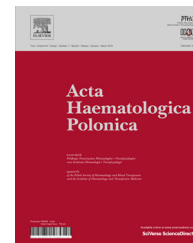




Contents lists available at ScienceDirect

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

Praca poglądowa/Review

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i 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 2016

Tadeusz Robak^{1,*}, Iwona Hus², Krzysztof Giannopoulos^{3,4}, Jerzy Błoński¹, Krzysztof Jamroziak⁵, Jacek Roliński⁶, Piotr Smolewski⁷, Dariusz Wołowicz⁸

¹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

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

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

⁴Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie, Kierownik: prof. dr hab. med. Krzysztof Giannopoulos, Lublin, Polska

⁵Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa. Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Polska

⁶Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie: Kierownik: prof. dr hab. Jacek Roliński, Lublin, Polska

⁷Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Smolewski, Łódź, Polska

⁸Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kulickowski, Wrocław, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 30.06.2016

Zaakceptowano: 11.08.2016

Dostępne online: 16.08.2016

A B S T R A C T

The management of patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is currently undergoing improvements, particularly because of novel therapies. Purine analogs based immuno-chemotherapy, especially fludarabine combined with cyclophosphamide and rituximab (FCR), is still the current standard of care for first line therapy in younger, fit patients. However, its use in older, co-morbid patients is limited, particularly due to high

* 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.2016.08.003>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka limfocytowa
- analogi puryn
- chlorambucyl
- przeciwciała monoklonalne
- idelalizyb
- ibrutinib
- wenetoklaks

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Purine nucleoside analogs
- Chlorambucil
- Monoclonal antibodies
- Idelalisib
- Ibrutinib
- Venetoclax

toxicity. In fit patients older than 65 years or/and with previous infections bendamustine and rituximab (BR) should be considered instead of FCR. Recently, in patients with relevant comorbidities chlorambucil and anti CD20 monoclonal antibodies (rituximab, obinutuzumab or ofatumumab) are recommended as the first-line treatment. In addition, in 2014, two novel agents targeting the B cell receptor (BCR) signaling pathway, ibrutinib and idelalisib, were approved for patients with 17p deletion and/or p53 mutations and in the relapsed situation because of high efficacy and a favorable toxicity. Subsequently, ibrutinib has been approved to treat CLL patients regardless of their treatment history. Thus far it is recommended to treat patients with these agents until progression or unacceptable toxicity. The BCL-2 antagonist venetoclax is another oral drug with very promising preliminary data in patients refractory to immunochemotherapy as well as patients harboring del 17p. In 2014, the PTHiT and PALG-CLL group defined guidelines for the diagnosis, prognosis and treatment of CLL. In this article, we present updated recommendations for therapy of CLL.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, CLL; *Chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszą białaczką w zachodnim świecie z 3–4 nowymi zachorowaniami w ciągu roku wśród 100 000 osób. Choroba występuje najczęściej u osób starszych i 70% z nich ma ponad 65 lat. [1, 2]. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z nieprogressywną i bezobjawową postacią białaczki nie wymagają leczenia. Wyniki leczenia PBL uległy w ostatnich latach poprawie, głównie dzięki zastosowaniu nowych, bardziej skutecznych leków. Są to przede wszystkim nowe przeciwciała monoklonalne rozpoznające antygen CD20 (obinutuzumab i ofatumumab) i nowe leki wpływające na przekazywanie sygnału z receptora komórek B (BCR), ibrutinib i idelalizyb. Obinutuzumab i ofatumumab są rekomendowane do stosowania u chorych z współistniejącymi innymi chorobami w skojarzeniu z chlorambucylem [3, 4]. Ibrutinib i idelalizyb zostały zaaprobowane do leczenia chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 oraz chorych opornych na wcześniejsze terapie, ze względu na ich znaczną skuteczność i akceptowalną toksyczność [5, 6]. Ostatnio ibrutinib został zarejestrowany również do leczenia pierwszej linii u chorych na PBL [7]. Wyniki kilku randomizowanych badań wykazały natomiast znaczną toksyczność idelalizybu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia przede wszystkim w odniesieniu do infekcji, w związku z czym przy leczeniu niezbędne jest stosowanie odpowiednich środków w celu minimalizacji ryzyka zakażeń. [8]. Wenetoklaks, stosowany doustnie antagonistą BCL-2, jest również bardzo skutecznym lekiem u chorych opornych na immunochemioterapię i u chorych z del 17p [9, 10]. Lek ten został zarejestrowany w USA do stosowania w monoterapii u chorych na PBL z del 17p, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jedną terapię i oczekuje na rejestrację w Unii Europejskiej i Kanadzie [11].

Wprowadzenie tych leków do codziennej praktyki lekarskiej spowodowało konieczność aktualizacji obowiązujących

dotychczas standardów terapeutycznych u chorych na PBL. Eksperti ESMO (*European Society for Medical Oncology*) opublikowali nowe rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla PBL w 2015r [12]. W 2014 roku grupa ekspertów PTHiT/PALG-CLL opublikowała rekomendacje do rozpoznania, rokowania i leczenia chorych na PBL [13]. W zakresie diagnostyki, czynników prognostycznych oraz pozostałych zagadnień omawianych w zaleceniach z 2014 r. nie wprowadzono w tym czasie istotnych zmian i uważamy za obowiązujące wytyczne zawarte w poprzedniej publikacji. Ostatnio opublikowano międzynarodowy indeks prognostyczny dla PBL (IPI-CLL), ale nie zyskał on jeszcze powszechnej międzynarodowej aprobaty i nie jest uwzględniony w naszych rekomendacjach [14].

Leki przeciwbiałaczkowe stosowane u chorych na PBL**Leki alkilujące**

Chlorambucyl jest stosowany najdłużej w terapii PBL. Lek ten pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów u 30–70% pacjentów, lecz całkowita remisja (*complete remission*; CR) obserwowana jest jedynie u nielicznych chorych (2–10%). Chlorambucyl stosowany jest w różnych schematach (Tab. 1). Optymalny sposób dawkowania ani czas stosowania leczenia chlorambucylem nie został ustalony, jednak w badaniach brytyjskich największy odsetek odpowiedzi i najdłuższy czas do progresji choroby (*progression-free survival*; PFS) obserwowano, stosując chlorambucyl w dawce 10 mg/m² od 1. do 7. dnia 28-dniowego cyklu [15]. U chorych, u których uzyskano odpowiedź po 6 miesiącach, leczenie przedłużano do 12 miesięcy. U chorych z powikłaniami autoimmunologicznymi chlorambucyl może być stosowany w połączeniu z prednizonem. W badaniach klinicznych III fazy wykazano istotnie większą skuteczność chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem

Tabela I – Schematy stosowane w leczeniu PBL
Table I – Protocols used in CLL therapy

