



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL



Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group – CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2014

Tadeusz Robak^{1,*}, Iwona Hus², Jerzy Błoński¹, Krzysztof Giannopoulos³, Krzysztof Jamroziak⁴, Jacek Roliński⁵, Piotr Smolewski⁶, Dariusz Wołowicz⁷

¹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

²Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Kierownik: prof. dr hab. med. Iwona Hus, Lublin, Polska

³Samodzielna Pracownia Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Giannopoulos, Lublin, Polska

⁴Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Polska

⁵Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. Jacek Roliński, Lublin, Polska

⁶Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Smolewski, Łódź, Polska

⁷Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczowski, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.06.2014

Zaakceptowano: 14.07.2014

Dostępne online: 25.07.2014

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- analogi puryn
- chlorambucyl
- przeciwciała monoklonalne
- rytuksymab
- nowe leki

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is predominantly a disease of the elderly, with a median age of 70 years at diagnosis. Appropriate treatment approach requires physical examination, evaluation of performance status, co-morbidities and severity of comorbid conditions, biological age, peripheral, blood count with morphologic examination. In addition, in some patients bone marrow evaluation, serum biochemistry including serum lactate dehydrogenase and β_2 -microglobulin, Coombs' test, imaging of adenomegalies, assessed either by CT scan or by the combination of chest X-ray and abdomen ultrasound should be incorporated into decision-making process with regard to intensity of treatment. In patients requiring therapy, particularly a second-line treatment, del 17p and/or p53 mutations should be also checked. Elderly and/or comorbid patients with CLL may not tolerate more aggressive approach due to high risk of unacceptable toxicity of purine nucleoside analogs, especially in combination with cyclophosphamide and rituximab. Therefore in

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska.

Tel.: +48 42 689 51 91; fax: +48 42 689 51 92.

Adres email: robaktad@csk.umed.lodz.pl (T. Robak).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.07.001>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Purine nucleoside analogs
- Chlorambucil
- Monoclonal antibodies
- Rituximab
- New agents

these patients population, chlorambucil +/- rituximab is still accepted as the first-line treatment and chlorambucil remains the backbone of treatment against which the new protocols should be tested. The results of ongoing trials investigating the role of new immunotherapies and the other novel agents will probably modify the treatment of CLL in the following years. In this article we present recommendations for diagnosis, prognosis and therapy of CLL elaborated by by PTH i T and PALG-CLL group.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, CLL; *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku, tkance limfatycznej i w innych narządach. Jest to najczęstsza białaczka w zachodnim świecie z częstotliwością nowych zachorowań w ciągu roku 3–4:100 000 osób. Choroba występuje najczęściej u osób starszych. Mediana wieku chorych podczas rozpoznania wynosi około 70 lat, 70% chorych jest w wieku powyżej 65. rż., 40% pacjentów ma ponad 75, a 15% powyżej 85 lat [1, 2]. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z nieprogressywną i bezobjawową postacią białaczki nie wymagają leczenia. Przez wiele lat leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) stanowiły podstawę leczenia PBL. W ostatnich 20 latach arsenał leków przeciwbiałaczkowych stosowanych w tej chorobie znacznie się poszerzył i obecnie obejmuje analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) oraz przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, ofatumumab, alemtuzumab) [3]. Intensyfikacja leczenia nie jest możliwa u wszystkich chorych na PBL, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i z współistniejącymi chorobami [4]. Pacjenci zakwalifikowani do większości prób klinicznych oceniających skuteczność nowych metod terapeutycznych mają o 10–15 lat mniej niż wynosi mediana wieku wszystkich chorych podczas rozpoznania, dlatego nie wszystkie metody leczenia wprowadzane na podstawie wyników badań klinicznych dają istotne korzyści w leczeniu starszych pacjentów [5]. Chorzy starsi, z współistniejącymi innymi chorobami, byli dotychczas rzadko uwzględniani w próbach klinicznych, w których mediana wieku pacjentów wynosiła zwykle 50–60 lat. Nawet do badań przeznaczonych dla chorych w starszym wieku rzadko rekrutowani byli pacjenci powyżej 75. roku życia [6]. W konsekwencji standardy postępowania dla tej grupy chorych były dotychczas gorzej udokumentowane niż u chorych młodszych, w lepszym stanie ogólnym [7–9]. Proponowane w tej pracy wytyczne dotyczące rozpoznania, rokowania i leczenia PBL zostały opracowane na podstawie dostępnych wyników badań prób klinicznych, o różnej sile dowodu, oraz własnych doświadczeń klinicznych autorów.

Kryteria diagnostyczne

Głównym kryterium rozpoznania PBL jest obecność we krwi obwodowej przynajmniej 5000/ μ l limfocytów B, o klonalnym

charakterze, potwierdzonym badaniem immunofenotypowym. Komórki białaczkowe w PBL w większości mają wygląd małych, dojrzałych limfocytów, z cienkim rąbkem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową. Wśród tej populacji można także znaleźć komórki większe, atypowe, z wciętym jądrem lub prolimfocyty, których odsetek nie może przekraczać 55% wszystkich limfocytów. Stwierdzenie większego odsetka prolimfocytów uzasadnia rozpoznanie przewlekłej białaczki B-komórkowej prolimfocytowej (B-cell PLL; *B-cell prolymphocytic leukemia*) [10].

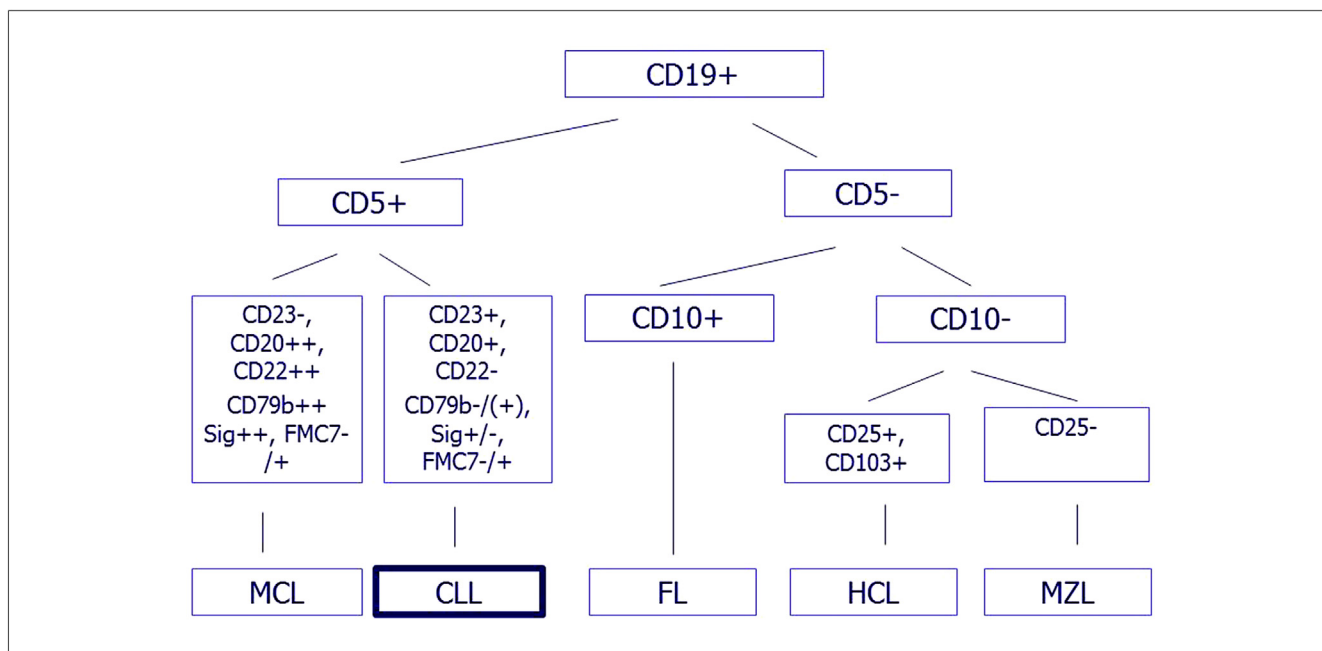
Komórki PBL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD22, CD23) oraz antygeny T-komórkowego CD5. Ekspresja antygenów CD20 i CD79a jest wyrażona słabiej niż w prawidłowych limfocytach B. Typowa jest słaba ekspresja immunoglobulin powierzchniowych IgM i IgD, z cytotoplazmatycznymi immunoglobulinami wykrywanymi jedynie w 5% przypadków. Klonalność limfocytów białaczkowych potwierdza restrykcyjna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin – κ lub λ , przy czym ich ekspresja jest różnie nasiloną. Komórki białaczkowe w B-komórkowej białaczce prolimfocytowej w około 50% przypadków nie mają ekspresji CD5, natomiast występuje ekspresja CD20 i powierzchniowych immunoglobulin [10].

Chorzy z limfadenopatią i/lub splenomegalią, z obecnością we krwi obwodowej limfocytów o charakterystyce immunofenotypowej jak w PBL, ale w liczbie nieprzekraczającej 5000/ μ l, spełniają kryteria chłoniaka z małych limfocytów (SLL; *small lymphocytic lymphoma*) [10]. Pewne rozpoznanie SLL umożliwia badanie histopatologiczne zajętej tkanki. Według Światowej Organizacji Zdrowia, PBL i SLL to odrębne kliniczne objawy tej samej choroby.

Obecność poniżej 5000/ μ l limfocytów B we krwi obwodowej, bez towarzyszącej limfadenopatii czy organomegalii, cytopenii lub objawów ogólnych pozwala na rozpoznanie monoklonalnej limfocytozy B (MBL; *monoclonal B-cell lymphocytosis*). U około 1–2% osób rocznie MBL ulega progresji do PBL [11].

Uproszczony schemat cytometrycznej diagnostyki różnicowej PBL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych przedstawiono na [rycynie 1](#).

Badanie szpiku nie jest niezbędne do rozpoznania PBL. Należy je jednak wykonać w przypadku cytopenii w celu wyjaśnienia ich przyczyny (np. wyparcie prawidłowych komórek krwiotwórczych przez komórki białaczkowe lub immunocytopenia) [7, 12, 13]. Typowo w szpiku chorych na PBL stwierdza się nacieki powyżej 30% komórek limfoidalnych, o charakterze rozlanym lub grudkowym.



Ryc. 1 – Schemat rozpoznania różnicowej przewlekłej białaczki limfocytowej (chronic lymphocytic leukemia; CLL) na podstawie immunofenotypu komórek nowotworowych

MCL – chłoniak strefy płaszcz (mantle cell lymphoma), FL – chłoniak grudkowy (follicular lymphoma), HCL – białaczka włochatokomórkowa (hairy cell leukemia), chłoniak strefy brzeżnej (marginal cell lymphoma)

Fig. 1 – Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) based tumor cells immunophenotype

Ocena chorego podczas rozpoznania

Badanie podmiotowe pozwala ocenić występowanie objawów ogólnych związanych z chorobą, takich jak gorączka (bez uchwytniej przyczyny, powyżej 38,0°C, powyżej 2 tygodni), poty nocne, utrata masy ciała (powyżej 10% masy wyjściowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy), postępujące osłabienie. Dokładne zebranie wywiadu ma także na celu ustalenie występowania ewentualnych chorób towarzyszących mogących wpływać na decyzje terapeutyczne.

