

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka



High-risk chronic lymphocytic leukemia

Tadeusz Robak*

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 01.03.2015

Słowa kluczowe:

- ABT-199
- delecja 17p
- ibrutinib
- idelalisib
- przewlekła białaczka limfocytowa
- wiek biologiczny

Keywords:

- ABT-199
- 17p deletion
- Ibrutinib
- Idelalisib
- Chronic lymphocytic leukemia
- Biological age

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is predominantly a disease of the elderly, with uniquely heterogeneous course. Advanced age has consistently been associated with a poor prognosis in patients with CLL, predominantly due to the frequent occurrence of comorbid conditions. Older and/or comorbid patients with CLL may not tolerate more aggressive approach and in these patients, chlorambucil, especially combined with anti-CD20 monoclonal antibodies, is recommended as the first-line treatment. In physically fit patients without deletion of 17p or TP53 deletion/mutation FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) is the standard first-line therapy. Patients carrying deletion of 17p or mutations of TP53 have a poor response to chemoimmunotherapy. In these patients alemtuzumab-based regimens are frequently used but until recently only allogeneic stem cell transplantation holds the prospect for longer survival. Recently targeted therapies with B-cell receptor pathway inhibitors, ibrutinib and idelalisib or BCL-2 antagonist venetoclax (ABT-199) are associated with remarkable activity in patients with del(17p).

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, CLL; *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki

w Europie i Ameryce Północnej. Białaczka ta występuje najczęściej u ludzi w wieku podeszłym. Średnia wieku chorych wynosi 72 lata, a 81% chorych przekracza 60. rok życia [1, 2]. Ponad 60% chorych nie wymaga leczenia po rozpoznaniu choroby, a część z nich nigdy nie jest leczona

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

Adres email: robaktad@onet.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.010>

0001-5814/© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

[3]. Jednakże ok. 30% chorych wymaga wdrożenia leczenia bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania ze względu na objawowy i agresywny przebieg choroby. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Rokowanie pogarsza się również w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych), czyli transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B [4]. Wybór optymalnej terapii powinien być uzależniony od wieku chorego, współistniejących chorób i czynników prognostycznych [5-7].

Czynniki prognostyczne

Ze względu na kliniczną heterogenność chorych na PBL duże znaczenie ma określenie stopnia zaawansowania choroby i identyfikacja czynników rokowniczych [8]. Określenie klinicznego stopnia zaawansowania choroby ma istotne znaczenie w wyborze rodzaju leczenia i czasu jego rozpoczęcia. Od wielu lat stosuje się w tym celu kliniczne klasyfikacje Raia i wsp. oraz Bineta i wsp. [9, 10]. Podstawą ustalenia stopnia zaawansowania choroby jest w nich ocena fizykalna węzłów chłonnych, śledziony i wątroby oraz stopnia niedokrwistości i małopłytkowości. Obie klasyfikacje są przydatne w praktyce klinicznej i pozwalają przewidywać całkowity czas przeżycia oraz ustalić wskazania do rozpoczęcia leczenia. Systemy te nie stanowią jednak czynnika prognostycznego dla progresji u chorych we wczesnym stadium zaawansowania i nie pozwalają przewidzieć odpowiedzi na leczenie. W analizach wielowariantowych uwzględniających nowsze czynniki prognostyczne okresy te nie stanowią niezależnego czynnika rokowniczego. Na czas przeżycia chorych na PBL ma wpływ stopień zaawansowania choroby, masa guza, stan ogólny chorego, odsetek prolimfocytów, zajęcie narządów poza węzłowych, poziom hemoglobiny i ocena odpowiedzi na pierwszą linię leczenia [11].