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Pozycja piśmiennictwa
chlorambucyl	0,1 mg/kg mc 0,4 – 0,8 mg/ mc 10 mg/m ² 40 mg/m ²	p.o.	Leczenie ciągłe 1 i 15 1-7 1	cykle 28 dni cykle 28 dni cykle 28 dni	Catovsky i wsp. 2011 [15]
fludarabina	25/40 mg/m ²	i.v./ p.o.	1-5	cykle 28 dni	Rai i wsp. 2000 [17]
kladrybina	0,12 mg/kg mc	i.v.	1-5		Robak i wsp. 2006 [18]
FC				cykle 28 dni	Hallek i wsp. 2010 [19]
F	25/40 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 [18]
C	0,12 mg/kg mc	iv	1-3		
CY	650 mg/m ²	iv	1		
CMC				cykle 28 dni	Robak i wsp. 2006 [18]
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 [19]
F	25 / 40 mg/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 [20]
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 [21]
F	20 mg/m ²	p.o.	1-3		
CY	150 mg/m ²	p.o.	1-3		
R	375mg/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 [22]
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	375mg/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 [31]
BR				cykle 28 dni	Eichhorst i wsp. 2016 [45]
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 x w tygodniu	do 12 tygodni	Hillmen i wsp. 2007 [34]
alemtuzumab + MP	30 mg	i.v.	3 x w tygodniu	do 16 tygodni	Pettitt i wsp. 2012 [35]
	1 g / m ²	i.v.	1-5	co 28 dni	
chlorambucyl + rytuksymab	0,5 mg/kg mc 375 mg/m ² (cykl 1) 500 mg/m ² (cykle 2-6)	p.o. i.v.	1 i 15 1	cykle 28 dni, do 6 cykli	Goede i wsp. 2014 [3]
chlorambucyl + obinutuzumab	0,5 mg/kg mc 1000 mg	p.o. i.v.	1 i 15 1, 8, 15 (pierwszy cykl) 1 (cykle 2-6)	cykle 28 dni, do 6 cykli 1 wlew (cykl 1.) rozłożony na 2 dni	Goede i wsp. 2014 [3]
chlorambucyl + ofatumumab	10 mg/m ² 300 mg 1000 mg 1000 mg	p.o. i.v.	1-7 dzień 1, cykl 1 dzień 8, cykl 1 dzień 1, cykle 2-12	cykle 28 dni, od 3 do 12 cykli lub najlepszej odpowiedzi	Hillmen i wsp. 2015 [4]
ibrutinib	420 mg dz.	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	Burger i wsp. 2015 [7]

Tabela I (Ciąg dalszy)

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Pozycja piśmiennictwa
idelalizyb + rytuksymab	2x150 mg 375 mg/m ² (1 dawka) 500 mg/m ² (kolejne dawki)	p.o. i.v.	Leczenie ciągle 5 dawek co 2 tygodnie, następnie 3 dawki co 4 tygodnie (do 8 dawek łącznie)	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	Furman i wsp. [6]
wenetoklaks	20–400 mg	p.o.	Leczenie ciągle	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	Roberts i wsp. [9]

Wykaz skrótów: F – fludarabina, FC – fludarabina, cyklofosfamid, C – kladrybina, P – prednizon, CC – kladrybina, cyklofosfamid, CMC – kladrybina, mitoksantron, Cy – cyklofosfamid, cyklofosfamid; A – alemtuzumab, B – bendamustyna, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; MP – metylprednizolon

u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (Tab. II) [3, 4]. Cyklofosfamid, który cechuje się aktywnością zbliżoną do chlorambucylu, jest rzadko stosowany w monoterapii. Można go stosować u chorych z nietolerancją chlorambucylu i z współistniejącą niedokrwistością autoimmunohemolityczną, zazwyczaj doustnie w dawce 50–100 mg/dobę, choć aktualnie znacznie częściej u chorych na PBL z cytopeniami autoimmunologicznymi zaleca się schemat immunochemioterapii RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon) [16].

Analogi puryn

Analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) są grupą cytostatyków o największej aktywności terapeutycznej w PBL. Mogą być one stosowane w różnych schematach [17–22]. Wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy dotyczących zastosowania analogów puryn w leczeniu 1. linii PBL przedstawiono w tabeli II [17, 23–28]. Najważniejsze działania niepożądane analogów puryn to niedokrwistość autoimmunohemolityczna oraz zwiększona zapadalność na infekcje oportunistyczne (*Pneumocystis jiroveci*, wirus cytomegalii – CMV, wirus ospy wietrznej/półpaśca – *Varicella zoster virus*) 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 [19, 29]. Fludarabiny nie należy stosować u chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, a przy klirensie <70 ml/min wskazane jest zmniejszenie dawki o 50%. Podczas kwalifikacji 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. r.ż.) monoterapia fludarabiną w pełnej dawce jest mniej korzystną opcją terapeutyczną od chlorambucylu [30], jednak dodanie rytuksymabu do schematu leczenia wykazywało korzyść w każdej grupie wiekowej [31].

Bendamustyna

Bendamustyna jest lekiem cytostaticznym łączącym w budowie chemicznej właściwości związków alkilujących i analogów purynowych. Jest ona obecnie szeroko stosowana w leczeniu nowotworów limfoproliferacyjnych, najczęściej w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem. W randomizowanym badaniu III fazy wykazano większą skuteczność bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem w leczeniu pierwszej linii PBL w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi, odsetka CR oraz PFS (Tab. II) [32, 33]. Do najważniejszych działań niepożądanych bendamustyny należą mielosupresja, zakażenia, nudności, wymioty oraz zmiany skórne. Toksyczność hematologiczna bendamustyny jest większa niż chlorambucylu, ale mniejsza niż analogów puryn. 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 ml/min).

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 TP53 [34, 35]. Do czasu wprowadzenia do leczenia PBL inhibitorów BCR, alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami uważany był za najskuteczniejszą opcję leczenia chorych z delecją 17p [35]. Z powodu silnego działania immunosupresyjnego alemtuzumabu na limfocyty B, T, komórki NK i monocyty/makrofagi, leczenie obciążone 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*. Od 2012 r. alemtuzumab nie jest zarejestrowany do leczenia PBL i dostępny (nieodpłatnie) poprzez program prowadzony przez producenta leku, firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*).