Podczas rozpoznania, dla oceny zaawansowania klinicznego PBL należy przeprowadzić badanie fizykalne oraz wykonać podstawowe badanie laboratoryjne, w tym morfologię krwi obwodowej. W rutynowej praktyce klinicznej nie jest natomiast konieczne wykonywanie badań obrazowych, takich jak ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Tomografia komputerowa jest jednak wymagana w prospektywnych badaniach klinicznych. Podczas diagnostyki chorego należy ustalić stopień klinicznego zaawansowania PBL, stosując jeden z dwóch równoważnych systemów oceny zaawansowania klinicznego – według Raia lub Bineta [14–16].

Klasyfikacja wg Raia

Zmodyfikowana klasyfikacja wg Raia definiuje trzy grupy prognostyczne chorych na PBL:

- niskiego ryzyka (limfocytoza krwi obwodowej $\geq 5000/\mu\text{l}$ limfocytów i/lub $\geq 30\%$ szpiku) – wcześniej okres Rai 0
- pośredniego ryzyka (kryteria rozpoznania, limfadenopatia w każdej lokalizacji i splenomegalia i/lub hepatomegalia, nawet bez limfadenopatii – wcześniej okres Rai I lub II
- wysokiego ryzyka (kryteria rozpoznania, niedokrwistość (Hb < 11,0 g/dl) lub małopłytkowość (PLT < $100 \times 10^9/l$) – wcześniej okres Rai III lub IV [14, 15].

Klasyfikacja wg Bineta

System ten jest oparty na ocenie limfadenopatii (o wymiarze >1 cm) i/lub organomegalii oraz niedokrwistości lub małopłytkowości. W kwalifikacji bierze się pod uwagę zajęcie następujących obszarów:

1. Powiększone węzły chłonne głowy i szyi, włączając w to pierścień Waldeyera (liczone jako jeden zajęty obszar nawet przy powiększeniu więcej niż jednego węzła w tej lokalizacji).
2. Powiększone węzły chłonne pachowe (liczone jako jeden zajęty obszar nawet przy obustronnym powiększeniu).
3. Powiększone węzły chłonne pachwinowe (liczone jako jeden zajęty obszar nawet przy obustronnym powiększeniu).
4. Śledziona wyczuwalna w badaniu fizykalnym.
5. Wątroba powiększona w badaniu fizykalnym.

Klasyfikacja Bineta zakłada następujące stadia zaawansowania klinicznego:

Tabela I – Ocena zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Raia i Bineta (za [13])
Table I – Evaluation of clinical stage in patients with chronic lymphocytic leukemia according to Rai or Binet classification systems (according to [13])

Klasyfikacja	Okres kliniczny/grupa ryzyka	Kryteria
Rai	0	„niskie ryzyko”
	I	„pośrednie ryzyko”
	II	„wysokie ryzyko”
	III	„wysokie ryzyko”
Binet	A	zajęcie ≤ 2 pól węzłowych/narządów**
	B	zajęcie ≥ 3 z pól węzłowych/narządów**
	C	niedokrwistość i/lub małopłytkowość (Hb < 10 g/dL i/lub PLT $< 100 \times 10^9/L$)

* Bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej $\geq 5000/\mu l$
 ** Powiększone węzły chłonne głowy i szyi i/lub węzły pachowe i/lub węzły pachwinowe i/lub śledziona i/lub wątroba (szczegóły w tekście)

- Binet A – zajęcie do dwóch z powyższych pól; Hb ≥ 10 g/dl, PLT $\geq 100 \times 10^9/l$
- Binet B – zajęcie trzech lub więcej z powyższych pól; Hb ≥ 10 g/dl, PLT $\geq 100 \times 10^9/l$
- Binet C – Hb < 10 g/dl i/lub PLT $< 100 \times 10^9/l$ [16].

Badania przed rozpoczęciem leczenia

U chorych na PBL, u których podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia, zaleca się wykonanie następujących badań (Tab. I) [7]:

- aktualna ocena stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących
- aktualna ocena morfologii krwi
- badanie szpiku (biopsja cienkoigłowa/trepanobiopsja) – wskazane poza badaniami klinicznymi w przypadku cytopenii i w ramach badań klinicznych
- badania biochemiczne oceniające czynność narządów (próby wątrobowe, nerkowe)
- stężenie immunoglobulin w surowicy krwi
- test Coombsa
- badania obrazowe (poza badaniami klinicznymi: RTG klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej; w ramach badań klinicznych: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej)
- ocena potencjalnej ekspozycji na infekcję wirusową (antygen HBs, przeciwciała anty-HCV, anty-HIV, anty-CMV)

Wskazane jest również wykonanie innych badań przydatnych do oceny stopnia ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, w tym:

- badania molekularne/cytogenetyczne, z oceną delecji chromosomu 13 [del (13q14.1)], trisomii chromosomu 12 oraz delecji chromosomów 11 [del (11q)], 6 [del (6q)] lub 17 [del (17p)] (ocena del 11q i 17p jest wskazana u wszystkich chorych, a pozostałe w badaniach klinicznych) [17–19]
- badania stanu mutacji IgV_H, genu VH3,21 oraz ekspresji białka ZAP-70 i antygeny CD38 (wskazane poza badaniami klinicznymi i obowiązkowe w ramach badań klinicznych) [20–24]
- markery serologiczne: β_2 -mikroglobulina ($\beta_2 M$), dehydrogenaza mleczanowa (LDH) [25–28].

Można również wykonać badania obrazowe, PET/CT czy nuklearny rezonans magnetyczny. W praktyce klinicznej badania te wykonywane są jednak rzadko.

Wskazania do rozpoczęcia terapii

Pomimo ogromnego postępu w poznaniu biologii białaczki, zwiększającego możliwość prawidłowego przewidywania niekorzystnego rokowania, nadal podstawowym wskazaniem do leczenia jest stopień zaawansowania choroby oceniany według skali Raia lub Bineta. Wartość predykcyjna niektórych nowych markerów genetycznych i biologicznych dla czasu całkowitego przeżycia traci swoją siłę u osób po 75. roku życia, czyli w dominującej grupie chorych. Kryteria do rozpoczęcia leczenia w badaniach klinicznych mogą się różnić od tych przyjętych w codziennej praktyce klinicznej (Tab. I, II). Poza badaniami klinicznymi nie należy rozpoczynać leczenia u chorych z nowo rozpoznaną PBL we wczesnych stadiach (Rai 0 i Binet A), bez cech progresji choroby. Chorzy tacy powinni pozostawać w obserwacji do czasu progresji. Chorzy w pośrednim okresie zaawansowania, czyli I i II wg Raia lub B wg Bineta, wymagają ścisłego monitorowania określonych parametrów białaczki i podania leczenia w przypadku cech jej aktywności i/lub progresji. Chorzy na PBL w zaawansowanym okresie PBL (okres III i/lub IV wg Raia lub C wg Bineta) wymagają zastosowania leczenia przeciwbiałaczkowego. Jeśli cytopenia spowodowana jest tylko obecnością autoprzeciwciał, wskazane jest leczenie immunosupresyjne. W ocenie stopnia aktywności PBL należy stosować kryteria zaproponowane przez Hallka i wsp. [7]. Rozpoczęcie leczenia przeciwbiałaczkowego jest wskazane, jeśli występują następujące objawy:

1. Postępujące zajęcie szpiku kostnego objawiające się niedokrwistością i/lub trombocytopenią (w przypadku gwałtownej i skrajnie niskiej cytopenii należy rozważyć przyczynę autoimmunologiczną i zaplanować odpowiednie badania).
2. Znaczna, co najmniej 6 cm poniżej łuku żebrowego, lub postępująca, lub objawowa splenomegalia.
3. Znaczna, co najmniej 10 cm w osi długiej, lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia.
4. Szybkie zwiększenie limfocytozy – wzrost o ponad 50% w czasie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy

Tabela II – Ocena chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową przed rozpoczęciem leczenia (według [35])
Table II – Assessment of patients with chronic lymphocytic leukemia before start of treatment (according to [35])

Test diagnostyczny		Praktyka codzienna	Badania kliniczne
w celu ustalenia rozpoznania	pełna morfologia krwi obwodowej badanie immunofenotypowe krwi obwodowej	zawsze zawsze	zawsze zawsze
ocena przed leczeniem	badanie podmiotowe i fizykalne pełna morfologia krwi obwodowej badanie szpiku badania biochemiczne, stężenie immunoglobulin, bezpośredni test antyglobulinowy diagnostyka chorób zakaźnych badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej)	zawsze zawsze pożądane zawsze zawsze zawsze	zawsze zawsze pożądane zawsze zawsze zawsze
testy dodatkowe	cytogenetyka limfocytów krwi obwodowej (FISH) tomografia komputerowa (klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica mniejsza) rezonans magnetyczny, PET/CT	pożądane wskazane wskazane	zawsze pożądane wskazane

krótszy niż 6 miesięcy (jeżeli wyjściowa liczba limfocytów nie przekraczała $30 \times 10^9/l$). Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny limfocytozy lub limfadenopatii. Bez względu na liczbę limfocytów, nawet bardzo dużą, bez innych objawów, nie jest wystarczającym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Definicja ta wskazuje na konieczność badania chorego i oceny jego morfologii krwi nie rzadziej niż co 6 miesięcy.

5. Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub immunologiczna małopłytkowość odporne na kortykosteroidoterapię lub inne standardowe leczenie.
6. Objawy ogólne, jeden lub więcej, zależne od choroby podstawowej, zdefiniowane jako:
 - a. niezmierną utratę masy ciała o 10% lub więcej w czasie ostatnich 6 miesięcy;
 - b. znaczące uczucie zmęczenia (ECOG PS 2 lub więcej; niezdolność do pracy lub wykonywania zwykłych czynności);
 - c. gorączka powyżej $38,0^{\circ}C$ w czasie 3 lub więcej tygodni bez innych wykładników zakażenia;
 - d. nocne poty przez okres ponad 1 miesiąca bez innych wykładników zakażenia. Częstym problemem u chorych na PBL jest zwiększona skłonność do infekcji. Jeżeli nie współistnieją inne objawy aktywnej choroby, nie jest ona wskazaniem do leczenia przeciwbiałaczkowego.

Leki przeciwbiałaczkowe stosowane u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Leki alkilujące

Chlorambucyl jest stosowany najdłużej w terapii PBL. Lek ten pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów u 30–70% pacjentów, lecz całkowita remisja (CR) obserwowana jest jedynie u nielicznych chorych (2–10%). Chlorambucyl stosowany jest w różnych schematach (Tab. III). Optymalny sposób dawkowania ani czas stosowania leczenia chlorambucylem nie został ustalony, jednak w badaniach brytyjskich największy odsetek odpowiedzi i najdłuższy czas do progresji choroby (PFS) obserwowano, stosując chlorambucyl w dawce 10 mg/m^2 od 1. do 7. dnia 28-dniowego cyklu

[29]. U chorych, u których uzyskano odpowiedź po 6 miesiącach, leczenie przedłużano do 12 miesięcy. U chorych z powikłaniami autoimmunologicznymi chlorambucyl stosuje się w połączeniu z prednizonem. Cyklofosfamid, który cechuje się aktywnością zbliżoną do chlorambucylu, jest rzadko stosowany w monoterapii przeciwbiałaczkowej. Można go stosować u chorych z nietolerancją chlorambucylu i z współistniejącą niedokrwistością autoimmunohemolityczną, zazwyczaj doustnie w dawce 50–100 mg/dobę.

