevyskytovaly. Tento fakt svědčí

proLékaře.cz | 25.11.2026

pro rozvětvený klonální vývoj z původní prekurzorové buňky. Jedinou rekurentní novou aberací, která se objevila při paralelním klonálním vývoji v buňkách RS ve srovnání s CLL, bylo zmnožení 8q [19]. Podstata transformace tak zůstává stále neznámá. Role terapie jako spouštěče RS je nejasná a stále diskutovaná. Ačkoli je výskyt RS u pacientů léčených BCRi vyšší, je za to zřejmě zodpovědná spíše vysoká předléčenost nemocných, přítomnost vysoce rizikových chromozomových aberací a agresivních subklonů.

Možné indikace k novým terapeutickým cílům u RS vycházejí z pozorovaných amplifikací genů *JAK2* a *JMJD2C* (9p24.1), *MIR17HG* (13q31.3) a *BCL2* (18q21.33), které jsou přímo zapojeny v pozitivní regulaci onkogenu *MYC*. Významnou roli genu *MYC* v patogenezi RS dále potvrzují nálezy jeho amplifikace. *MIR17HG* se také podílí na aktivaci *PI3K/AKT/mTOR* dráhy. Tyto aberace se zdají být vhodným cílem terapií *JAK2*, *MYC*, *BCL2* a *PI3K* inhibitory [19].

ZÁVĚR

Heterogenní průběh onemocnění CLL lze vysvětlit variabilitou mnoha různých faktorů, mezi jinými i cytogenetických a molekulárně cytogenetických změn, které tuto diagnózu doprovázejí. V současné době ale není známa žádná specifická chromozomová aberace ani kombinace více aberací, které by byly samy o sobě spouštěčem transformace CLL. U různých případů se liší jak nalezené změny, tak i jejich počet. Obecně se však dá říct, že pro 90 % pacientů je typický klonální vývoj a přítomnost komplexního karyotypu, který zahrnuje kombinaci aberací *TP53*, *NOTCH1*, *MYC* a *CDKN2A/B*. Zdá se tedy, že se u RS nejedná primárně o postižení specifických B-buněčných signálních drah, jako je tomu u progrese a chemorezistence CLL, ale klíčovými událostmi transformace budou spíše obecně deregulace protinádorových drah, kontroly buněčného cyklu a proliferace. Svůj podíl na patogenezi RS mohou mít také dosud neidentifikované somatické mutace nebo epigenetické změny, jako např. specifické metylace. Sériová cytogenetická a molekulárně cytogenetická data jsou zatím u pacientů s RS na BCRi poměrně vzácná a pro pochopení příčiny transformace je nutné další studium. Pro přesné určení změn probíhajících v nádorové buňce je nezbytná kombinace dostupných cytogenetických, molekulárně cytogenetických a genomických metod. Kromě klasické cytogenetiky k vyšetření chromozomových aberací a přítomnosti komplexního karyotypu je u pacientů s podezřením na RS vhodné bohatit klasický FISH CLL panel o sondy mapující oblasti 8q24 (*MYC*), 9p21 (*CDKN2A/B*) a 2p. Další nebalancované chromozomové aberace lze určit také pomocí arrayCGH a v případě prokázané transformace se jeví jako prognosticky významné určení mutačního stavu *IGHV* pro stanovení klonální příbuznosti CLL a RS.

LITERATURA

1. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. Hematol Oncol. 2009;27(1):1–10.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. 216–221 p.
3. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. JAMA Oncol. 2015;1(1):80–87.
4. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. Blood. 2015;125(13):2062–2067.
5. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2017;129(11):1469–1479.
6. Timar B, Fulop Z, Csernus B, et al. Relationship between the mutational status of VH genes and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma in Richter's syndrome. Leukemia. 2004;18(2):326–330.
7. 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.
8. Brecher M, Banks PM. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. Am J Clin Pathol. 1990;93(3):333–339.
9. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol. 2007;31(10):1605–1614.
10. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. Oncology (Williston Park). 2012;26(12):1146–1152.
11. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: pathogenesis and management. Semin Oncol. 2016;43(2):311–319.
12. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. J Exp Med. 2013;210(11):2273–2288.
13. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. Blood. 2014;123(11):1647–1657.
14. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. Blood. 2018;131(25):2761–2772.
15. Xiao W, Chen WW, Sorbara L, et al. Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis-with comparison to Hodgkin-like lesion. Hum Pathol. 2016;55:108–116.
16. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2008;142(2):202–215.

proLékaře.cz | 25.11.2026

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. Nat Commun. 2016;7:11589.
21. Khan M, Siddiqi R, Thompson PA. Approach to Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. Ann Hematol. 2018;97(1):1–15.
22. Ouillette P, Fossum S, Parkin B, et al. Aggressive chronic lymphocytic leukemia with elevated genomic complexity is associated with multiple gene defects in the response to DNA double-strand breaks. Clin Cancer Res. 2010;16(3):835–847.
23. Edelmann J, Holzmann K, Miller F, et al. High-resolution genomic profiling of chronic lymphocytic leukemia reveals new recurrent genomic alterations. Blood. 2012;120(24):4783–4794.
24. Papajík T, Urbanová R, Turcsányi P. Ohlédnutí za čtvrtstoletím léčby chronické lymfocytární leukemie. Transfuze Hematol Dnes. 2019;25(1):72–80.
25. Miller CR, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Near-tetraploidy is associated with Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. Blood Adv. 2017;1(19):1584–1588.
26. Urbánková H, Krůzová L, Holzerová M, et al. Chromozomové a genomické změny u pacientů s transformací chronické lymfocytární leukemie léčených inhibitory BCR signalizace. Sborník abstrakt XXXIII Olomoucké hematologické dny; 2019 26.–28. 5. 2019; Olomouc, Česká Republika. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci; 2019.
27. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(13):1437–1443.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

HU: příprava první a finální verze rukopisu.
LK, MH, RU, PT: připomínkování a korektura rukopisu.
TP: připomínkování a závěrečná kontrola rukopisu.

Poděkování

Podpořeno granty MZ ČR VES16-32339A, MEX-1 (87-91), IGA_LF_2019_001 a MZ ČR_RVO (FNOL, 00098892).

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
Turcsányi P.: Gilead, Janssen, Abbvie – cestovní a výzkumné granty, konzultace, prezentace

Do redakce doručeno dne 15. 11. 2019.
Přijato po recenzi dne 10. 1. 2020.

Mgr. Helena Urbánková, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: Helena.Urbankova@fnol.cz

Inzerce ▶