Tabela II – Badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia pierwszej linii PBL
Table II – 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 [17]
Rai (2000)	F	179	64	63*	20	20 miesięcy*	66 miesięcy	
LRF CLL4	Chlor	387	65	72	7	20 miesięcy	BD	Catovsky i wsp. 2007 [23]
Catovsky (2007)	F	194	64	80	15	23 miesiące	BD	
	FC	196	65	95*	38	45 miesięcy*	BD	
						(vs F i Chlor)		
Intergroup E 2997	F	137	61	60	5	19 miesięcy	80% (po 2 latach)	Flinn i wsp. 2007 [24]
Flinn (2007)	FC	141	61	74*	23	32 miesiące*	79% (po 2 latach)	
CLL5	F	182	59	83	7	20 miesięcy	80% (po 3 latach)	Eichhorst i wsp. 2006 [25]
Eichhorst (2006)	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 [26]
Robak (2000)	CP	126	61	87*	47	21 miesięcy*	78% (po 2 latach)	
PALG CLL2	C	166	61	78	21	22,4 miesięcy	45,1 miesięcy	Robak i wsp. 2006,
Robak (2006)	CC	162	62	83	29	23,5 miesiąca	47,7 miesięcy	2014 [18, 27]
	CMC	151	59	80	36* (vs C)	25,6 miesiąca*	45,6 miesięcy	
						(vs C)		
PALG CLL3	FC	212	59	82	46	2,27 roku	60,6% (po 4 latach,	Robak i wsp. 2010 [28]
Robak (2010)	CC	211	58	88	47	2,34 roku	przewidywane) 62,4% (po 4 latach,	
							przewidywane)	
CAM 307	Chl	148	60	55	2	12 miesięcy	84% (po 24,6	Hillmen i wsp. 2007 [34]
Hillmen (2007)	A	149	59	83*	24*	15 miesięcy*	miesiącach) 84% (po 24,6	
							miesiącach)	
Knauf (2009)	Chl	157	64	31	2	8 miesięcy	78,8 miesięcy	Knauf i wsp. 2009, 2012
	B	162	63	68*	31*	22 miesiące*	nieosiągnięto	[32, 33]
Eichhorst (2009)	Chl	98	70	51	0	18 miesięcy	64 miesiące	Eichhorst i wsp. 2009 [30]
	F	87	71	72*	7*	19 miesięcy	46 miesiące	
CLL8	FC	409	61	80	22	33 miesiące	86 miesięcy	Hallek i wsp. 2010 [19]
Hallek (2010)	FCR	408	61	90*	44*	52 miesiące*	nieosiągnięto*	Fischer i wsp. 2016 [39]
CLL10	FCR	282	62	95	40	55,2	91% po 3 latach	Eichhorst i wsp. 2016 [45]
Eichhorst (2016)	BR	279	61	96	31*	41,7*	92% po 3 latach	
					brak różnicy u chorych >65. r.ż.	brak różnicy u chorych >65. r.ż.		
CLL11	Chl	118	72	31,4	0	11,1 miesiąca	nie osiągnięto	Goede i wsp. 2014 [3]
Goede (2014)	R+Chl	233	73	65,7	7,3	16,3 miesiąca	nie osiągnięto	
	G+Chl	238	74	77,7	22,3	26,7 miesiąca	nie osiągnięto	
COMPLEMENT-1	Chl	226	69	69	1	13,1 miesiąca	BD	Hillmen i wsp. 2015 [4]
Hillmen (2015)	O+Chl	221	70	82	14	22,4 miesiąca	BD	
RESONATE-2	Chl	133	73	35	2	18,9 miesiąca	85% (po 24	Burger i wsp. 2015 [7]
Burger (2015)	ibrutinib	136	72	86	4	nie osiągnięto	miesiącach) 98% (po 24	
							miesiącach)	

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; G – obinutuzumab, O – ofatumumab, * – różnica istotna statystycznie, BD – brak danych

Immunochemioterapia

FCR/CCR (fludarabina/kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab)

Immunochemioterapia analogami puryn (fludarabina/kladrybina) i cyklofosfamidem w połączeniu z rytuksymabem (FCR/CCR) jest standardem leczenia 1. linii u młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób

współistniejących. W przeprowadzonym przez grupę niemiecką (GCLLSG) badaniu CLL8 wykazano istotnie większe odsetki odpowiedzi oraz wydłużenie PFS i OS u chorych otrzymujących immunochemioterapię FCR w porównaniu do chemioterapii FC (Tab. II) [19]. Aktualizacja wyników badania CLL8 po czasie obserwacji wynoszącym 4,9 roku potwierdziła istotną korzyść dotyczącą czasu całkowitego przeżycia, odsetek OS wynosił 69,4% w grupie chorych leczonych schematem FCR w porównaniu do 62,3%

w ramieniu FC ($p=0,001$) [36]. Najlepsze wyniki leczenia schematem FCR uzyskano u chorych z mutacją genów dla IGV_H , u których po około 6 latach obserwacji mediana PFS pozostała nieosiągnięta (z wyjątkiem grupy z delecją 17p) [37].

Z uwagi na istotnie głębszą odpowiedź uzyskaną u chorych, którzy otrzymali 6 w porównaniu z 3 cyklami FCR, zalecane jest podanie 6 cykli leczenia, jeśli jest ono dobrze tolerowane [38]. Schemat FCR obarczony jest znaczną toksycznością, w szczególności w odniesieniu do cytopenii i zakażeń. 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 [39, 40]. Mimo że nie przeprowadzono dotychczas badań randomizowanych porównujących FCR z RCC (rytuksymab, kladrybina, cyklofosfamid), uważamy, że obydwa programy można stosować alternatywnie. Bezpośrednie porównanie FC z CC nie wykazało bowiem żadnych różnic w skuteczności i toksyczności obydwu programów [28].

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. I) [41, 42].

Bendamustyna i rytuksymab

Leczenie skojarzone w postaci bendamustyny i rytuksymabu (BR) pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi zarówno w pierwszej linii leczenia, jak w leczeniu postaci odpornej/nawrotowej PBL [43, 44]. W badaniu grupy niemieckiej CLL10 dokonano porównania skuteczności i bezpieczeństwa schematów FCR i BR w 1. linii leczenia PBL. Wyniki badania wykazały większą skuteczność schematu FCR w odniesieniu do odsetka CR, PFS (Tab. II) i eradykacji minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*; MRD) [45]. U chorych >65. r.ż. skuteczność obu schematów w odniesieniu do PFS była porównywalna. Schemat FCR cechował się istotnie większą toksycznością pod względem ogólnej toksyczności hematologicznej (90% vs 67%), ciężkiej neutropenii (84% vs 59%) i zakażeń (39% vs 25%), szczególnie u chorych w starszym wieku. U chorych leczonych schematem BR nie jest zalecane rutynowe stosowanie pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej.

Chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20

W badaniach klinicznych III fazy wykazano większą skuteczność chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab) w porównaniu do monoterapii chlorambucylem w leczeniu 1. linii u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn (Tab. II) [3, 4]. W badaniu

CLL11 dokonano oceny leczenia w postaci chlorambucylu z obinutuzumabem, chlorambucylu z rytuksymabem i monoterapii chlorambucylem. Obinutuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym II typu wytwarzanym metodą glikoinżynierii, cechującym się istotnie większą indukcją cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*; ADCC) oraz bezpośredniej śmierci komórki w porównaniu do rytuksymabu. Wyniki badania wykazały, że immunochemioterapia zarówno z obinutuzumabem, jak i rytuksymabem pozwala uzyskać nie tylko większe odsetki odpowiedzi (ORR, CR) oraz dłuższy PFS, ale również istotne wydłużenie OS w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (Tab. II). Obinutuzumab był skuteczniejszy niż rytuksymab w odniesieniu do CR, PFS oraz eradykacji MRD [3, 46]. Ostatnia aktualizacja wyników badania CLL11 przedstawiona podczas Zjazdu ASH w 2015 r. wykazała, że czas do następnego leczenia u chorych leczonych obinutuzumabem wynosił 51,1 miesiąca w porównaniu do 38,2 miesiąca u chorych leczonych rytuksymabem ($p < 0,0001$) [47]. Nie wykazano jednak istotnych różnic w czasie przeżycia chorych w obydwu grupach. Profil działań niepożądanych obinutuzumabu jest zbliżony do rytuksymabu. Jedynym objawem stopnia ≥ 3 . występującym istotnie częściej u chorych leczonych obinutuzumabem w badaniu CLL11 były działania niepożądane związane z wlewem. Zastosowanie profilaktyki w postaci odpowiedniej premedykacji, rozdzielenia pierwszej dawki oraz odstawienia leków obniżających ciśnienie tętnicze pozwala uniknąć poważnych powikłań leczenia.