Bendamustyna

Bendamustyna jest lekiem cytostatycznym łączącym w budowie chemicznej właściwości związków alkilujących i analogów purynowych. W randomizowanym badaniu wykazano większą skuteczność bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem w leczeniu pierwszej linii w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka CR oraz PFS (Tab. IV) [30, 31]. Wyniki badań dotyczących leczenia skojarzonego bendamustyną i rytuksymabem (BR) wykazały również wysoki całkowity odsetek odpowiedzi [32]. Schemat ten jest mniej skuteczny w porównaniu ze schematem FCR w odniesieniu do CR i PFS, lecz również mniej toksyczny [33]. Dane uzyskane w badaniu CLL 10 sugerują, że schemat BR może stanowić korzystną opcję terapeutyczną dla chorych na PBL w starszym wieku, obciążonych chorobami towarzyszącymi, z uwagi na wysokie odsetki odpowiedzi przy braku różnic dotyczących PFS u chorych >65 . rż. i istotnie mniejszą, w porównaniu z immunochemioterapią fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), toksyczność leczenia. Bendamustyna, w przeciwieństwie do fludarabiny, może być stosowana w pełnej dawce u chorych z niewydolnością nerek. Modyfikacja dawki bendamustyny zalecana jest dopiero w przypadku ciężkiej niewydolności (klirens kreatyniny $<10 \text{ ml/min}$).

Analogi puryn

Analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) są grupą cytostatyków o największej aktywności terapeutycznej w PBL. Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy dotyczących zastosowania analogów puryn w leczeniu

Tabela III – Schematy stosowane w leczeniu pierwszej linii PBL
Table III – Protocols used in initial therapy of CLL

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Pozycja piśmiennictwa
chlorambucyl	0,1 mg/kg mc	p.o.	Podawanie ciągle 1 i 15		Catovsky i wsp. 2011 [29]
	0,4–0,8 mg/mc 10 mg/m ² 40 mg/m ²		1–7 1	cykle 28 dni cykle 28 dni cykle 28 dni	
fludarabina	25 mg/m ² /40 mg/m ²	i.v./p.o.	1–5	cykle 28 dni	Rai i wsp. 2000 [52]
kladrybina	0,12 mg/kg mc	i.v.	1–5		Robak i wsp. 2006 [51]
FC				cykle 28 dni	Hallek i wsp. 2010 [35]
F	25 mg/m ² /40 mg/m ²	i.v./p.os	1–3		
C	250 mg/m ²	i.v.; p.os	1–3		
CC				cykle 28 dni	Robak i wsp. 2006 [51]
C	0,12 mg/kg mc	iv	1–3		
CY	650 mg/m ²	iv	1		
CMC				cykle 28 dni	Robak i wsp. 2006 [51]
C	0,12 mg/kg mc	i.v.	1–3		
M	650 mg/m ²	i.v.	1		
CY	10 mg/m ²	i.v.	1		
FCR				cykle 28 dni	Hallek i wsp. 2010 [35]
F	25 mg/m ² /40 m ²	i.v./p.o.	1–3		
CY	250 mg/m ²	i.v., p.o	1–3		
R	375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2–6)	i.v.	1 1		
CCR				cykle 28 dni	Robak i wsp. 2013 [47]
C	0,12 mg/kg mc	p.o.			
CY	650 mg/m ²	p.o.			
R	375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2–6)	i.v.			
FCR-lite				cykle 28 dni	Foon i wsp. 2005 [42]
F	20 mg/m ²	p.o.	1–3		
CY	150 mg/m ²	p.o.	1–3		
R	375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2–6)	i.v.	1 1, 14		
Q-lite				cykle 28 dni	Smolej i wsp. 2010 [43]
F	12 mg/m ² /20 mg/m ²	i.v./p.o.	1–3		
CY	150 mg/m ²	p.o.	1–3		
R	375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2–6)	i.v.	1 1		
B	100 mg/m ²	i.v.	1–2	cykle 28 dni	Knauf i wsp. 2009 [30]
BR				cykle 28 dni	Hallek i wsp. 2010 [35]
B	90 mg/m ²	i.v.	1–2		
R	375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2–6)	i.v.	1 1		
alemtuzumab	30 mg	i.v.	3 × w tygodniu	do 12 tygodni	Hillmen i wsp. 2007 [44]
alemtuzumab	30 mg	i.v.	3 × w tygodniu	do 16 tygodni	Pettit i wsp. 2012 [54]
+ MP	1 g/m ²	i.v.	1–5	co 28 dni	

F – fludarabina, FC – fludarabina, cyklofosfamid, C – kladrybina, P – prednizon, CC – kladrybina, cyklofosfamid, CMC – kladrybina, mitoksantron, Cy – cyklofosfamidcyklofosfamid; A-alemtuzumab, B – bendamustyna, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; MP – metylprednizon

I linii PBL przedstawiono w tabeli IV. Najważniejsze działania niepożądane analogów puryn to niedokrwistość autoimmunohemolityczna oraz zwiększona zapadalność na infekcje oportunistyczne (*Pneumocystis jiroveci*, wirus cytomegalii – CMV, wirus ospy wietrznej – *Varicella zoster virus*, półpaśca – *Herpes zoster*) związana z mielo- i immunosupresyjnym działaniem leku. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest większe u chorych w starszym wieku ze względu na wolniejsze wydalanie przez nerki metabolitów fludarabiny. Częstość występowania powikłań autoimmunizacyjnych jest istotnie mniejsza, gdy analogi puryn są stosowane

w połączeniu z cyklofosfamidem lub cyklofosfamidem i rytuksymabem, w porównaniu z monoterapią [34, 35]. Fludarabiny nie należy stosować u chorych z kliresem kreatyniny <30 ml/min, a przy klirensie <70 ml/min wskazane jest zmniejszenie dawki o 50%. Kwalifikując chorego do leczenia, należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie nawracających zakażeń w związku z silnym immunosupresyjnym działaniem fludarabiny i pogorszeniem funkcji układu odporności u chorych w starszym wieku. U chorych na PBL w starszym wieku (>70. rż.) monoterapia fludarabiną w pełnej dawce jest mniej korzystną opcją terapeutyczną od

Tabela IV – Badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia pierwszej linii PBL
Table IV – Phase III clinical trials on first line treatment of CLL

Badanie	Protokół	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR (%)	CR (%)	PFS	OS	Piśmiennictwo
CLB-9011	Chl	193	62	37	4	14 miesięcy	56 miesięcy	Rai i wsp. 2000 [52]
	F	179	64	63*	20	20 miesięcy*	66 miesięcy	
LRF CLL4 Catovsky	Chlor	387	65	72	7	20 miesięcy	BD	Catovsky i wsp. 2007 [55]
	F	194	64	80	15	23 miesiące	BD	
	FC	196	65	95*	38	45 miesięcy* (vs F i Chlor)	BD	
Intergroup E 2997	F	137	61	60	5	19 miesięcy	80% (po 2 latach)	Flinn i wsp. 2007 [56]
	FC	141	61	74*	23	32 miesiące*	79% (po 2 latach)	
CLL5	F	182	59	83	7	20 miesięcy	80% (po 3 latach)	Eichorst i wsp. 2006 [49]
	FC	180	68	95*	24	48 miesięcy*	81% (po 3 latach)	
PALG CLL1	ChlP	103	62	57	12	18 miesięcy	82% (po 2 latach)	Robak i wsp. 2000 [53]
	CP	126	61	87*	47	21 miesięcy*	78% (po 2 latach)	
PALG CLL2	C	166	61	78	21	22,4 miesiąca	45,1 miesiąca	Robak i wsp. 2006, 2014 [51, 57]
	CC	162	62	83	29	23,5 miesiąca	47,7 miesiąca	
	CMC	151	59	80	36*	25,6 miesiąca* (vs C) (vs C)	45,6 miesiąca	
PALG CLL3	FC	212	59	82	46	2,27 roku	60,6% (po 4 latach, przewidywane)	Robak i wsp. 2010 [50]
	CC	211	58	88	47	2,34 roku	62,4% (po 4 latach, przewidywane)	
CAM 307	Chl	148	60	55	2	12 miesięcy	84% (po 24,6 miesiąca)	Hillmen i wsp. 2007 [44]
	A	149	59	83*	24*	15 miesięcy*	84% (po 24,6 miesiąca)	
Knauf (2009)	Chl	157	64	31	2	8 miesięcy	78,8 miesiąca	Knauf i wsp. 2009, 2012 [30, 31]
	B	162	63	68*	31*	22 miesiące*	nie osiągnięto	
Eichorst (2009)	Chl	98	70	51	0	18 miesięcy	64 miesiące	Eichorst i wsp. 2009 [36]
	F	87	71	72*	7*	19 miesięcy	46 miesiące	
CLL8	FC	409	61	80	22	33 miesiące	86 miesięcy	Hallek i wsp. 2010 [35]. Fischer i wsp. 2012 [32]
	FCR	408	61	90*	44*	52 miesiące*	nie osiągnięto*	
CLL10	FCR	274	62	97,8	47,4	85% (po 2 latach)	94,2% po 2 latach	Eichorst i wsp. 2013 [33]
	BR	273	62	98,8	31,8*	78,5% (po 2 latach)* brak różnicy u chorych > 65. rż.	95,8% po 2 latach	

Wykaz skrótów: Chl – chlorambucyl; F – fludarabina, FC – fludarabina, cyklofosfamid, C – kladrybina, P – prednizon, CC-kladrybina, cyklofosfamid, CMC – kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid; A – alemtuzumab, B – bendamustyna, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; * – różnica istotna statystycznie

chlorambucylu [36], jednak dodanie rytuksymabu do schematu leczenia wykazywało korzyść w każdej grupie wiekowej [37]. W nierandomizowanych badaniach małych grup chorych na PBL w starszym wieku uzyskano dobre wyniki za pomocą zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu (FC) [38].

Immunochemioterapia FCR/CCR

Immunochemioterapia analogami puryn (fludarabina/kladrybina) i cyklofosfamidem w połączeniu z rytuksymabem (FCR/CCR) jest obecnie za najskuteczniejszą metodą leczenia PBL i stanowi standard terapeutyczny u młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących. Podstawą wprowadzenia immunochemioterapii do leczenia PBL były wyniki badania CLL8 (Tab. IV) [35]. Z uwagi na istotnie głębszą odpowiedź uzyskaną w badaniu CLL8 u chorych, którzy otrzymali 6 w porównaniu z 3 cyklami FCR, zalecane jest podanie 6 cykli leczenia, jeśli leczenie to jest dobrze tolerowane [39]. W świetle zaleceń EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) z roku 2011 oraz zaleceń NCCN (National Cancer Center Network), FCR należy do schematów, w których ryzyko

wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi ponad 20%, co stanowi wskazanie do zastosowania profilaktyki pierwotnej w postaci czynników stymulujących granulopoezę [40, 41]. Biorąc pod uwagę znaczną toksyczność schematu FCR, niezbędne jest ściśle monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Zasady postępowania według GCLLSG (German CLL Study Group) są następujące:

- przy wystąpieniu toksyczności hematologicznej 3.–4. stopnia (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość) w pierwszym dniu kolejnego cyklu FCR należy przesunąć termin leczenia o 2 tygodnie i zmniejszyć dawkę fludarabiny i cyklofosfamidu o 25% we wszystkich następnych cyklach,
- przy wystąpieniu kolejnego epizodu cytopenii 3.–4. stopnia należy ponownie przesunąć termin leczenia o 2 tygodnie i zmniejszyć dawkę chemioterapii o 25% (do 50% dawki wyjściowej),
- przy utrzymywaniu się cytopenii, pomimo przesunięcia leczenia o 2 tygodnie i 2-krotnej redukcji dawki, leczenie należy przerwać [35].

