



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Przewlekła białaczka limfocytowa u ludzi starszych****Chronic lymphocytic leukemia in older patients****Tadeusz Robak***

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 10.09.2012

Zaakceptowano: 23.01.2013

Dostępne online: 16.03.2013

Słowa kluczowe:

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

Keywords:

- Chronic lymphocytic leukemia
- Elderly-Co-morbidities
- Performance status-Biological age
- Chlorambucil
- Purine nucleoside analogs
- Monoclonal antibodies
- New agents

A B S T R A C T

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is predominantly a disease of the elderly, with a median age at diagnosis of 70 years. However, the definition of a cut-off point for a patient to be considered elderly is an important issue. The majority of epidemiological studies and clinical trials use a cut-off point of 65 or 70 years to select the elderly population for this leukemia, but more than half of the patients who require therapy are older than 70 years of age. Advanced age has consistently been associated with a poor prognosis in patients with CLL, predominantly due to the frequent occurrence of co-morbid conditions. Such concerns may result in a less aggressive therapeutic approach. Performance status, biological age and number, severity of comorbid conditions should be incorporated into decision-making process with regard to intensity of treatment. 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 this patient population, chlorambucil is still accepted as the first-line treatment and this agent remains the backbone of treatment against which the new protocols should be tested.

© 2013 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) występuje najczęściej u osób starszych, a mediana wieku chorych podczas rozpoznania wynosi 70 lat. Ponad 90% chorych jest starszych niż

50 lat, a kolejne 40% pacjentów ma ponad 75 lat i 15% powyżej 85 lat [1, 2]. 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, kładrybina, pentostatyna)

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź.
Adres email: robaktad@onet.pl.

i przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, ofatumumab, alemtuzumab) [3, 4]. Jednakże intensyfikacja leczenia nie jest możliwa u wszystkich chorych na PBL, a zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i z współistniejącymi chorobami [5]. Z drugiej strony wiek pacjentów zakwalifikowanych do większości prób klinicznych wykazujących skuteczność nowych metod terapeutycznych wynosi o 10–15 lat mniej niż wiek wszystkich chorych podczas rozpoznania i tylko nieliczni chorzy mają powyżej 75 lat. Nawet do badań przeznaczonych dla pacjentów w starszym wieku rzadko rekrutowani są pacjenci powyżej 75. roku życia [6–8]. Dlatego nie wszystkie metody leczenia wprowadzane na podstawie wyników badań klinicznych dają istotne korzyści w leczeniu starszych pacjentów [6]. W konsekwencji nie ma standardów postępowania dla tej grupy chorych. Istnieją jedynie wytyczne dotyczące prowadzenia badań klinicznych w grupie starszych chorych na PBL zaproponowane przez IWCLL [9].

Ocena geriatryczna chorych na PBL

Starzeniem określono stan postępującej utraty tolerancji na stres spowodowany obniżeniem funkcjonalnych rezerw wielonarządowych, zwłaszcza zwolnionego wydalania leków przez nerki. U starszych chorych nasila się działanie mielosupresyjne leków przeciwbiałczkowych, częściej występuje zapalenie błon śluzowych, kardiotoxyczność i neurotoksyczność. Należy jednak podkreślić, że wiek kalendarzowy nie jest identyczny z wiekiem biologicznym i wielu pacjentów w starszym wieku dobrze toleruje bardziej agresywne leczenie, podobnie jak młodszy chorzy.