Drugim przeciwciałem, które uzyskało w roku 2014 rejestrację EMA w leczeniu 1. linii PBL, jest ofatumumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne typu I drugiej generacji. Dzięki związaniu z dużą i małą pętlą antygeny CD20 ofatumumab działa silniej od rytuksymabu, przede wszystkim dzięki większej indukcji cytotoxyczności zależnej od dopełniacza (*complement-dependent cytotoxicity*; CDC). W badaniu COMPLEMENT-1 wykazano, że immunochemioterapia z ofatumumabem pozwala uzyskać istotnie większe odsetki odpowiedzi oraz dłuższy PFS w porównaniu do monoterapii chlorambucylem (Tab. II) [4].

Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor BCR

Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor BCR to nowa klasa leków wprowadzonych do terapii PBL. W wyniku hamowania przewodzenia sygnału przez receptor limfocyty B, do limfocytów białaczkowych nie są dostarczane ważne sygnały przeżycia i proliferacji pochodzące z mikrośrodowiska nowotworowego tkanki chłonnej. Inhibitory BCR wywołują jednak nie tylko indukcję apoptozy komórek białaczkowych, ale wpływają również na zmianę ich właściwości migracji i hamują adhezję do tkanki chłonnej. Następstwem jest redystrybucja komórek nowotworowych z węzłów chłonnych do krwi obwodowej i limfocytoza, obserwowana w trakcie leczenia, a u części chorych przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Dwie cząsteczki są obecnie zarejestrowane w leczeniu PBL: ibrutinib – inhibitor kinazy Brutona (BTK) stosowany w monoterapii i idelalizyb – inhibitor

izofর্ম δ kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (PI3K δ) stosowany w połączeniu z rytuksymabem. Wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu jest leczenie PBL u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz u chorych wcześniej nieleczonych. Skuteczność ibrutynibu u chorych z oporną/nawrotową PBL oceniano w badaniu fazy Ib/II (PCYC-1102) oraz randomizowanym badaniu III fazy (Resonate) [5, 48]. Odsetek odpowiedzi w badaniu PCYC-1102 wynosił 88%, w tym 2% CR, 68% PR i 18% odpowiedzi częściowej z limfocytosą (PR-L). Odsetki odpowiedzi były zbliżone niezależnie od obecności lub braku delecji 17p/mutacji TP53 [5]. Odsetki PFS i OS po 26 miesiącach obserwacji wynosiły odpowiednio: 76% i 83% [5]. W badaniu Resonate u chorych leczonych ibrutynibem obserwowano istotnie większy odsetek odpowiedzi (63% vs 4%, $p < 0,001$) oraz istotnie dłuższy PFS (nieosiągnięty vs 8,1 miesiąca po 9,4 miesiąca obserwacji, $p < 0,001$) i OS (po 12 miesiącach: 90% vs 80%, $p = 0,005$) w porównaniu do chorych leczonych ofatumumabem [48]. Skuteczność ibrutynibu w 1. linii leczenia PBL oceniano w randomizowanym badaniu III fazy Resonate-2, w którym uczestniczyli chorzy w wieku ≥ 65 lat. Wykazano istotnie większą skuteczność ibrutynibu w odniesieniu do częstości odpowiedzi, PFS i OS w porównaniu do chlorambucylu (Tab. II) [7]. Ponadto, u chorych leczonych ibrutynibem częściej obserwowano istotną poprawę parametrów hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość) [7]. Ibrutynib cechuje się dobrą tolerancją. Większość działań niepożądanych w badaniach klinicznych opisano jako 1. lub 2. stopień toksyczności. Do najważniejszych działań niepożądanych należą powikłania krwotoczne i migotanie przedsionków.

Skuteczność kliniczną idelalazybu u chorych na oporną/nawrotową PBL oceniano w badaniu klinicznym III fazy opisanym przez Furmana i wsp. [6]. U chorych leczonych idelalazybem i rytuksymabem obserwowano istotnie większy odsetek odpowiedzi (81% vs 13%, $p < 0,001$) oraz dłuższy PFS (nieosiągalny vs 5,5 miesiąca, $p < 0,001$) i OS (po 12 miesiącach: 92% vs 81%, $p = 0,02$) w porównaniu do monoterapii rytuksymabem. Korzystniejsze wyniki leczenia obserwowano niezależnie od obecności czynników złego rokowania, takich jak brak mutacji genów dla IGV_H czy delecja 17p/mutacja TP53 [6]. Leczenie było dobrze tolerowane, większość działań niepożądanych była stopnia ≤ 2 . Do najważniejszych działań niepożądanych idelalazybu należały: biegunka/zapalenie jelita grubego i zapalenie płuc (prawdopodobnie o podłożu autoimmunologicznym) oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz. W marcu 2016 roku przedstawione zostały dane z badań klinicznych III fazy dotyczące zwiększonego ryzyka poważnych zakażeń i zgonów z powodu zakażeń przede wszystkim CMV oraz *Pneumocystis jiroveci* u chorych leczonych idelalazybem w 1. linii w połączeniu z chemioterapią. W związku z tym, do czasu uzyskania wyników dokładnej analizy danych klinicznych wycofana została rekomendacja EMA dotycząca stosowania idelalazybu w 1. linii leczenia PBL. W lipcu 2016 r. ukazały się nowe rekomendacje EMA CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), zgodnie z którymi idelalazyb może być stosowany w 1. linii leczenia PBL u chorych z del17p/mutacją TP53, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia [49]. Wytyczne te mogą ulec zmianie. U wszystkich chorych leczonych idelalazybem należy bezwzględnie prze-

strzeżać zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego.