Zastosowanie intensywnej chemioimmunoterapii nie jest możliwe u większości chorych na PBL, z uwagi na starszy

wiek, upośledzenie stanu wydolności fizycznej oraz choroby współistniejące. W celu zmniejszenia toksyczności leczenia opracowano schematy immunochemioterapii z redukcją dawek fludarabiny i cyklofosfamidu, takie jak FCR-lite i Q-lite (Tab. IV) [42, 43].

Alemtuzumab

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi CD52, działającym w sposób niezależny od białka p53, co sprawia, że lek wykazuje skuteczność u chorych z delecją 17p i mutacją p53 (Tab. IV) [44]. Z powodu silnego działania immunosupresyjnego alemtuzumabu, związanego z deplecją limfocytów B, T, komórek NK, monocytów/makrofagów i eozynofiliów, leczenie obarczone jest znacznym narażeniem na zakażenia, zwłaszcza oportunistyczne wywołane przez: CMV, *Herpes Zoster*, *Pneumocystis jiroveci* i *Aspergillus*. Szczególnie niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem jest reaktywacja zakażenia CMV. W trakcie leczenia, a także po jego zakończeniu niezbędne jest monitorowanie reaktywacji CMV i stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej oraz przeciw *Pneumocystis jiroveci*. Obecnie alemtuzumab nie jest zarejestrowany do leczenia PBL i dostępny (nieodpłatnie) poprzez program prowadzony przez producenta leku, firmę Genzyme – *Campath Distribution Program*.

Leczenie pierwszej linii

Decyzja o wyborze rodzaju terapii zależy przede wszystkim od prawidłowej oceny spodziewanego czasu przeżycia niezależnego od PBL u indywidualnego chorego. Celem leczenia osób rokujących dłuższe życie (>2 lat) jest wprowadzenie ich w głęboką remisję, bez minimalnej choroby resztkowej (MRD) po zastosowaniu w 1. linii najskuteczniejszej dostępnej terapii. Chorzy nierokujący z innych przyczyn dłuższego przeżycia (≤2 lat) powinni otrzymać leczenie mniej intensywne, a w skrajnych przypadkach jedynie paliatywne i jak najmniej toksyczne [45].

Podstawowym kryterium wpływającym na wybór schematu pierwszej linii u chorych na PBL jest przewidywana możliwość tolerancji intensywnej chemioterapii, która stwarza szansę uzyskania długiego czasu wolnego od progresji choroby i wydłużenie czasu całkowitego przeżycia. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii, są następujące:

- wiek kalendarzowy i biologiczny
- stan wydolności fizycznej (skale ECOG, Karnofsky'ego)
- choroby współistniejące
- stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny klirensu kreatyniny)
- podatność na zakażenia.

Obecnie uważa się, że wiek kalendarzowy nie powinien stanowić przeciwwskazania do intensywnej immunochemioterapii. Jednak wraz z wiekiem zmniejsza się tolerancja leczenia przeciwnowotworowego z powodu fizjologicznych zmian zachodzących w organizmie, dotyczących większości narządów wewnętrznych oraz częstszego współistnienia innych chorób. Z tego względu ocena kliniczna przy kwalifikacji

do odpowiedniej metody leczenia musi uwzględnienia stan wydolności fizycznej według skal ECOG lub Karnofsky'ego oraz występowanie chorób współistniejących. Nie opracowano dotychczas skali chorób współistniejących swoistej dla PBL i najczęściej stosowana jest skala CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) używana w badaniach grupy niemieckiej GCLLSG. Obejmuje ona ocenę 14 narządów/układów, według 5-stopniowej punktacji, w której zero punktów oznacza brak choroby/prawidłową funkcję narządu, a cztery punkty stan zagrożenia życia [46]. Wadą skali CIRS jest subiektywizm oceny stopnia ciężkości chorób towarzyszących. Jest ona jednak bardzo pomocnym narzędziem przy kwalifikacji chorych na PBL do intensywnej chemioterapii. Istotne znaczenie przy wyborze opcji terapeutycznej ma również uwzględnienie preferencji pacjenta, po szczegółowym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia. Często, w przypadku osób w starszym wieku, istotne znaczenie ma odległość od ośrodka, możliwość uzyskania wsparcia i pomocy ze strony rodziny lub opieki społecznej.

Leczenie młodszych chorych bez współistniejących innych chorób

U chorych w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób towarzyszących standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR [35, 47]. Nie odpowiada na takie leczenie jedynie około 10% chorych, niezależnie od stadium zaawansowania. Odpowiedź na leczenie chorych z del 17p jest gorsza, mediana czasu do progresji (PFS; *progression-free survival*) w tej grupie chorych wynosi zaledwie 12 miesięcy, a w całej populacji chorych na PBL 51,8 miesiąca. U części chorych kwalifikacja do immunochemioterapii nie sprawia problemu, w wielu przypadkach jest ona jednak bardzo trudna i zalecane jest wówczas wykorzystanie skali CIRS. Ponadto, przed leczeniem analogami puryn należy zawsze oznaczyć klirens kreatyniny. Wg badań grupy niemieckiej GCLLSG, intensywną immunochemioterapię można zastosować u chorych spełniających następujące kryteria

- liczba punktów w skali CIRS ≤6 i
- CrCl ≥70 ml/min [48].

Mniej intensywnym postępowaniem jest stosowanie leków według programów FC (fludarabina + cyklofosamid), CC (kladrybina + cyklofosamid), RF (rytuksymab + fludarabina) lub RC (rytuksymab + kladrybina), których skuteczność jest mniejsza, ale tolerancja lepsza niż FCR lub CCR [49–58].

Zalecenie to dotyczy również chorych z del17 lub mutacją p53. Jednak u tych chorych należy rozważyć zastosowanie w 1. linii leczenia opartego na alemtuzumabie, w tym alemtuzumab + analog puryn + cyklofosamid lub skojarzoną terapię – alemtuzumab + solumedrol, alemtuzumab + chlorambucyl lub alemtuzumab + deksametazon oraz allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji.

Wybór optymalnego schematu leczenia pierwszej linii PBL jest często trudny. Wynika to z jednej strony z dużej różnorodności grupy chorych na PBL, z drugiej zaś z istnienia wielu możliwości terapeutycznych istotnie różniących się skutecznością i toksycznością. Z tego względu podjęcie właściwej decyzji wymaga dużego doświadczenia klinicznego

i dokładnej oceny pacjenta przy użyciu odpowiednich narzędzi diagnostycznych. Ocena ta powinna uwzględnić:

- możliwość tolerancji intensywnej chemioimmunoterapii
- zaburzenia cytogenetyczne (delecja 17p, delecja 11q)
- preferencje pacjenta.

Ważnym czynnikiem, który ogranicza możliwość zastosowania intensywnej chemioimmunoterapii, jest zwiększona podatność na zakażenia w związku z silnym immunosupresyjnym działaniem analogów puryn. Obecność niekorzystnych rokowniczo zaburzeń cytogetycznych, w szczególności delecji 17p, to jedyny spośród czynników rokowniczych, który może wpływać na rodzaj postępowania terapeutycznego. Z tego względu, badania w kierunku delecji 17p (mutacji TP53) i delecji 11q powinny być wykonywane u chorych na PBL ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia pierwszej linii. Obecność delecji 17p (mutacji TP53) koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn, dlatego wybór opcji terapeutycznej jest trudny. W badaniu CLL8 nie wykazano istotnej korzyści terapeutycznej wynikającej z dołączenia rytuksymabu do schematu FC u chorych z delecją 17p [35]. Najbardziej skutecznym leczeniem indukującym u chorych z mutacją del17/mutacją TP53 jest połączenie alemtuzumabu i kortykosteroidów [55], jednak w badaniu tym nie odnoszono się w sposób perspektywiczny do FCR oraz analizowano głównie osoby starsze. Wprowadzenie schematu FCR do leczenia PBL ma natomiast istotny wpływ na poprawę rokowania chorych z delecją 11p. Wyniki badania CLL8 wykazały, że dołączenie rytuksymabu do schematu FC sprawia, iż rokowanie u chorych z delecją 11p jest podobne jak u chorych bez tej delecji [35].

Leczenie chorych starszych z współistniejącymi innymi chorobami

Nie ma jednolitego standardu leczenia dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia według schematów FCR/CCR. Chorym niekwalifikującym się do intensywnego leczenia z powodu wieku i/lub złego stanu ogólnego, u których głównym celem jest poprawienie jakości życia, należy zaproponować monoterapię chlorambucylem, rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem, analog puryn z cyklofosfamidem w zredukowanej dawce z rytuksymabem lub bez niego albo rytuksymab w połączeniu z bendamustyną, monoterapię fludarabiną, kładrybiną, bendamustyną lub rytuksymabem.

Monoterapia chlorambucylem, do niedawna „złoty standard” leczenia PBL, niezależnie od sposobu podawania ma działanie cytoredukcyjne i paliatywne. Dlatego lek ten stosuje się objawowo u ludzi starszych, z współistniejącymi innymi chorobami lub w kolejnych liniach leczenia PBL. Podobne znaczenie mają schematy COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Wybór terapii zależy od doświadczenia lekarza i ośrodka oraz możliwości refundacyjnych [29, 32, 59]. Prawdopodobnie niektóre nowe leki, a w szczególności inhibitory kinaz (ibrutinib i idelalisib), zmieniają w najbliższym czasie standardy leczenia PBL w tej grupie chorych.

Leczenie chorych z delecją 17p

U chorych z delecją 17p należy rozważyć zastosowanie alemtuzumabu w połączeniu z kortykosteroidami [55]. Alternatywę

stanowi zastosowanie schematów FCR/CCR, zwłaszcza u chorych z masywną limfadenopatią [21]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie i stosunkowo krótki czas odpowiedzi, według zaleceń EBMT (European Bone Marrow Transplantation), w wybranej grupie chorych (młodszy wiek, dobry stan ogólny, brak istotnych chorób współistniejących) należy rozważyć kwalifikację do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych już w pierwszej remisji choroby [60]. W tej grupie chorych ibrutinib i idelalisib mogą być również wkrótce najlepszą opcją terapeutyczną [61, 62].