Zaawansowany wiek chorych na PBL wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi młodszymi, głównie z powodu częstszego występowania chorób współistniejących. Jednakże w grupie chorych w tym samym wieku chronologicznym ich stan biologiczny jest zróżnicowany i niektórzy są zdrowsi niż inni. Stan ogólny, wiek biologiczny i liczba oraz nasilenie chorób współistniejących powinny mieć wpływ na wybór terapii, zwłaszcza w kontekście intensywności leczenia [10]. Czynniki te mogą bowiem wpływać na tolerancję terapii, przede wszystkim analogów puryn, szczególnie po ich skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem. [7, 11]. Dotychczas nie ma randomizowanych badań, które by wykazały przewagę tych leków nad monoterapią chlorambucylem u starszych pacjentów [8]. Dla tego w tej populacji chorych chlorambucyl jest wciąż akceptowanym lekiem w pierwszej linii terapii i stanowi punkt odniesienia w randomizowanych badaniach klinicznych nowych leków [12]. Optymalna dawka i sposób podawania chlorambucylu nie zostały dotychczas jednoznacznie ustalone. Wiadomo jednak, że większy odsetek odpowiedzi można uzyskać po zastosowaniu większych dawek tego leku. Z drugiej strony, starsi pacjenci, bez ciężkich chorób współistniejących i z prawidłową funkcją nerek, mogą dobrze tolerować bardziej agresywną terapię i mieć podobny profil toksyczności leków jak chorzy młodszy.

W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się geriatrycznej ocenie chorych onkologicznych, w tym również chorych na PBL [13, 14]. W tym celu stosuje się skalę Karnofsky'ego lub

skalę ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Ocenę geriatryczną można poszerzyć, stosując kwestionariusz całkowitej dziennej aktywności (ADL; *ability complete activities of daily living*) i instrumentalną dzienną aktywność (IADL; *instrumental activities of daily living scale*) [15]. ADL i IADL stanowią integralną część rozszerzonej oceny geriatrycznej (CGA; *comprehensive geriatric assessment*), uwzględniającą stan funkcjonalny starszych pacjentów, współistniejące choroby, stan odżywienia, stan psychologiczny, socjalne wsparcie oraz stan medyczny. Zastosowanie CGA u starszych chorych na nowotwory pozwala przewidzieć chorobowość i zgon, a także toksyczność chemioterapii [16, 17]. Obecnie duże praktyczne znaczenie w ocenie współistniejących chorób ma skala CIRS (*cumulative illness rating scale*). Skala ta obejmuje ocenę starszych pacjentów z PBL w badaniach klinicznych [6, 12]. Niemiecka Grupa Badawcza CLL (GCLLSGCLL5) przyjęła metodę CIRS (*cumulative illness rating scale*) do oceny współistniejących chorób u chorych na nowotwory [18].

Innym aspektem leczenia starszych chorych na PBL jest jakość życia. Ustąpienie objawów klinicznych po zastosowaniu terapii może tę jakość poprawić. Z drugiej jednak strony bardziej toksyczne leczenie i związane z nim objawy niepożądane mogą jakość życia pogorszyć. Warunki socjalne i sytuacja rodzinna mogą mieć większe znaczenie w tej grupie pacjentów niż u chorych młodszych.

Badania kliniczne prowadzone u starszych pacjentów

Dotychczas przeprowadzono nieliczne badania u starszych pacjentów (Tab. 1) [19–24]. Eichorst i wsp. porównali skuteczność i toksyczność fludarabiny z chlorambucylem u 200 chorych z medianą wieku 70 lat w badaniu GCLLSGCLL5 [11]. Większy odsetek CR uzyskano u chorych leczonych fludarabiną (7%) niż u chorych leczonych chlorambucylem (0%). Jednakże czas wolny od progresji (PFS) był podobny w obydwu grupach. Co więcej, mediana przeżycia była dłuższa u chorych leczonych chlorambucylem (64 m-ce) niż fludarabiną (46 m-cy). W podobnym badaniu u młodszych chorych dłuższy czas wolny od progresji i dłuższe przeżycie uzyskano po leczeniu fludarabiną niż chlorambucylem [19]. Gorsze wyniki u starszych pacjentów leczonych fludarabiną mogą wynikać z większej toksyczności analogu puryn w tej grupie chorych. Mielosupresję 3. lub 4. stopnia obserwowano u 42% chorych leczonych fludarabiną i 23% leczonych chlorambucylem ($p = 0,005$). Infekcje 3. lub 4. stopnia stwierdzono odpowiednio u 8% i 4% pacjentów. W naszym badaniu, porównującym kladrybinę z chlorambucylem, również obserwowaliśmy trend do dłuższego przeżycia chorych leczonych chlorambucylem u pacjentów powyżej 70. roku życia [20]. U starszych pacjentów z PBL podejmowano próby stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu (GM-CSF). Spośród 28 pacjentów, u których stosowano rytuksymab i GM-CSF, odsetek odpowiedzi wynosił 61%, w tym CR 7%. Większy odsetek odpowiedzi uzyskano u chorych nieleczonych (74%) niż u chorych otrzymujących wcześniej inne leki (46%) [21].