Antagoniści białka BCL-2

Limfocyty PBL cechują się istotnie dłuższym czasem przeżycia niż prawidłowe limfocyty w związku ze zwiększoną ekspresją antyapoptotycznego białka BCL-2. Wenetoklaks jest doustnym selektywnym inhibitorem BCL-2, który jako pierwszy lek z tej grupy uzyskał w kwietniu 2016 r. rejestrację FDA w leczeniu chorych na PBL z delecją 17p, którzy otrzymali co najmniej jedną linię wcześniejszego leczenia. Rejestracja Europejska planowana jest na drugą połowę 2016 roku. O ile leki pierwszej generacji wywoływały głębokie trombocytopenie – co było związane z dodatkowym hamowaniem Bcl-XL, aktualnie zarejestrowany w USA swoisty inhibitor BCL-2 (wenetoklaks) ma znacznie korzystniejszy profil bezpieczeństwa [50]. Wenetoklaks został zarejestrowany na podstawie wyników badania fazy I/II, w którym 116 chorych na PBL z delecją 17p otrzymywano w nawrocie choroby codzienną dawkę leku, począwszy od 20 mg do 400 mg dawki docelowej zwiększanej w okresie pięciu tygodni (po modyfikacji protokołu badania ze względu na toksyczność w przypadku większych dawek leku). U 80% uczestników badania obserwowano odpowiedź na leczenie. Całkowite remisje obserwowano u 20% chorych, a u 5% bardzo głębokie odpowiedzi z negatywną chorobą resztkową. W ocenie 15-miesięcznego czasu wolnego od progresji, 69% chorych otrzymywało dawkę 400 mg wenetoklaksu, pozostając w badaniu [9]. Tak duża skuteczność działania w grupach chorych o złym rokowaniu związana jest mechanizmem działania niezależnym od przekazywania ścieżki sygnałowej TP53, która jest zaburzona u chorych z delecją 17p [51]. Duża aktywność wiąże się również z koniecznością oceny ryzyka lizy guza, stosowania odpowiedniej profilaktyki oraz powolnego zwiększania dawki (Tab. III i IV). Najczęstsze skutki uboczne wenetoklaksu to neutropenia, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość oraz zmęczenie. Poważne powikłania mogą obejmować zapalenie płuc, gorączkę neutropeniczną, niedokrwistość hemolityczną i zaburzenia metaboliczne związane z zespołem lizy guza.

Nowe cząsteczki w badaniach klinicznych

Wiele nowych cząsteczek o różnych mechanizmach działania jest ocenianych w badaniach klinicznych u chorych na PBL. Wśród nich należy wymienić:

- Otreltuzumab (TRU-16) – humanizowane białko fuzyjne skierowane przeciw cząsteczce CD37. W badaniu klinicznym I fazy wykazano dobrą tolerancję terapii, odpowiedź uzyskano u 86% chorych wcześniej nieleczonych i 17% chorych z nawrotem PBL [52]. Lek jest aktualnie badany w skojarzeniu z rytuksymabem, obinutuzumabem lub idelalazybem.
- MOR208 – przeciwciało monoklonalne anty-CD19 ze zmodyfikowanym fragmentem Fc. W badaniu I fazy z eskalacją dawki MOR208 odpowiedź uzyskano u 66,7% chorych [53]. Lek jest aktualnie oceniany w badaniach klinicznych w skojarzeniu z lenalidomidem.

Tabela III – Ocena ryzyka zespołu lizy guza i profilaktyka przed rozpoczęciem leczenia
Table III – Assessment of risk of the tumor lysis syndrome and prophylaxis before starting the therapy

Ocena ryzyka lizy guza		
małe ryzyko	średnie ryzyko	duże ryzyko*
powiększone węzły chłonne < 5 cm	powiększone węzły chłonne >5 cm i <10 cm	powiększone węzły chłonne > 10 cm (w ocenie radiologicznej)
i	lub	lub
leukocytoza < 25 G/l	leukocytoza >25 G/l	leukocytoza >25G/l
		i powiększone węzły chłonne > 5 cm i <10 cm (w ocenie radiologicznej)
Profilaktyka zespołu lizy guza		
allopurinol 300–600 mg doustnie	allopurinol 300–600 mg doustnie	allopurinol 300–600 mg doustnie
od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia	od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia	od 72 godzin przed rozpoczęciem leczenia
nawodnienie 1,5–1 L doustnie od 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia	nawodnienie 2–3 L doustnie od 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji	nawodnienie 2–3 L doustnie od 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji
		od 24 godzin przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji
		rasburykaza 0,05–0,2 mg/kg (w zależności od lokalnych procedur, bezwzględnie u chorych z poziomem kwasu moczowego >8,0 mg/dl)

* Dodatkowym czynnikiem ryzyka zespołu lizy guza jest niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny < 80 ml/min.

Tabela IV – Biochemiczne wykładniki zespołu lizy guza
Table IV – Cairo-Bishop definition of laboratory tumor lysis syndrome

Parametr	Wartość	Zmiana po leczeniu
kwas moczowy	>8 mg/dl	powyżej 25%
potas	>6 mg/dl	powyżej 25%
fosforany nieorganiczne	>1,45 mmol/l	powyżej 25%
wapń	<1,75 mmol/l	powyżej 25%

- Duwelisib (IPI-145) – inhibitor hamujący PI3K δ i PI3K γ . W badaniu I fazy z eskalacją dawki uzyskano odpowiedź u 48% chorych i zmniejszenie węzłów chłonnych o \geq 50% u 89% [54]. Aktualnie w badaniach klinicznych lek jest oceniany w połączeniu z obinutuzumabem, ofatumumabem i immunochemioterapią FCR
- Akalabrutynib (ACP-196) – inhibitor BTK 2. generacji, działający w sposób bardziej selektywny niż ibrutynib. W badaniu fazy 1–2 uzyskano odpowiedź u 95% chorych z nawrotem PBL, przy czym odsetek odpowiedzi u chorych z del17p wynosił 100% [55]. W badaniach klinicznych lek jest oceniany w monoterapii oraz w połączeniu obinutuzumabem i chlorambucylem.
- Selineksor – selektywny inhibitor białka eksportu jądrowego eksportyny-1 jest oceniany w badaniach klinicznych w monoterapii w zespole Richtera.

Leczenie pierwszej linii

Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii

Decyzja o wyborze rodzaju terapii zależy przede wszystkim od prawidłowej oceny spodziewanego czasu przeżycia niezależnego od PBL u indywidualnego chorego (Ryc. 1). Celem leczenia osób rokujących dłuższe życie (>2 lat) jest wprowadzenie ich w głęboką remisję, bez minimalnej choroby

resztkowej po zastosowaniu w 1. linii najskuteczniejszej dostępnej terapii. Chorzy nierokujący z innych przyczyn dłuższego przeżycia (\leq 2 lat) powinni otrzymać leczenie mniej intensywne, a w skrajnych przypadkach jedynie paliatywne i jak najmniej toksyczne [56].

Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii pierwszej linii, są następujące:

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

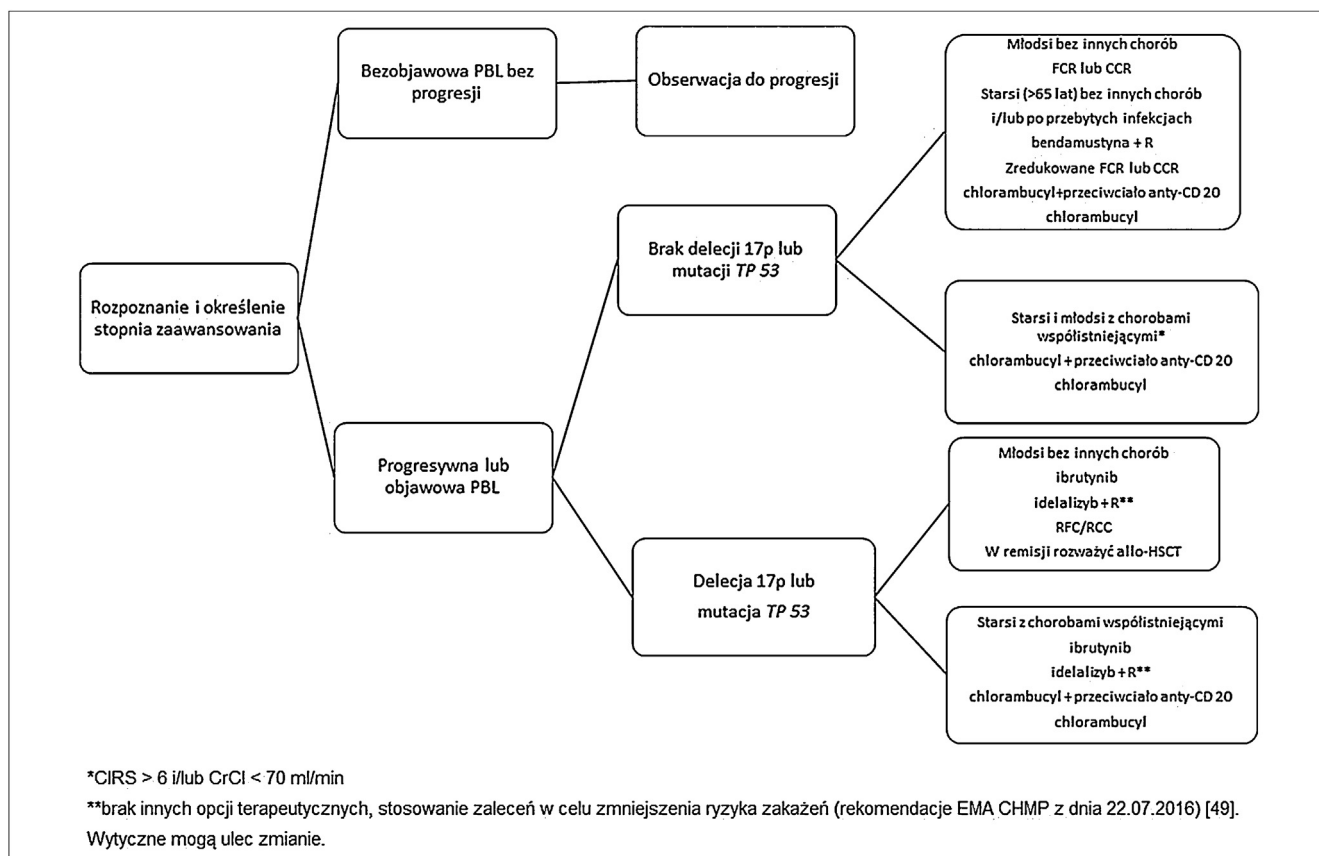
Do oceny chorób współistniejących najczęściej stosowana jest skala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) (Tab. V). Obejmuje ona ocenę 14 narządów/układów, według 5-stopniowej punktacji, w której zero punktów oznacza brak choroby/ prawidłową funkcję narządu, a cztery punkty stan zagrożenia życia [57, 58]. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, po szczególnym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia.

Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest obecność delekcji 17p/mutacji TP53, których obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn.

Chorzy bez delekcji 17p/mutacji TP53

Chorzy kwalifikowani do intensywnej chemioimmunoterapii

U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek standardem leczenia jest immunochemioterapia FCR lub CCR (Ryc. 1) [19, 20]. Nie odpowiada na takie leczenie jedynie około 10%



Ryc. 1 – Algorytm 1 linii leczenia PBL
Fig. 1 – Algorithm of 1 line treatment of CLL

chorych, niezależnie od stadium zaawansowania. Odpowiedź na leczenie chorych z del 17p jest gorsza, mediana PFS 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 [57, 58]. Ponadto, przed leczeniem analogami puryn należy zawsze oznaczyć klirens kreatyniny. Według badań grupy niemieckiej GCLLSG, intensywną immunochemioterapię można zastosować u chorych spełniających następujące kryteria:

- liczba punktów w skali CIRS ≤ 6 i
- CrCl ≥ 70 ml/min [59].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESMO, u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną, raczej niż schematy z analogami puryn [12].

Chorzy niekwalifikowani do intensywnej immunochemioterapii

U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii zalecanym aktualnie standardem leczenia (ESMO, NCCN) jest immunochemioterapia w postaci chlo-

rambucylu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab, ofatumumab) [12].

W chorych w bardzo zaawansowanym wieku, złym stanie ogólnym, przy braku możliwości zastosowania leków drogą dożylną można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem.

Chorzy z delecją 17p/mutacją TP53

Wprowadzenie do terapii PBL inhibitorów BCR wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych z delecją 17p/mutacją TP53. Leki te uważane są obecnie za najskuteczniejszą spośród konwencjonalnych metod terapii u chorych z delecją 17p/mutacją TP53. Aktualnie zalecaną opcją leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych (ESMO, NCCN) są inhibitory BCR: ibrutinib i idelalisib w połączeniu z rytuksymabem [12, 60]. Idelalisib, zgodnie z rekomendacją EMA CHMP, może być stosowany w 1. linii leczenia PBL u chorych z del17p/mutacją TP53, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka powikłań infekcyjnych [49]. Wobec braku dostępności do inhibitorów BCR, inne opcje obejmują: alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami, rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami kortykosteroidów (metyprednizolon),

schematy FCR/CCR. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii 1. linii przedstawiono na [rycynie 1](#).

Leczenie nawrotowej/opornej PBL

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_2 M, 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. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR lub CCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w 1. linii [61, 62]. W badaniu REACH porównującym schemat FC vs FCR u chorych wcześniej leczonych wykazano korzyść z dodania rytuksymabu do schematu FC w odniesieniu do przedłużenia PFS, bez istotnych różnic w całkowitym przeżyciu [61]. 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) [63]. Podobną skuteczność wykazano w przypadku schematu CCR, którego zastosowanie pozwoliło uzyskać odpowiedź u 78% chorych z oporną/nawrotową PBL, po wielu liniach wcześniejszego leczenia [62]. 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 [64]. W praktyce u chorych otrzymujących FCR w pierwszej linii, którzy wymagają leczenia w okresie 24–36 miesięcy od ostatniej terapii, coraz częściej zmienia się leczenie na immunochemioterapię BR lub w przypadku obecności del17p lub/i mutacji TP53 na nowe inhibitory BCR lub BCL-2, ze względu na niekorzystne rokowanie porównywalne do chorych, u których obserwowano nawrót w okresie do 2 lat po immunochemioterapii FCR lub CCR [65].