Leczenie chorych opornych na terapię pierwszej linii i w nawrocie

Wskazania do zastosowania drugiej i kolejnych linii leczenia są takie same jak dla leczenia pierwszej linii. Podobnie jak w decyzji o rozpoczęciu leczenia 1. linii, również u chorych w nawrocie niekorzystne rokowniczo cechy biologiczne (LDH, β_2M , aberracje chromosomowe) nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia, jeżeli chory nie spełnia wyżej wymienionych kryteriów świadczących o progresji PBL. W leczeniu drugiego rzutu decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji i stanu ogólnego chorego. Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12–24 miesiące w przypadku chemioterapii i 24–36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii [63, 64]. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w 1. linii, gdyż znamienne wydłuża on czas wolny od progresji [65]. W badaniu REACH porównującym schemat FC z FCR u chorych wcześniej leczonych wykazano korzyść z dodania rytuksymabu do schematu FC w odniesieniu do przedłużenia PFS, bez istotnych różnic w całkowitym przeżyciu [65]. Badanie to przeprowadzono u chorych po jednej wcześniejszej linii leczenia i nie uwzględniono w nim chorych leczonych analogami puryn w połączeniu z lekiem alkilującym, chorych po wcześniejszej ekspozycji na rytuksymab oraz opornych na wcześniejsze leczenie fludarabiną. W badaniu fazy II przeprowadzonym u chorych wcześniej leczonych, w tym opornych na fludarabinę, również wykazano dużą skuteczność schematu FCR (74% całkowitych odpowiedzi i 30% całkowitych remisji) [66]. Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu nie ogranicza skuteczności FCR u chorych w nawrocie. Skuteczność FCR u chorych opornych na fludarabinę jest jednak mała. Tylko u 7% chorych uzyskano CR lub nPR. Podobnie jak u chorych wcześniej nieleczonych, podejmując decyzję o leczeniu FCR w kolejnych liniach, należy uwzględnić ogólny stan chorego i jego wiek. Chorzy starsi w wieku >70 lat istotnie rzadziej tolerują powyżej 3 cykli leczenia i mają częściej powikłania infekcyjne [67].

W przypadku wcześniejszego nawrotu lub odpornej postaci PBL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w 1. linii. Wybór kolejnej linii leczenia zależy od stanu ogólnego chorego, współistnienia chorób towarzyszących, rodzaju i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie oraz zaburzeń TP53 (delecja 17p i mutacja TP53). Terapia zawierająca rytuksymab powinna być rozważona u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku. U chorych z delecją 17p lub mutacją p53, pierwotnie opornych lub z nawrotem

<24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę należy rozważyć zastosowanie schematu opartego na alemtuzumabie lub leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych. U ludzi młodszych z delecją 17p należy rozważyć allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych.

U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab. W badaniu fazy III u chorych z oporną lub nawrotową postacią PBL dodanie alemtuzumabu do fludarabiny spowodowało wydłużenie PFS z 16,5 miesiąca do 23,7 miesiąca w porównaniu z grupą otrzymującą fludarabinę w monoterapii [68]. Skuteczność alemtuzumabu w grupie chorych opornych lub w nawrocie nie została jednak potwierdzona w retrospektywnej analizie chorych z badania CLL8 (FC vs FCR w pierwszej linii), w której obserwowano gorszą odpowiedź u chorych leczonych według schematów opartych na alemtuzumabie, w porównaniu z protokołami zawierającymi rytuksymab połączony z FC lub bendamustyną [69].

Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie niezawierające tego leku [70]. Spośród różnych dostępnych opcji terapeutycznych lek ten był najbardziej skuteczny u chorych leczonych wcześniej według schematu FCR [71]. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych jest ofatumumab. W badaniu rejestracyjnym fazy II wykazano jego skuteczność u źle rokujących chorych opornych na fludarabinę i alemtuzumab, uzyskując medianę PFS = 5,7 miesiąca [72]. Podobną skuteczność ofatumumabu w monoterapii obserwowano w grupie osób starszych > 70. roku życia oraz mających niekorzystne rokowanie, w tym u chorych z del 17p.

U młodszych chorych opornych na analogi puryn lub z wczesnym nawrotem (<12 miesięcy) i u chorych z delecją 17p należy rozważyć, zgodnie z zaleceniami EBMT, allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych ze względu na niekorzystne rokowanie oraz brak innych skutecznych opcji terapeutycznych [73]. W badaniu fazy II grupy niemieckiej określono 4-letnie przeżycia chorych wynoszące 65%, bez różnic w grupach chorych o negatywnym rokowaniu cytogenetycznym lub opornych na wcześniejsze leczenie [74]. Podobne wyniki uzyskały inne grupy zajmujące się przeszczepianiem wskazujące na plateau krzywych przeżycia na poziomie 40–50%. Grupa amerykańska stosująca protokoły kondycjonowania o zredukowanej intensywności uzyskała 3-letnie przeżycie u 59% chorych [75]. Podsumowując dostępne opcje terapeutyczne, w leczeniu kolejnych linii można stosować FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), bendamustynę w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zageszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (metylprednisolon, deksametazon). Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących protokołów terapeutycznych chorzy z oporną PBL powinni być kwalifikowani do badań klinicznych nowych leków. U chorych szczególnie źle rokujących należy rozważyć allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych. W najbliższym czasie oczekiwane jest wprowadzenie nowych leków z grupy inhibitorów kinaz, ibrutinibu i idelalisibu. Lek

te wykazują znaczną skuteczność u wcześniej leczonych chorych, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z rytuksymabem i/lub bendamustyną [76–78].

Postępowanie w zespole Richtera

Zespół Richtera (ZR), określane również mianem transformacji Richtera, należy do najpoważniejszych powikłań PBL. Zespół Richtera jest definiowany jako wystąpienie wtórnego agresywnego chłoniaka z limfocytów B u pacjenta z wcześniej rozpoznaną PBL [79]. W rzadkich przypadkach oba nowotwory mogą być także rozpoznane równocześnie.

Najczęstszym typem histologicznym ZR jest rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*). Transformacja PBL do DLBCL, określana niekiedy jako typ „klasyczny” ZR, stanowi około 80–95% wszystkich przypadków ZR [80]. Drugim, znacznie rzadziej występującym, typem ZR jest transformacja do klasycznego chłoniaka Hodgkina nazywana często wariantem hodgkinowskim ZR (HLvZR; *Hodgkin lymphoma variant of Richter syndrome*) [81]. Wariant hodgkinowski ZR obejmuje około 5–15% wszystkich przypadków ZR. Sporadycznie opisywano również inne rodzaje agresywnych chłoniaków B-komórkowych u chorych na PBL, które można teoretycznie zaliczyć do kategorii ZR, jednak dostępne dane na ten temat są bardzo ograniczone.

Wbrew powszechnemu przekonaniu, ZR nie jest powikłaniem bardzo rzadkim i późnym. Na podstawie wielu badań obserwacyjnych, w tym kilku badań prospektywnych, ustalono, że ZR występuje nawet u 10% chorych na PBL. Mediana czasu do wystąpienia ZR wynosi około 2–4 lat od momentu rozpoznania PBL [81, 82]. Należy podkreślić, że liczba rozpoznawanych ZR w danym ośrodku zależy głównie od częstości wykonywania biopsji chirurgicznej węzłów chłonnych w przypadku gwałtownej progresji PBL z limfadenopatią. Biopsję należy wykonywać przede wszystkim u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZR. Ustalone dotychczas czynniki predykcyjne wystąpienia ZR przedstawiono w tabeli V.

Tabela V – Czynniki predykcyjne wystąpienia zespołu Richtera w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej
Table V – Predictive factors for Richter syndrome development in chronic lymphocytic leukemia

Czynniki zależne od pacjenta
polimorfizm genu CD38
polimorfizm genu LPR-4
polimorfizm genu BCL-2
wiek (kontrowersyjne)
Czynniki środowiskowe
reaktywacja EBV (kontrowersyjne)
leczenie analogami puryn (kontrowersyjne)
Czynniki zależne od biologii białaczki
kariotyp (brak del13q14)
niezmutowane geny IGVH
stereotypowe BCR
krótkie telomery
wysoka ekspresja CD38
Czynniki kliniczne
limfadenopatia >3 cm
stadium zaawansowania Rai III/IV

Patogeneza ZR nie została ostatecznie wyjaśniona. W ostatnich latach dokonał się jednak istotny postęp wiedzy na temat molekularnego podłoża transformacji PBL. W analizach molekularnych serii pacjentów z ZR stwierdzono, między innymi, dużą częstość defektów genów pośrednio lub bezpośrednio regulujących przebieg cyklu komórkowego, w tym TP53, NOTCH1 i CDKN2A/B [83, 84]. Jednak przede wszystkim należy rozróżnić dwa podstawowe typy transformacji, w tym wystąpienie ZR w mechanizmie ewolucji pierwotnego klonu PBL oraz transformację niezależnego klonu limfocytarnego. Pierwsza sytuacja jest znacznie częstsza (80–90% transformacji do DLBCL i około 40–60% do HLvZR) i cechuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem. Natomiast ZR powstały z niezależnego klonu limfocytarnego występuje rzadziej, ale rokuje podobnie do pierwotnych DLBCL i HL. W jednym z badań mediana czasu przeżycia chorych z ZR klonalnie związanym z PBL wynosiła tylko 14 miesięcy w porównaniu z 62 miesiącami u pozostałej grupie pacjentów [84]. Z tych powodów ocena klonalności PBL i ZR niesie ważną informację prognostyczną i jest zalecana u wszystkich chorych z ZR. Klinicznie ZR charakteryzuje zazwyczaj pogorszenie stanu ogólnego, często z pojawieniem się objawów systemowych (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), oraz szybko postępujące miejscowe lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub rzadziej zmiany pozawęzłowe [80]. Rozpoznanie ZR jest wyłącznie histologiczne. Do potwierdzenia ZR oraz różnicowania z klasyczną progresją PBL konieczna jest biopsja chirurgiczna węzła chłonnego. W wybranych przypadkach i przy współpracy doświadczonego diagnosty rozpoznanie może być również ustalone na podstawie badania cytologicznego poszerzonego o immunofenotypowanie cytometryczne. Diagnostyka histopatologiczna ma kluczowe znaczenie przy różnicowaniu ZR z podobnie przebiegającymi stanami, tj. szczególnie progresją PBL i transformacją prolimfocytową. Ponadto, ZR dość często współistnieje z progresją PBL, co może spowodować fałszywie ujemne wyniki badania histopatologicznego. Z tego powodu zaleca się pobranie węzła o największej średnicy bądź najszybciej powiększającego się. Istotną pomoc może stanowić wykonanie badania PET/CT [85]. W tym przypadku należy pobrać węzeł najbardziej aktywny metabolicznie. Po rozpoznaniu ZR należy przeprowadzić standardowe badania oceniające stopień zaawansowania, podobnie jak w pierwotnych DLBCL i HL. Ocena zaawansowania jest jednak utrudniona ze względu na brak możliwości odróżnienia w badaniach obrazowych zmian węzłowych i narządowych wynikających z ZR i PBL.