W badaniu UKCLL4 porównywano chlorambucyl z samą fludarabiną i fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem [22]. Ponad 30% chorych w tym badaniu miało więcej niż 70

Tabela I – Skuteczność leczenia starszych chorych na białaczkę limfocytową w badaniach klinicznych
Table I – The effectiveness of treatment of elderly patients with lymphocytic leukemia in clinical trials

Badanie	Leczenie	Liczba chorych	Wiek	Charakterystyka chorych	Odsetek odpowiedzi	CR	PFS	Czas przeżycia
Eichorst i wsp. [11]	fludarabina vs chlorambucyl	193	> 65 lat	Nieleczeni	72% vs 51%	7% vs 0%	18 m vs 11 m	46 m vs 64 m
Catovsky i wsp. [22]	fludarabina vs chlorambucyl vs FC	777	30% ≥ 70 lat	Nieleczeni	83% vs 72% vs 94%	39% vs 24% vs 54%	BD	BD
Robak i wsp. [46]	cladribina	43	> 70 lat	Nieleczeni (33) i we wznowie (10)	70%	30,2%	BD	
Forconi i wsp. [32]	chlorambucyl, FC	26	Mediana 70 lat	Nieleczeni (14) i we wznowie (12)	92%	46%	48 m	BD
Hillmeni i wsp. [37]	rytuksymab + chlorambucyl	100	Mediana 70 lat	Nieleczeni	82%	9%	23,9 m	BD
Goede i wsp.	GA-101 + chlorambucyl	6	76 lat	Nieleczeni	100%	BD	BD	BD
Schwidel i wsp. [30]	fludarabina, FC, FCM	32	> 65 lat	Nieleczeni i wcześniej leczeni	59%	0	7 m	25 m
Schanefeld i wsp. [34]	rytuksymab + pentostatyna + cyklofosfamid	64	> 70 lat < 70 lat	Nieleczeni i wcześniej leczeni	83% vs 93%	39% vs 41%	BD	BD
Hillmen i wsp. [36]	alemtuzumab vs chlorambucyl	149 vs 148	59 vs 60	60 (36–83)	76% vs 56%	24% vs 2%	23,3 m vs 14,7 m	BD
Ferajoli i wsp. [21]	rytuksymab + GM-CSF	39	> 70 lat	Nieleczeni	61%	7%	BD	BD
Badoux i wsp. [42]	lenalidomid	60	> 65 lat	Nieleczeni	65%	10%	2-letni PFS 60%.	88% żyło, gdy mediana obserwacji 29 m

FC – fludarabina + cyklofosfamid; FCM – fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron; BD – brak danych; CR – całkowita remisja; PFS – czas wolny od progresji.

lat. Skuteczność leczenia w poszczególnych ramionach była podobna. Jednakże neutropenia występowała częściej u chorych leczonych fludarabiną lub FC.