W przypadku wcześniejszego nawrotu lub opornej 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 nowych inhibitorów przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy – ibrutynibu lub idelalazybu z rytuksymabem. W najbliższej przyszłości można również oczekiwać rejestracji wenetkolaksu w Unii Europejskiej dla tej grupy chorych. W przypadku braku dostępności do nowych leków możliwe jest podanie alemtuzumabu, dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem lub leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych. U pacjentów młodszych z delecją 17p należy rozważyć allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych.

Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie niezawierające tego leku [44]. Spośród różnych dostępnych opcji terapeutycznych lek ten był najbardziej skuteczną u chorych leczonych wcześniej według schematu FCR [66].

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 do grupy otrzymującej fludarabinę w monoterapii [67]. 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 do protokołów zawierających rytuksymab połączone z FC lub bendamustyną [68].

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 [69]. Podobną skuteczność ofatumumabu w monoterapii obserwowano w grupie osób starszych >70. roku życia oraz mających niekorzystne rokowanie, w tym u chorych z del 17p.

Stosowanie immunochemioterapii R-CHOP ma aktualnie coraz bardziej ograniczone znaczenie w terapii chorych na PBL. Jedynym pewnym wskazaniem jest transformacja Richtera do DLBCL, w pozostałych wskazaniach nie wykazano korzyści z takiej formy leczenia, wskazując na ograniczoną skuteczność przy dość wysokiej toksyczności [70]. W badaniu grupy niemieckiej GSGCLL określono skuteczność terapii R-CHOP u chorych na PBL wysokiego ryzyka, z cytopeniami autoimmunologicznymi oraz w transformacji do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, zespół Richtera). Pomimo całkowitych odsetków odpowiedzi między 54–74%, mediany czasu do progresji były zaskakująco krótkie i wynosił 9–10 miesięcy. Ze względu na toksyczność m.in. hematologiczną obserwowaną u 92% chorych i ciężkie powikłania infekcyjne u 28%, leczenie przerywano aż u 45% chorych. Dlatego schemat R-CHOP nie jest zalecany w leczeniu chorych na PBL innych niż zespół Richtera w postaci DLBCL. Leczenie cytopenii autoimmunologicznych powinno się odbywać z wykorzystaniem schematu RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon).

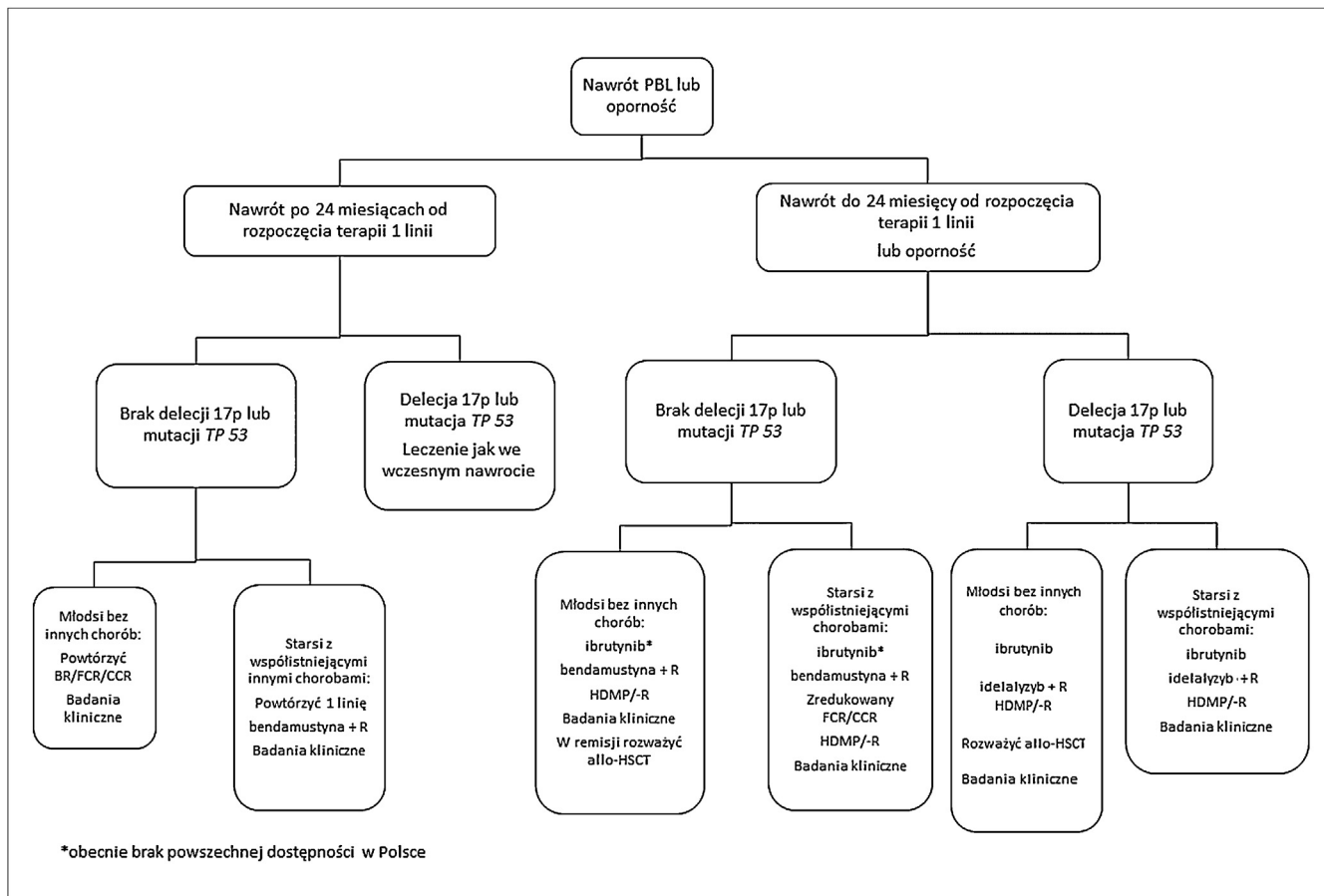
Tabela V – Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS
Table V – Evaluation of comorbidities using CIRS scale