Zespół Richtera charakteryzuje się najczęściej agresywnym przebiegiem, opornością na leczenie i krótkim czasem przeżycia chorych [80]. Z uwagi na małą częstość tego rozpoznania i brak badań randomizowanych dotychczas nie opracowano standardu leczenia ZR. Uważa się, że leczenie powinno być oparte na intensywnej chemioterapii, jednak często musi ona być dostosowana do złego stanu sprawności i zaawansowanego wieku typowych pacjentów z ZR. W pierwszej linii leczenia u chorych z DLBCL stosuje się obecnie przede wszystkim schemat R-CHOP, jednak skuteczność takiego postępowania nie jest zadowalająca. Zastosowanie silniejszych schematów chemioterapii pozwala na zwiększenie odsetka i głębokości odpowiedzi, jednak wiąże

Tabela VI – Indeks rokowniczy zespołu Richtera (zaadaptowane z: [90])

Table VI – Richter syndrome risk score (adapted from: [90])

Parametry z niezależnym negatywnym wpływem na czas przeżycia	
Stan sprawności ECOG >1	
LDH >1,5 górnej granicy normy	
PLT <100 × 10 ⁹ /L	
Wymiar największej zmiany węzłowej lub pozawęzłowej >5 cm	
Liczba poprzedzających linii terapii >1	
Indeks rokowniczy	
Liczba punktów	Przewidywany czas przeżycia
0–1	13 miesiące
2	11 miesięcy
3	4 miesiące
4–5	1 miesiąc

się z istotnie większą toksycznością i zasadniczo nie poprawia rokowania. W małych badaniach II fazy intensywne schematy OFAR-1, OFAR-2 i R-hyper-CVXD/RMA pozwalały na uzyskanie CR u 39–51% chorych, jednak mediana czasu przeżycia wynosiła jedynie 6–10 miesięcy [86]. U pacjentów z HLvZR najczęściej podaje się chemioterapię według schematu ABVD, jednak jest on znacznie mniej skuteczny niż u chorych z pierwotnym HL [81]. Ponadto, u chorych w dobrym stanie klinicznym, którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź na chemioterapię, bardzo istotnym elementem leczenia wydaje się konsolidacja odpowiedzi za pomocą transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT). U młodszych chorych preferowana jest allogeniczna SCT, jednak dobre wyniki można uzyskać również za pomocą autoSCT [87]. Leczenie nawrotów ZR nie jest ustandaryzowane i opiera się na różnych kombinacjach chemioterapii stosowanych w chłoniakach agresywnych. Wyniki terapii nawrotowego lub opornego ZR nie są satysfakcjonujące.

Rokowanie u chorych z ZR jest niepomyślne. W większości opublikowanych raportów mediana czasu przeżycia pacjentów z DLBCL-ZR zawierała się w przedziale 6–18 miesięcy od transformacji [80]. Rokowanie w HLvZR jest prawdopodobnie nieznacznie lepsze, jednak dostępne dane na ten temat nie są jednoznaczne [88]. W celu oceny rokowania ZR opracowano prosty system prognostyczny oparty na parametrach klinicznych i laboratoryjnych (Tab. VI) [89].

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) często przebiega ze znacznym upośledzeniem funkcji układu odpornościowego. W obrazie klinicznym u 50% chorych dominują nawracające zakażenia, często o ciężkim przebiegu [90, 91]. Infekcje są związane z zaburzeniami odporności, częstym współistnieniem innych chorób (np. cukrzyca, niewydolność krążenia) i immunosupresją wywołaną leczeniem przeciwnowotworowym.

Wśród czynników patogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój zakażeń u chorych na PBL dominują bakterie (67%), w mniejszym stopniu wirusy (25%) i najrzadziej grzyby (7%) [92–94].

Profilaktyka zakażeń

Pomimo istotnego wpływu zakażeń na przebieg kliniczny choroby, nie opracowano dotąd standardowych zaleceń profilaktyki przeciwinfekcyjnej u chorych na PBL. Z dostępnej literatury dotyczącej tego tematu najlepiej opracowane są zalecenia Brytyjskiego Komitetu do Spraw Standaryzacji w Hematologii (BCSH; *The British Committee for Standards in Haematology*), które zostały wykorzystane do opracowania niniejszych standardów [91]. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwbakteryjnych, przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych u chorych otrzymujących terapię pierwszej linii (np. FC/CC lub FCR/CCR) pozostaje kwestią sporną, natomiast należy je stosować u pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia skojarzonego (immunochemioterapii), przede wszystkim u chorych leczonych alemtuzumabem. Profilaktyka zakażeń nie jest wymagana u pacjentów leczonych lekami alkilującymi lub bendamustyną.

Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* zalecana jest u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne i obejmuje podawanie kotrymoksazolu w dawce 960 mg co drugi dzień, w trakcie i minimum przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Podobnie zalecana jest profilaktyka przeciwko wirusom: *Herpes simplex* i *Herpes zoster* u pacjentów wymagających intensywnego leczenia przeciwbiałaczkowego, zwłaszcza fludarabiną i alemtuzumabem, oraz u chorych, którzy są seropozytywni względem ww. wirusów, mają mały odsetek/liczbę ($<0,2 \times 10^9/l$) limfocytów T CD4+ lub podają w wywiadzie nawracające zakażenia wirusem opryszczki. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, głównie acyklowiru, powinno wynosić 2-6 miesięcy od zakończeniu chemioterapii (do czasu wzrostu liczby komórek T CD4+ powyżej $0,2 \times 10^9/l$). Proponowane dawki acyklowiru wahają się od 400 mg do 1600 mg/dobę. Walacyklowir może być wskazany u chorych na PBL w profilaktyce reaktywacji CMV.

Profilaktyka przeciwgrzybicza (flukonazol, a w przypadku podejrzenia infekcji *Aspergillus* itraconazol, vorikonazol, posakonazol lub kaspofungina) jest zalecana u chorych z dużym ryzykiem zakażenia, z małą liczbą limfocytów T CD4+, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab.

Profilaktyczne i terapeutyczne stosowanie immunoglobulin

Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin u chorych na PBL może zmniejszyć częstość zakażeń bakteryjnych, lecz nie ma wpływu na częstość zakażeń wirusowych i grzybiczych ani na czas przeżycia chorych [95, 96]. Nawracające lub ciężkie zakażenia bakteriami otoczkowymi pomimo profilaktycznej antybiotykoterapii doustnej u pacjentów ze stężeniem IgG w surowicy <5 g/l są wskazaniem do dożylniej lub podskórnej substytucji immunoglobulin (procedura refundowana przez NFZ). Preparaty immunoglobuliny ludzkiej mogą być podawane dożylnie, co 3-4 tygodni, w dawce początkowej 0,4 g/kg m. c. lub też raz w tygodniu metodą infuzji podskórnej. Preparaty do infuzji podskórnej są lepiej tolerowane i bardzo rzadko wywołują objawy niepożądane, takie jak gorączka, dreszcze, objawy anafilaksji występujące przy preparatach dożylnych. Docełowo postępowanie takie powinno doprowadzić do osiągnię-

cia stężenia IgG 6-8 g/l po 4 miesiącach leczenia [97]. Dawka immunoglobuliny powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i osiągniętego stężenia przeciwciał. Utrzymywanie wyższych stężeń minimalnych może być korzystne u chorych ze współistniejącymi schorzeniami oskrzeli i płuc [98, 99]. Jeżeli zostanie podjęta decyzja, by przerwać terapię substytucyjną przy użyciu immunoglobuliny ludzkiej, powinno to nastąpić w miesiącach letnich, a stężenie IgG powinno być sprawdzone przed nadejściem zimy. Leczenie należy przerwać, jeśli nie obserwuje się zmniejszenia częstości lub nasilenia infekcji bakteryjnych po 1 roku [100].

Szczepienia ochronne

W dostępnej literaturze brak jest randomizowanych badań oceniających, czy szczepienia zmniejszają częstość zakażeń w PBL. Wykazano, że jednym z ważnych czynników wpływających na częstość i ciężki przebieg zakażeń u niektórych chorych na PBL jest, oprócz obniżonego stężenia IgG, jednocześnie niski poziom swoistych przeciwciał przeciw polisacharydom zawartym w otoczce pneumokoków [101]. Wskazuje to na możliwość korzystnego wpływu szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* w tej grupie pacjentów. Ocena odpowiedzi poszczepiennej u chorych na PBL pozwoliła stwierdzić, że wykazują oni słabszą reakcję na immunizację przeciwko pneumokokom i wirusowi grypy niż osoby zdrowe [102-104]. Liczne badania wykazały, że szczepienia ochronne u chorych na PBL są bezpieczne i część z nich odpowiada prawidłowo, zwłaszcza na szczepionki skoniugowane przeciw *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B, podane tuż po ustaleniu rozpoznania choroby [104, 105]. Sezonowe szczepienia przeciwko grypie (np. H1N1) u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą immunizację, powinny być podawane w schemacie dwudawkowym z minimalnym miesięcznym odstępem pomiędzy szczepieniami [106].

Harmonogram szczepień powinien być dostosowany do planowanego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwciałem anti-CD20, które doprowadza do deplekcji limfocytów B i może być przyczyną hypogammaglobulinemii. Wykazano, że u chorych na PBL nie osiąga się ochronnych poziomów przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie, gdy szczepienie wykonano wcześniej niż 2 tygodnie przed chemioimmunoterapią, w trakcie jej trwania lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem [104, 107]. Jeśli pacjent otrzymał nieskoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom wiele lat temu, a poziomy swoistych przeciwciał przeciwko *Streptococcus pneumoniae* są niskie, zaleca się ponownie podać szczepienie, najlepiej przed włączeniem leczenia substytucyjnego przy użyciu immunoglobuliny ludzkiej.

Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych

Szczepienie przeciw *Streptococcus pneumoniae* i przeciw *Haemophilus influenzae* typu B zaleca się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania. Pacjenci, u których mimo początkowej odpowiedzi na szczepienie nastąpiło obniżenie stężenia swoistych przeciwciał, prowadzące do rozwoju infekcji, powinni zostać doszczepieni. Zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie sezonowej i przeciwko nowym szczepom tego wirusa.

U chorych na PBL należy unikać szczepień żywymi szczepionkami przeciwko gruźlicy (BCG) oraz odrze, różyczce, śwince, ospie wietrznej/półpałcowi, poliomyelitis (szczepionka wg Sabina i Koprowskiego), żółtej febrze. Szczepień nie należy podawać w czasie krótszym niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem chemioimmunoterapii, w czasie jej trwania i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Szczepień ochronnych nie podaje się także w czasie poważnych infekcji i ostrych chorób przebiegających z gorączką. Łagodne infekcje (przeziębienie) nie powinny być powodem odroczenia szczepień. W tabeli VII przedstawiono zalecane szczepienia u chorych na PBL i metody ich podawania.

Leczenie zakażeń

Leczenie zakażeń u chorych na PBL zależy nie tylko od rodzaju czynnika etiopatogenetycznego, ale również od stanu ogólnego chorego i czynników ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych zagrażających życiu pacjenta, takich jak np. hypogammaglobulinemia (łącznie z niedoborem podklas IgG)

i neutropenia [93]. Pacjenci, u których nie ma zagrożenia posocznicy z bezwzględną liczbą neutrofilów powyżej $0,5 \times 10^9/l$, mogą być leczeni antybiotykami o węższym zakresie działania skierowanymi wobec najbardziej prawdopodobnego patogenu stwierdzonego wcześniej w posiewach z materiału biologicznego [94].