Postępów w leczeniu PBL dokonano ostatnio, stosując immunochemioterapię rytuksymabem w skojarzeniu z fludarabiną (RFC) [23]. W 2005 r. Ferajoli i wsp. wykazali, że skuteczność immunochemioterapii RFC u chorych powyżej 70. roku życia jest mniejsza niż u młodszych pacjentów [24]. Chorzy ci częściej mieli przerywaną terapię przed zakończeniem planowanych 6 cykli z powodu mielosupresji i toksyczności niehematologicznej w przeciwieństwie do młodszych pacjentów. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu porównującym skuteczność RFC z chemioterapią FC mediana wieku chorych wynosiła 61 lat, a u 1/3 pacjentów, którzy mieli ponad 65 lat, nie było współistniejących innych chorób. Badanie to wykazało większą skuteczność RFC niż FC w odsetku wszystkich i częściowych odpowiedzi oraz czasie trwania remisji i całkowitego przeżycia. Chorzy ci stosunkowo dobrze tolerowali leczenie w obydwu ramionach i w starszych grupach wiekowych. Jednakże jego wyników nie można przenosić na wszystkich starszych pacjentów oraz chorych z współistniejącymi chorobami, gdyż nie byli oni włączani do badania. W randomizowanym badaniu GCLLSGCLL8 wykazano większą skuteczność immunochemioterapii RFC niż samej chemioterapii FC u wcześniej nieleczonych chorych [25]. Podobne różnice obserwowano u chorych opornych na leki alkilujące lub w nawrocie po leczeniu fludarabiną w badaniu REACH [26]. Jednakże w badaniach tych uczestniczyli głównie młodzi

pacjenci, a tylko 10% chorych miało ponad 70 lat. U chorych powyżej 65. roku życia nie obserwowano większej skuteczności immunochemioterapii. U starszych chorych stwierdzono również większą toksyczność hematologiczną i częściej występowały infekcje. Zmniejszenie toksyczności próbowano osiągnąć poprzez redukcję dawek cytostatyków i zwiększenie dawki rytuksymabu [27]. Chorzy otrzymali fludarabinę w dawce 20 mg/m² i cyklofosfamid 150 mg/m² przez 3 dni oraz rytuksymab 375 mg/m² pierwszego dnia i 500 mg/m² czwartego dnia cyklu. Po zastosowaniu chemioterapii chorzy otrzymywali G-CSF. Rytuksymab stosowano również w leczeniu podtrzymującym 500 mg/m² co 3 miesiące aż do nawrotu. Odpowiedź uzyskano u wszystkich chorych, w tym CR u 79% pacjentów, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,3 miesiąca [27]. Neutropenię 3. lub 4. stopnia obserwowano po 13% cykli w porównaniu z 52% chorych, u których stosowano oryginalny cykl RFC [28]. Opublikowane ostatnio odległe wyniki potwierdzają bardzo dużą skuteczność tego programu i stosunkowo małą toksyczność, wskazującą na jego potencjalną przydatność również u starszych pacjentów. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi obecnie 5,8 roku, a mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta [29]. W innym badaniu oceniającym skuteczność fludarabiny w różnych kombinacjach stwierdzono znaczną toksyczność takiego leczenia u starszych pacjentów [30]. Niektórzy autorzy sugerują natomiast, że indywidualizowane leczenie fludarabiną stosowaną w skojarzeniu z innymi lekami może być skuteczne i dobrze tolerowane przez starszych chorych [31].