Opis	Stopień dysfunkcji	Liczba punktów
Brak problemów zdrowotnych ze strony danego narządu (układu) lub problemy medyczne w przeszłości bez następstw klinicznych	brak	0
Aktualny problem zdrowotny niewymagający lub okresowo wymagający leczenia, (np.: przepuklina, żylaki odbytu, astma leczona okresowo za pomocą okresowo wziewnych leków rozszerzających oskrzela, zgaga leczona okresowo lekami zubożającymi) lub istotne problemy zdrowotne w przeszłości (np. kamica nerkowa), w tym leczone operacyjnie (histerektomia, cholecystektomia), rokowanie dobre, aktywność prawidłowa	łagodna	1
Obecność choroby (zaburzeń funkcji) wymagających stałego przyjmowania leków (skuteczność leczenia 1. linii), rokowanie dobre, aktywność nieznacznie ograniczona (np.: astma leczona wziewnymi kortykosteroidami, refluks żołądkowo-przelykowy lub choroba zwyrodnieniowa stawów – wymagające codziennego przyjmowania leków)	umiarkowana	2
Obecność choroby przewlekłej, brak skuteczności leczenia pierwszej linii, rokowanie niepewne, istotne ograniczenie aktywności (np.: objawy duszniczej bolesnej pomimo leczenia, niewydolność krążenia lub/i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia skojarzonego)	ciężka	3
Stan nagły wymagający natychmiastowego leczenia lub hospitalizacji, rokowanie złe (np.: niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, niezdolność dróg moczonych, krwawienie z przewodu pokarmowego) lub ciężka niewydolność narządowa (niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, przewlekła obturacyjna choroba płuc wymagająca tlenoterapii), ciężkie uszkodzenie narządów zmysłów (prawie całkowita ślepota lub głuchota),	bardzo ciężka	4
Narząd/układ	Określenie choroby/dysfunkcji	Liczba punktów
Serce		
Ciśnienie tętnicze		
Naczyniowy		
Oddechowy		
Oczy/nos/uszy/gardło		
Przewód pokarmowy – górny odcinek		
Przewód pokarmowy – dolny odcinek		
Wątroba		
Nerki		
Moczowo-płciowy		
Kostno-mięśniowy		
Endokrynnymetaboliczny		
Neurologiczny		
Psychiczny		
		Razem:

Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) pozostaje jedyną metodą, która może doprowadzić do wyleczenia PBL. Jednak z powodu poważnych powikłań związanych z tą procedurą jest ona zalecana jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka. W 2007 r. Dreger i wsp. [71] przedstawili wytyczne EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), zgodnie z którymi allo-HSCT powinna być rozważona u młodszych chorych opornych na analogi puryn lub z wczesnym nawrotem (<12 miesięcy) i u chorych z delecją 17p. 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 [72]. 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 [73].

Wprowadzenie inhibitorów BCR i antagonistów BCL-2 istotnie zmieniło możliwości leczenia chorych na opomą/nawrotową PBL i wpływa również na zmianę wskazań do allo-HSCT. W aktualizacji badań rejestracyjnych wykazano istotne przedłużenie przeżycia dla nowych leków w badaniach dwuramiennych. Idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z rytuksymabem w monoterapii przedłużał istotnie medianę PFS z 7,3 miesiąca do 19,4 miesiąca (HR = 0.25; p < 0,0001), OS w grupie otrzymującej idelalizyb nie został osiągnięty, a w grupie otrzymującej placebo wynosił 20,8 miesiąca (HR = 0.34; p = 0,0001) [74]. Aktualizacja wyników badania Resonate wskazuje na redukcję ryzyka progresji



Ryc. 2 – Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL
Fig. 2 – Recommendations on the choice of therapy in patients with refractory or relapsed CLL

o 89% w porównaniu do leczenia ofatumumabem. Dodatkowo, pomimo skrzyżowania grup (crossover) obserwowano dalszą poprawę całkowitego przeżycia do 86% po 18 miesiącach leczenia. [75]. Wenetoklaks w badaniu jednoramiennym w grupie chorych wysokiego ryzyka wykazał dużą aktywność i może stać się atrakcyjną opcją terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami ścieżki sygnałowej TP53. Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do zmiany miejsca allogenicznego przeszczepienia w leczeniu PBL. Według zaleceń ESMO, allo-HSCT należy rozważyć u chorych z szybkim nawrotem po immunochemioterapii i/lub delecją 17p/mutacją TP53, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia inhibitorami BCR lub antagonistami BCL-2 (alternatywą jest kontynuacja leczenia) oraz u chorych z niepowodzeniem po wielu liniach leczenia [12].

Podsumowując dostępne opcje terapeutyczne, w leczeniu kolejnych linii powinno się rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BCL-2, jeśli są one dostępne. Można też stosować schematy FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), CC, CCR, 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. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL przedstawiono na rycinie 2.

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 ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Hayat MJ, Howlader 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] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–1110.
- [4] Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al., for the COMPLEMENT 1 Study Investigators. Chlorambucil plus of atumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPEMENT1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873–1883.
- [5] 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.
- [6] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.
- [7] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425–2437.
- [8] Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood* 2016;128:331–336.
- [9] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311–322.
- [10] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768–778.
- [11] Deeks ED. Venetoclax: First global approval. *Drugs* 2016;76:979–987.
- [12] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (Suppl. 5):v78–v84.
- [13] Robak T, Hus I, Błoński Z, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. *Acta Hematol Pol* 2014;45:221–239.
- [14] International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016 May 13 [Epub ahead of print].
- [15] Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil–still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11 (Suppl1):S2–S6.
- [16] Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2011;25:473–478.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Robak T, Blonski JZ, Jamrozak K, et al. A randomized, multicenter study (PALGCLL4/ML21283) 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.
- [21] 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.
- [22] Smolej L, Spacek M, Brychtova Y, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Robak T, Błoński 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.
- [27] 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.
- [28] Robak T, Jamrozak 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Knauf WU, Lissitchkov 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Fischer K, Bahlo J, Fink A-M, et al. Extended followup of the CLL8 protocol, a randomized phase-III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) comparing fludarabine and cyclophosphamide (FC) to FC plus rituximab (FCR) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results on survival, progression-free survival, delayed neutropenias and secondary malignancies confirm superiority of the FCR regimen. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120.
- [37] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-215.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res* 2013;37:986-994.
- [41] 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.
- [42] Smolej L, Spacek M, Brychtova Y, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-942.
- [46] Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604.
- [47] Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;124. Abstract 642.
- [48] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- [49] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002568.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- [50] Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013;19:202-208.
- [51] Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood* 2016;127:3215-3224.
- [52] Byrd JC, Pagel JM, Awan FT, et al. A phase 1 study evaluating the safety and tolerability of oltretuzumab, an anti-CD37 mono-specific ADAPTIR therapeutic protein in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123:1302-1308.
- [53] Woyach JA, Awan F, Flinn IW, et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. *Blood* 2014;124:3553-3560.
- [54] Patel M, Kahl BS, Horwitz SM, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase- δ , in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;122:677.
- [55] Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:323-332.
- [56] 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.
- [57] Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-626.
- [58] Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1926-1931.
- [59] Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:85-96.
- [60] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. National comprehensive cancer network. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:326-362.
- [61] 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.
- [62] Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;79:107-113.
- [63] 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.

- [64] 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.
- [65] Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol* 2015;90:511-514.
- [66] Fornecker. et al. IWCLL Meeting Cologne 2013. Abstract 5.8.
- [67] Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1204-1213.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 2014;89:E239-E243.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (ZYDELIG®) plus rituximab (R) for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): efficacy analysis in patient subpopulations with del (17p) and other adverse prognostic factors. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;124. Abstract 330.
- [75] Brown JR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Updated analysis of the efficacy of ibrutinib vs. ofatumumab in genetic subgroups and overall safety in the phase 3 RESONATE trial in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). W: 20th Annual International Congress on Hematologic Malignancies; 2016.