Podjęcie rozwoju posocznicy i bezwzględną liczbę neutrofilów poniżej $0,5 \times 10^9/l$ należy traktować jako stan zagrożenia życia i jak najszybciej wdrożyć leczenie dożylnymi antybiotykami o szerokim spektrum działania. Zakażenia *Herpes simplex* i *Herpes zoster* często występują u chorych w zaawansowanym stadium PBL i utrudniają stosowanie terapii przeciwbiałaczkowej. Przebieg zakażenia jest najczęściej łagodny i wystarczająco doustne leki przeciw-wirusowe. W przypadku stwierdzenia antygenemii CMV u chorych leczonych alemtuzumabem należy wdrożyć leczenie przeciwwirusowe gancyklowirem w dawce 5 mg/kg m.c. i.v. 2 razy dziennie przez co najmniej 2 tygodnie lub walgancyklowirem 900 mg dwa razy dziennie. U chorych opornych na to leczenie wskazane jest zastosowanie foskarnetu lub cydofowiru.

Tabela VII – Szczepienia ochronne zalecane u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
Table VII – Vaccinations in patients with chronic lymphocytic leukemia

Rodzaj szczepionki	Sposób podawania
Skoniugowana szczepionka 13-walentna przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PCV13) – jedyny zarejestrowany dostępny w Polsce preparat dla osób dorosłych to Prevenar 13	Szczepienie należy wykonać zaraz po ustaleniu rozpoznania PBL; szczepionkę PCV13 (Prevenar 13) podajemy jednorazowo domięśniowo (i.m.) w mięsień naramienny; obecnie brak danych co do konieczności powtarzania szczepienia PCV 13
Szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (HiB)	Szczepionkę przeciwko HiB podajemy jednorazowo domięśniowo (i.m.) lub podskórnie (s.c.) w mięsień naramienny; obecnie brak danych co do konieczności powtarzania szczepienia
Polisacharydowa szczepionka przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PPSV23) – w Polsce dostępne są preparaty Pneumo 23, Pneumovax 23	Nie wcześniej niż dwa miesiące po PCV13 należy podać PPSV23 domięśniowo (i.m.) lub podskórnie (s.c.) w mięsień naramienny; szczepionkę podajemy powtórnie po upływie 3–5 lat, można rozważyć wcześniejsze podanie w zależności od odpowiedzi poszczepiennej (nie jest to zgodne z ChPL); wskazane monitorowanie stężenia przeciwciał
Szczepienia przeciw grypie. Wieloważne inaktywowane szczepionki przeciwko szczepom zalecanym w danym roku przez WHO do produkcji szczepionek. W Polsce dostępne są między innymi preparaty*: Influvac – inaktywowana szczepionka typu „sub-unit” – zawierająca antygeny powierzchniowe wirusa grypy; Vaxigrip – szczepionka inaktywowana, typu „split” – antygen: rozszczepiony wirion wirusa grypy; IDflu – szczepionka inaktywowana, typu „split” – antygen: rozszczepiony wirion wirusa grypy	Domięśniowo (i.m.) lub podskórnie (s.c.) w mięsień naramienny, szczepienie należy powtarzać corocznie przed sezonem grypowym (najlepiej we wrześniu każdego roku), w przypadku chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności (zwłaszcza znacznej hypogammaglobulinemii <5 g/l) i słabej odpowiedzi na szczepienie (brak podwojenia miana swoistych przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy można rozważyć powtórne szczepienie po upływie 1 miesiąca) [16]
Szczepionka przeciwko WZW B	Szczepienia podstawowe według cyklu: 0; 1; 6 miesięcy u chorych wcześniej nie szczepionych najlepiej zaraz po rozpoznaniu; u pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego, zaleca się utrzymanie poziomu przeciwciał ≥ 100 j.m./l; kontrola przeciwciał odbywa się co 6 miesięcy, gdy stężenie spada poniżej <100 j.m./l należy podać podwójną dawkę szczepionki. U chorych z głębokim niedoborem odporności (hipogammaglobulinemia IgG) przebiegająca z koniecznością suplementacji IVIG/SCIG, gdy po szczepieniach podstawowych stężenie przeciwciał HBs jest <10 j.m./l, zaleca się podanie kolejnych 1–3 dawek szczepionki; gdy stężenie przeciwciał jest nadal <10 j.m./l, nie wykonuje się dalszych szczepień

* Zdaniem autora, u chorych na choroby krwi lepiej stosować szczepionki podjednostkowe typu „sub-unit” zawierające podjednostki powierzchniowe (hemaglutyninę i neuraminidazę wirusów grypy). Po szczepionkach typu „split” zawierających rozszczepiony wirion częścię obserwowalem objawy uboczne u chorych z wtórnymi objawami odporności.

Diagnostyka i leczenie powikłań autoimmunizacyjnych

Powikłania autoimmunizacyjne w PBL są wynikiem zaburzeń układu odpornościowego, które prowadzą do wytwarzania przeciwciał o swoistości przeciwko własnym antygenom, najczęściej zlokalizowanych na komórkach krwi lub ich prekursorach. Zaburzenia te prowadzą do cytopenii autoimmunologicznych, przede wszystkim do niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA; *autoimmune haemolytic anemia*) i małopłytkowości autoimmunologicznej (IT; *immunological thrombocytopenia*). Aby uzyskać szybszą odpowiedź na leczenie, można stosować metyloprednizolon w jednorazowej dawce 1,0 g lub immunoglobuliny dożyłne w dawce 0,4 g/kg/dziennie przez 4–5 dni. Współistnienie AIHA oraz IT nosi nazwę zespołu Evansa.

AIHA jest najczęstszą cytopenią autoimmunologiczną w PBL. Częstość jej występowania oceniana jest na 5–10%. Jej przyczyną są autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG, wykrywane bezpośrednim testem antyglobulinowym (DAT; *direct antiglobulin test*) [108, 109]. Dodatni DAT jest też najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju AIHA, choć nie przesądza o jej wystąpieniu. Podobnie ujemny wynik DAT nie wyklucza wystąpienia AIHA w przyszłości (wartość predykcyjna dodatnia ok. 30%, wartość predykcyjna ujemna ok. 90% [34]. Leczenie analogami puryn może zwiększać ryzyko wystąpienia AIHA [110–113]. Zaobserwowano jednak, że dodanie leku alkilującego do fludarabiny zmniejsza to ryzyko [34]. Obserwowano również przypadki ustąpienia hemolizy i/lub negatywizacji DAT podczas leczenia według schematów zawierających analogi puryn [34, 114]. Rozpoznanie AIHA opiera się na wystąpieniu laboratoryjnych cech hemolizy (podwyższone stężenie bilirubiny wolnej oraz zwiększona aktywność LDH, zmniejszenie stężenia haptoglobiny i zwiększenie liczby retikulocytów, które może nie wystąpić w przypadku supresji układu czerwonekrwinkowego w szpiku. Dodatni DAT wykrywający immunoglobuliny klasy IgG i/lub składową C3 dopełniacza stwierdza się u ponad 90% pacjentów [115]. Podstawą leczenia AIHA są kortykosteroidy nadnerczowe, najczęściej prednizon lub prednizolon w dawce 1 mg/kg, zwiększonej do 1,5 mg/kg w przypadku braku odpowiedzi. Leczenie prednizonem jest skuteczne u większości pacjentów, zaleca się wówczas utrzymanie dawki leczniczej kortykoidu przez okres 2–6 tygodni, a następnie stopniowe odstawienie leku w ciągu 3 miesięcy. Aby uzyskać szybszą odpowiedź na leczenie można stosować metyloprednizolon w jednorazowej dawce 1,0 g lub immunoglobuliny dożyłne w dawce 0,4 g/kg m.c./dziennie przez 4–5 dni. Nie ma ogólnie przyjętego standardu leczenia II linii u chorych nieodpowiadających na prednizon lub z nawrotem hemolizy przy próbie jego odstawienia. W takich przypadkach proponuje się cztery cotygodniowe podania rytuksymabu w dawce 375 mg/m², cyklosporynę 5–8 mg/kg m.c./dziennie do uzyskania surowiczego stężenia leku wynoszącego 100–150 ng/ml lub mykofenolan mofetylu. Można stosować również doustnie cyklofosfamid lub azatioprynę [116–118]. Nieskuteczność farmakoterapii jest wskazaniem do splenektomii. Dearden zaproponowała algorytm postępowania u pacjentów nieodpowiadających na kortykoterapię lub z nawrotem hemolizy przy próbie

zmniejszenia dawki. Przy nieskuteczności dwutygodniowego podawania prednizonu w dawce 1,5 mg/kg zalecane jest zastosowanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m², a po uzyskaniu odpowiedzi leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu. Nieskuteczność rytuksymabu uzasadnia natomiast zaproponowanie pacjentowi usunięcia śledziony. Nawrót hemolizy podczas zmniejszania dawki prednizonu można próbować opanować dodaniem cyklosporyny w dawce 5–8 mg/kg/dziennie. Na odpowiedź oczekuje się do 6 tygodni. Po uzyskaniu odpowiedzi należy rozważyć leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu lub podanie rytuksymabu, a w następnej kolejności splenektomię. Leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu zaleca się również po splenektomii [116]. Dawka cyklosporyny w ramach podtrzymywania odpowiedzi może zostać zmniejszona do 3 mg/kg m.c./dziennie tak, aby jej surowicze stężenie nie przekraczało 100 µg/l. Zarówno cyklosporyna jak mykofenolan mofetylu mogą być podawane przewlekle. Należy jednak obserwować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, szczególnie nefrotoksyczności i nadciśnienia tętniczego przy podawaniu cyklosporyny. Można również stosować schemat RCD (rytuksymab 375 mg/m² i.v. dzień 1., cyklofosfamid 750 mg/m² dzień 2., deksametazon 12 mg i.v. dzień 1. i 2., a następnie p.o. w dniach 3–7., cykle powtarzane co 3–4 tygodnie) lub R-COP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie 2 mg, rytuksymab 375 mg/m² w dniu 1., prednizon 40 mg/m² w dniach 1–5., co 21 dni) [119, 120]. Obniżenie stężenia Hb poniżej 8 g/dl jest wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Immunotrombocytopenia obserwowana jest rzadziej niż AIHA, a jej częstość szacuje się na 1–5% [121–124]. Należy o niej myśleć w każdym przypadku nagłego obniżenia liczby płytek krwi, nieuzasadnionego innymi przyczynami, szczególnie progresją choroby lub otrzymaną chemioterapią. Na rozpoznanie IT wskazuje szybkie (poniżej 2 tygodni) i znaczne (<100 G/l oraz o co najmniej połowę wyjściowej wartości) obniżenie się liczby płytek krwi, prawidłowa lub wzmozona megakariopoeza w szpiku, brak splenomegalii oraz nieprzyjmowanie leczenia cytostatycznego w poprzedzającym miesiącu [122]. Z uwagi na brak wystarczająco czułych testów wykrywających przeciwciała przeciwplatekowe, w praktyce klinicznej rozpoznanie IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia.

Celem leczenia IT jest utrzymanie liczby płytek krwi powyżej progu bezpieczeństwa hemostatycznego, tzn. powyżej 20–30 G/l. Zasady postępowania są podobne jak w AIHA oraz w małopłytkowości immunologicznej samoistnej. Podstawą leczenia I linii jest kortykosteroidoterapia, w tym prednizon 1 mg/kg m.c., deksametazon 40 mg/dziennie przez 4 dni lub metyloprednizolon 1 g jednorazowo. W razie oporności lub nawrotu przy próbie zmniejszania dawki kortykosteroidów proponuje się cyklosporynę z prednizonem, winkrystynę 1 mg tygodniowo przez okres 4–6 tygodni, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (RCD) [116, 117, 125–127]. Niepodażenie leczenia zachowawczego IT jest uzasadnieniem do usunięcia śledziony.