W celu zmniejszenia toksyczności skojarzonej chemioterapii fludarabiną redukowano dawki tych leków, zwłaszcza u chorych starszych i z współistniejącymi chorobami [32]. Inni badacze oceniali skuteczność i toksyczność innego analogu puryn, pentostatyny, kojarzonej z rytuksymabem i cyklofosfamidem (RPC) [33]. W retrospektywnym porównaniu RFC i RPC wykazano, że RPC jest terapią mniej mielosupresyjną, a neutropenia i małopłytkowość występowały rzadziej niż u chorych leczonych RFC. Ponadto chorzy leczeni RPC rzadziej wymagali redukcji dawek leków i większość pacjentów otrzymała planowane sześć cykli terapii. W innym badaniu Schanefeld i wsp. wykazali, że skuteczność RPC u wcześniej nieleczonych chorych w wieku powyżej 70 lat jest podobna jak u chorych młodszych [34]. Odsetek CR w obydwu grupach wynosił odpowiednio 39% i 41%. Odsetek chorych, którzy otrzymali sześć planowanych cykli leczenia, był podobny w obydwu grupach. Nie wykazano również różnic pacjentów wymagających redukcji dawek leków, występowania hematologicznej toksyczności 3.-4. stopnia, powikłań infekcyjnych i toksyczności niehematologicznej. Jednakże chorzy z obniżonym klirensiem kreatyniny, w gorszym stanie ogólnym lub z podwyższonym poziomem β_2 -mikroglobuliny częściej wymagali redukcji dawek leków. Dalsze zmniejszenie toksyczności próbowano uzyskać, eliminując z programu cyklofosfamid i zwiększając dawkę pentostatyny do 4 mg/m^2 [35]. Do badania zakwalifikowano 33 wcześniej nieleczonych chorych z medianą wieku 65 lat, w tym 9 chorych powyżej 70 lat. Odsetek odpowiedzi wynosił 76% i CR 27%. Sześć planowanych cykli otrzymało 85% chorych, a u 18% wydłużono przerwy między cyklami.

W badaniu CAM 307 porównywano alemtuzumab i chlorambucyl w leczeniu pierwszej linii [36]. Mediana wieku chorych wynosiła 59 lat u chorych leczonych alemtuzumabem i 60 lat u chorych leczonych chlorambucylem. U pacjentów leczonych alemtuzumabem stwierdzono większy odsetek odpowiedzi, w tym CR, niż u chorych leczonych chlorambucylem. W badaniu tym 1/3 chorych miała ponad 65 lat. W tej grupie odpowiedź na leczenie była również wyższa po leczeniu alemtuzumabem (76%) niż chlorambucylem (56%). Jednakże czas trwania odpowiedzi (PFS) był podobny w obydwu grupach (12,5 m-ca). Natomiast u chorych poniżej 65. roku życia PFS był dłuższy po leczeniu alemtuzumabem (17,7 m-ca) niż chlorambucylem (11,7 m-ca).

U starszych pacjentów proponuje się również immunochemioterapię rytuksymabem i chlorambucylem. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii chlorambucyl podawano w dawce $10 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 7 dni raz w miesiącu przez 6 miesięcy i rytuksymab 375 mg/m^2 w 1. cyklu i 500 mg/m^2 w cyklach 2.-8. [37]. U chorych odpowiadających na leczenie chlorambucyl podawano przez 6 kolejnych cykli. Do badań włączono 100 chorych w wieku od 43 do 86 lat (mediana 70 lat). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 82% chorych, w tym 49% CR. Mediana PFS wynosiła 23,9 miesiąca. U 39% chorych obserwowano neutropenię 3. lub 4. stopnia. Wyniki te były lepsze niż u chorych leczonych chlorambucylem w badaniu LRFCLL4. W podobnym badaniu włoskim chlorambucyl stosowano w dawce $8 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 7 dni raz w miesiącu przez 8 miesięcy [38]. W 3. cyklu dodawano rytuksymab

375 mg/m^2 , a w cyklach 4.-8. 500 mg/m^2 . U chorych odpowiadających na leczenie rytuksymab kontynuowano w leczeniu podtrzymującym w dawce 375 mg/m^2 co 2 miesiące przez 2 lata. Do badania przeznaczano chorych w wieku poniżej 65 lat oraz powyżej 60 lat, jeśli nie kwalifikowali się do leczenia analogami puryn. Spośród 54 chorych z medianą wieku 67,5 roku 54% było w wieku powyżej 70 lat. Odsetek odpowiedzi wynosił 81,4% i CR – 16,7%. Piętnaście procent chorych nie ukończyło planowanego leczenia i w 15% cykli redukowano dawkę leków. U 17% chorych obserwowano neutropenię 3.-4. stopnia.