Immunologiczna neutropenia oraz PRCA są najrzadszymi powikłaniami autoimmunologicznymi w przebiegu PBL.

Powikłania te występują u <1% pacjentów. Ich rozpoznanie jest w praktyce klinicznej najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Wymaga ono wykonania trepanobiopsji, która w przypadku PRCA wykazuje zanik układu czerwono-krwinkowego przy zachowanej granulocyto- i trombopoecie. Ważnym objawem PRCA jest bezwzględna retikulocytopenia. Należy też wykluczyć tło wirusowe aplazji. Nie ma dotychczas ogólnie przyjętych zasad postępowania w PRCA. Oprócz przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych proponuje się prednizon, cyklosporynę, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem [120, 128-130]. Podstawą postępowania w IN jest natomiast profylaktyka i zwalczanie infekcji.

Należy podkreślić, że wystąpienie izolowanej cytopenii autoimmunologicznej nie jest wskazaniem do leczenia cytotatycznego. Takim wskazaniem jest natomiast AIHA lub IT odporne na leczenie lub towarzyszące progresji choroby podstawowej.

W przebiegu PBL mogą wystąpić zjawiska autoimmunologiczne dotyczące narządów niehematopoetycznych, co może się objawiać zarówno obecnością autooprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe lub czynnik reumatoidalny, jak i współistnieniem chorób autoimmunologicznych [131]. Nie ma jednak ustalonych standardów postępowania w takich przypadkach.

Podsumowanie

Wydaje się, że ciągu najbliższych lat leczenie chorych na PBL istotnie się zmieni. Nowe ukierunkowane i silnie działające leki biologiczne uzupełnią lub zastąpią istniejące schematy terapeutyczne. W związku z tym ważne jest, aby uświadomić hematologom i onkologom, jak istotne znaczenie ma włączanie chorych do badań klinicznych, których wyniki już niedługo zmienią podejście terapeutyczne do chorych na PBL.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Hayat MJ, Howlander N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
- [3] Robak T, Jamroziak K, Robak P. Current and emerging treatments for chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2009;69:2415-2449.
- [4] Robak P, Smolewski P. Współczesne poglądy na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. *Acta Haematol Pol* 2011;42:53-62.
- [5] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al., ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 6):vi50-vi54.
- [6] Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:171-178.
- [7] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
- [8] Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, et al. National Comprehensive CancerNetwork. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013.
- [9] Mauro FR, Bandini G, Barosi G, et al. Italian Society of Hematology; Società Italiana di Ematologia Sperimentale; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012;36:459-466.
- [10] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Health Organization Classification of Tumours: World Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- [11] Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *N Engl J Med* 2008;359:575-583.
- [12] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013;88:803-816.
- [13] Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010;115:187-197.
- [14] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
- [15] Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. W: Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York, NY: Liss; 1987. p. 253-264.
- [16] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-204.
- [17] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916.
- [18] Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:742-751.

- [19] 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;25:799-804.
- [20] Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-1847.
- [21] Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia [see comments]. *Blood* 1999;94:1848-1854.
- [22] Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004;363:105-111.
- [23] Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:181-186.
- [24] Lin K, Sherrington PD, Dennis M, Matrai Z, Cawley JC, Pettitt AR. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1404-1409.
- [25] Keating MJ, Lerner S, Kantarjian H, Freireich EJ, O'Brien S. The serum β 2-microglobulin (β 2m) level is more powerful than stage in predicting response and survival in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 1995;86(suppl 1):606a.
- [26] Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease-progression in early, non-smoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;93:1732-1737.
- [27] Matthews C, Catherwood MA, Morris TC, et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *Eur J Haematol* 2006;77:309-317.
- [28] Reinisch W, Willheim M, Hilgarth M, et al. Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1994;12:2146-2149.
- [29] Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil—still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11 Suppl(1):S2-S6.
- [30] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4378-4384.
- [31] Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol* 2012;159:67-77.
- [32] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-3216.
- [33] Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F)Cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2013;122:526.
- [34] Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111:1820-1826.
- [35] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
- [36] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391.
- [37] Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013;31:440-447.
- [38] Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, et al. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic Leukaemia. *Hematol Oncol* 2008;26:247-251.
- [39] Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:980-988.
- [40] Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al., European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
- [41] Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res* 2013;37:986-994.
- [42] Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
- [43] Smolej L, Spacek M, Brychtova Y, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with reituximab in the treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): preliminary results of Project Q-Lite by Czech Study Group. *Blood* 2010;116:2466.
- [44] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.
- [45] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:158-167.
- [46] Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-626.
- [47] Robak T, Blonski JZ, Jamrozziak K, et al. A randomized, multicenter study (PALG CLL4/ML 21283) of maintenance treatment with rituximab versus observation after induction treatment with rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) regimen in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia: interim analysis. *Blood* 2013;122:1640.
- [48] Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:85-96.
- [49] Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line

- therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107:885-891.
- [50] Robak T, Jamrozziak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010;28:1863-1869.
- [51] Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006;108:473-479.
- [52] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
- [53] Robak T, Bloński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96:2723-2729.
- [54] Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647-1655.
- [55] Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230-239.
- [56] Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007;25:793-798.
- [57] Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Long-term results of the Polish Adult Leukemia Group PALG-CLL2 phase III randomized study comparing cladribine-based combinations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55:606-610.
- [58] Foà R, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. A phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: results of the first interim analysis. *Blood* 2010;116:2462.
- [59] Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014;32:1236-1241.
- [60] Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al., Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-17.
- [61] Burger JA, Wierda WG, Hoellenriegel J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab (iR) is well tolerated and induces a high rate of durable remissions in patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): New, updated results of a phase II trial in 40 patients. *Blood* 2013;122:675.
- [62] Coutre SE, Leonard JP, Barrientos JC, et al. Clinical activity of idelalisib (GS-1101), a selective inhibitor of PI3K δ , in phase 1 and 2 trials in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Effect of del(17p)/TP53 mutation, del(11q), IGHV mutation, and NOTCH1 mutation. *Blood* 2013;122:1632.
- [63] Furman RR. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;77-81.
- [64] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl. 6):vi50-vi54.
- [65] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus Fludarabine prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.
- [66] Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.
- [67] Wierda W, O'Brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 2006;106:337-345.
- [68] Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, et al. *Lancet Oncol* 2011;12:1204-1213.
- [69] Cramer P, Fink AM, Busch R, et al. Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1821-1822.
- [70] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.
- [71] Fornecker L-M, Aurrán-Schlenitz T, Michallet A-S, et al. Salvage therapies in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for chronic lymphocytic leukemia the French CLL Intergroup experience. IWCLL Meeting Cologne 2013. Abstract 5.5..
- [72] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
- [73] Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al., Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-17.
- [74] Dreger P, Döhner H, Ritgen M, et al., Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010;116:2438-2447.
- [75] Shea T, Johnson J, Westervelt P, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1395-1403.
- [76] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
- [77] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
- [78] Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3 kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014 Mar 10.
- [79] Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol* 1928;4:285-292.

- [80] Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103:216-228.
- [81] Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol* 2012;156:50-66.
- [82] 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;122:2673-2682.
- [83] Fabbri G, Khiabani H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *The Journal of experimental medicine* 2013;210:2273-2288.
- [84] Rossi D, Spina V, Forconi F, Capello D, et al. Molecular history of Richter syndrome: origin from a cell already present at the time of chronic lymphocytic leukemia diagnosis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2012;130:3006-3010.
- [85] Papajik T, Mysliveček M, Urbanová R, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma* 2014;55:314-319.
- [86] Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine, cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 2002;43:767-772.
- [87] Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2211-2217.
- [88] Jamrozik K, Szemraj Z, Grzybowska-Izydorczyk O, et al. CD38 gene polymorphisms contribute to genetic susceptibility to B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence from two case-control studies in Polish Caucasians. *Cancer Epidemiol. Biom Prev* 2009;18:945-953.
- [89] Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006;107:1294-1302.
- [90] Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia: Recent advances in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2006;11:21-30.
- [91] Oscier D, Dearden C, Eren E, et al., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:541-564.
- [92] Molteni A, Nosari A, Montillo M, Cafro A, Klersy C, Morra E. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 2005;90:1145-1147.
- [93] Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2007;332-338.
- [94] Rai KR, Keating MJ. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. www.uptodate.com.
- [95] Besa EC. Use of intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1984;76(3A):209-218.
- [96] Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366-368.
- [97] Wasserman RL, Church JA, Peter HH, et al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. IgPro10 in PID Study group. *Eur J Pharm Sci* 2009;28:272-278.
- [98] Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, et al. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol* 2010;30(Suppl. 1):S84-S89.
- [99] Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman IM, Ellebroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:396-404.
- [100] Provan D, Chapel HM, Sewell WA, O'Shaughnessy D, UK Immunoglobulin Expert Working Group. Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. *BMJ* 2008;337:1831.
- [101] Griffiths H, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89:374-377.
- [102] Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:649-652.
- [103] Sinisalo M, Vilpo J, Itälä M, Väkeväinen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007;26:82-87.
- [104] Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010;28:2481-2490.
- [105] Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2001;19:1671-1677.
- [106] de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011;96:307-314.
- [107] Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011;118:6769-6771.
- [108] Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692.
- [109] Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:47-59.
- [110] Lewis FB, Schwartz RS, Dameshek W. X-radiation and alkylating agents as possible "trigger" mechanisms in the autoimmune complications of malignant lymphoproliferative disease. *Clin Exp Immunol* 1966;1:3-11.
- [111] Montillo M, Tedeschi A, Leoni P. Recurrence of autoimmune thrombocytopenia after treatment with fludarabine in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;15:187-188.
- [112] Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:1885-1889.
- [113] Myint H, Coppstone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995;91:341-344.

- [114] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine). *Eur J Haematol* 1997;58:109-113.
- [115] Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:47-59.
- [116] Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;450-456.
- [117] Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2001;92:2016-2022.
- [118] D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2006;81:598-602.
- [119] Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, et al. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010;51:620-627.
- [120] Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:892-899.
- [121] Zent CS, Ding W, Schwager SM, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:615-621.
- [122] Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-1116.
- [123] Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74:1-8.
- [124] Hamblin T, Oscier D, Young B. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986;39:713-716.
- [125] D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *Eur J Haematol* 2010;85:502-507.
- [126] Rossignol J, Michallet A-S, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2011;25:473-478.
- [127] Cesana C, Carlo-Stella C, Mangoni L, et al. Response to cyclosporin A and recombinant human erythropoietin in a case of B cell chronic lymphocytic leukemia and pure red cell aplasia. *Leukemia* 1996;10:1400-1401.
- [128] Chikkappa G, Pasquale D, Zarrabi MH, et al. Cyclosporine and prednisone therapy for pure red cell aplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1992;41:5-12.
- [129] Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:1092-1094.
- [130] Rossignol J, Michallet A-S, Oberc L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2011;25:473-478.
- [131] Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al., GIMEMA Chronic Lymphocytic Leukemia Group. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692.