Rytuksymab kojarzono również z bendamustyną (BR) – spośród wcześniej nieleczonych chorych 26% było w wieku powyżej 70 lat [39]. Odsetek odpowiedzi wynosił 91% i CR 33%. Neutropenię 3.-4. stopnia stwierdzono u 5% chorych. Obecnie kontynuowane są randomizowane badania porównujące BR z FCR u wcześniej nieleczonych chorych.

Inną opcją terapeutyczną jest kojarzenie rytuksymabu z dużymi dawkami metyloprednizonu (HDMP). HDMP podawano w dawce $1 \text{ g/m}^2/\text{dobę}$ przez trzy dni do 3 cykli [40]. 1/3 chorych była w wieku powyżej 70 lat. Kotrimoksazol i flukonazol podawano profilaktycznie, a u chorych z hipogammaglobulinemią stosowano profilaktycznie immunoglobuliny. Odsetek odpowiedzi wynosił 96% i CR 32%, a wyniki były podobne u starszych i młodszych chorych. Neutropenia 3.-4. stopnia występowała tylko u 3% chorych, a infekcje 3.-4. stopnia u 14% pacjentów. Bezpośrednio po zakończeniu terapii obserwowano obniżenie poziomu immunoglobulin. Należy jednak podkreślić, że chorzy z chorobą wrzodową żołądka, cukrzycą, psychozą posterydową, zapaleniem trzustki i z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby B lub C oraz HIV byli wykluczeni z badania.

Obecnie prowadzone jest badanie randomizowane u chorych na PBL w starszym wieku i z współistniejącymi chorobami porównujące chlorambucyl z rytuksymabem i chlorambucylem oraz obinutuzumabem (GA-101) i chlorambucylem. Do badania kwalifikowani są pacjenci z CIRS powyżej 6 lub klirensiem kreatyniny poniżej 70 ml/min [41].

Przypuszcza się, że leki nowej generacji mogą być bardziej skuteczne i mniej toksyczne od chlorambucylu u starszych pacjentów. Jednym z nich jest lek immunomodulujący – lenalidomid. Badoux i wsp. przedstawili wyniki leczenia tym środkiem u pacjentów powyżej 65. roku życia [42]. Lenalidomid stosowano w dawce początkowej 5 mg i zwiększano ją stopniowo do 25 mg aż do progresji choroby. Odsetek odpowiedzi wynosił 65%, w tym u 6 (10%) uzyskano CR. Neutropenia była najczęstszym objawem niepożądanym, a u 8 chorych (13%) stwierdzono infekcję 3. lub 4. stopnia. Obecnie prowadzone jest randomizowane badanie (ORIGIN) u starszych chorych oceniające skuteczność i toksyczność lenalidomidu w porównaniu z chlorambucylem. Ostatnio opublikowano wyniki leczenia za pomocą lenalidomidu i rytuksymabu u 59 chorych w wieku 42-82 lat z oporną lub nawrotową PBL [43]. Odsetek odpowiedzi wynosił 66% w tym CR 12%.

Wnioski

Pacjenci starsi, z współistniejącymi chorobami, stanowią znaczny odsetek wszystkich chorych na PBL. Leczenie w tej

grupie powinno uwzględniać równowagę pomiędzy skutecznością stosowanych leków i ich toksycznością. Dotychczas niewiele badań klinicznych przeprowadzono selektywnie u starszych chorych. Immunochemioterapia rytuksymabem w połączeniu z analogami puryn i/lub cyklofosfamidem jest mniej skuteczna u starszych pacjentów, a jej toksyczność znaczna. Dlatego mniej toksyczne leczenie, np. chlorambucylem z lub bez rytuksymabu, pozostaje dla nich standardem terapeutycznym do czasu uzyskania wyników randomizowanych badań, które potwierdzą większą skuteczność i lepszą tolerancję leków nowszej generacji, jak lenalidomid, inhibitory kinaz czy przeciwciała monoklonalne [44, 45].

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.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220-241.
- [2] Lamanna N. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7: 21-25.
- [3] Robak T. Przeciwciała monoklonalne w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Acta Haematol Pol* 2012;43:99-106.
- [4] Robak T, Jamroziak K, Robak P. Current and emerging treatments for chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2009;69:2415-2449.
- [5] Robak P, Smolewski P. Współczesne poglądy na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. *Acta Haematol Pol* 2011;42:53-62.
- [6] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6). vi50-4.
- [7] Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009;50:171-178.
- [8] Smolej L. Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Pharm Des* 2012;18:3399-3405.
- [9] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, 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.
- [10] Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging* 2011;28:163-176.
- [11] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, 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.
- [12] Del Giudice I, Mauro FR, Foà R. Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: "slow-go". *Leuk Lymphoma* 2011;52:2207-2216.
- [13] Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-1831.
- [14] Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:272-276.
- [15] Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582-1587.
- [16] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5(3):224-237.
- [17] Balducci L. ESH-SIOG International Conference on Haematological Malignancies in the Elderly. *Expert Rev Hematol* 2010;3:675-677.
- [18] Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-626.
- [19] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
- [20] Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, Góra-Tybor J, Dmoszyńska A, Wojtaszko M, et al. Comparison of cladribine plus prednisone with chlorambucil plus prednisone in patients with chronic lymphocytic leukemia. Final report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL1). *Med Sci Monit* 2005;11:PI71-PI79.
- [21] Ferrajoli A, O'Brien S, Faderl S, Wierda W, Jorgensen J, Keating MJ. The combination of rituximab and GM-CSF as frontline treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007;48(Suppl 1). S161 (5.03).
- [22] Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, 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.
- [23] Robak T, Lech-Maranda E, Robak P. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide or other agents in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1529-1543.
- [24] Ferrajoli A, O'Brien S, Wierda W, Lerner S, Faderl S, Kantarjian H, Keating M. Treatment of patients with CLL 70 years old and older: a single center experience of 142 patients. *Leuk Lymphoma* 2005;46:48.
- [25] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, 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.
- [26] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.
- [27] Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, 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.
- [28] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.
- [29] Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, Kropf P, Marks S, Lenzner D, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119:3184-3185.
- [30] Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1947-1950.
- [31] Guo B, Zhu HL, Fan H, Li SX, Lu XC, Lin J, et al. Individualized fludarabine-based regimen in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Adv Ther* 2012;29:178-186.
- [32] Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, Sozzi E, Gozzetti A, Tassi 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.
- [33] Kay NE, Geyer SM, Call TG, Shanafelt TD, Zent CS, Jelinek DF, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.
- [34] Shanafelt TD, Lin T, Geyer SM, Zent CS, Leung N, Kabat B, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2007;109:2291-2298.
- [35] Kay NE, Wu W, Kabat B, LaPlant B, Lin TS, Byrd JC, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010;116:2180-2187.
- [36] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.
- [37] Hillmen P, Gribben JG, George A. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final response analysis of an open-label Phase II study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116. Abstract 697.
- [38] Foa R, Ciolli S, Di Raimondo F. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010;116. Abstract 2462.
- [39] Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, 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.
- [40] Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, Jain S, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.
- [41] Goede V, Fischer K, Busch R, Jaeger U, Dilhuydy MS, Wickham N, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia* 2012 Aug 31. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.252>.
- [42] Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Lee BN, Sivina M, Reuben J, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:3489-3498.
- [43] Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Dec 26 [Epub ahead of print].
- [44] Robak P, Robak T. A targeted therapy for protein and lipid kinases in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Med Chem* 2012;19:5294-5318.
- [45] Robak T. Emerging monoclonal antibodies and related agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2013;9:69-91.
- [46] Robak T, Błaśińska-Morawiec M, Błoński JZ, Dmoszyńska A. 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;34:151-157.