W ostatnich latach wprowadzono nowsze czynniki przydatne do wyodrębnienia gorzej rokujących chorych w stopniu zaawansowania A wg Bineta i 0/I wg Raia. Są to m.in. liczba limfocytów we krwi oraz ekspresja CD38 i ZAP-70 (70-kDa zeta associated protein) w białaczkowych limfocytach [8]. W praktyce klinicznej wykorzystuje się również inne parametry aktywności białaczki i masy guza nowotworowego, w tym liczbę limfocytów i czas zdwojenia limfocytozy, surowiczą aktywność LDH oraz rodzaj naciekania szpiku kostnego. W oparciu o klasyfikacje kliniczne chorych na PBL można zakwalifikować do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka agresywnego przebiegu białaczki. Krótki czas podwojenia limfocytozy (LDT; *lymphocyte doubling time*) ma niezależną wartość prognostyczną i koreluje z wysokim wskaźnikiem proliferacji i z większą agresywnością choroby. Udowodniono, że wskaźnik ten jest ściśle związany z zaawansowaniem choroby i stopniem nacieczenia szpiku [12]. Czas podwojenia limfocytozy krótszy niż 6 miesięcy wskazuje na aktywną chorobę i jest jednym z kryteriów, które należy uwzględnić, podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia [6]. Znaczenie rokownicze ma również poziom β_2 -mikroglobuliny, aktywność kinazy tymidynowej (TK) w surowicy, LDH i poziom

angiopoetyny 2 [11, 13]. Zastosowanie cytometrii przepływowej i nowych metod badań genetycznych, takich jak FISH, PCR czy techniki mikromacierzy, spowodowało znaczący postęp w poznaniu biologii i heterogenności klinicznej PBL. Stworzyło również nowe możliwości prognozowania jej przebiegu i wyboru optymalnej terapii.

Metoda cytometrii przepływowej pozwala na oznaczenie antygenów komórkowych o znaczeniu prognostycznym, w tym zwłaszcza CD38 i ZAP-70 [14]. Ekspresja tych antygenów koreluje z obecnością niezmutowanego genu mutacji części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgV_H) i dlatego zostały one uznane przez wielu autorów za niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne dla czasu przeżycia, jak i czasu do wystąpienia progresji. Ponadto, ich ocena może być przydatna w podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia. Wysoka ekspresja CD38 koreluje z intensywną proliferacją limfocytów oraz dużym ryzykiem progresji choroby. Jako wartość odcięcia związaną z niekorzystnym rokowaniem przyjmuje się ekspresję CD38 na >30% komórek białaczkowych. Jednak niektórzy badacze zalecają poziom 7% jako wartość graniczną [15]. Ocena ekspresji pozostaje zazwyczaj stabilna w czasie, nawet po podaniu chemioterapii. Ponadto rosnąca ekspresja CD38 może poprzedzać progresję choroby. Ekspresja ZAP-70 poniżej 20% wiąże się z dłuższym czasem przeżycia [16]. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie ma wystandaryzowanych metod oznaczania ekspresji ZAP-70 u chorych na PBL, co utrudnia szersze wykorzystanie tego czynnika w praktyce klinicznej. Analiza mutacji części zmiennej genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgV_H) również dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Stwierdzenie mutacji genu IgV_H wskazuje na dłuższy czas do rozpoczęcia leczenia oraz lepsze rokowanie [17]. Brak mutacji genu IgV_H koreluje z wysoką ekspresją CD38 i ZAP-70 oraz niekorzystną cytogenetyką [14]. Analiza czasu przeżycia chorych bez ekspresji ZAP-70 i CD38 z obecnością mutacji genu IgV_H wykazała średnie przeżycie ponad 13 lat, natomiast chorzy ZAP-70 pozytywni/CD38 pozytywni bez mutacji genu IgV_H mieli czas przeżycia poniżej 5,5 roku [14].

Ocena zaburzeń chromosomalnych z zastosowaniem techniki interfazowego FISH pozwoliło wykrywać wybrane aberracje u większości chorych na PBL. U około 55% chorych na PBL podczas rozpoznania choroby występuje del13q. Jej obecność wiąże się bardzo dobrym rokowaniem, gdy jest jedyną mutacją, lepszym niż u chorych z prawidłowym kariotypem. U około 18% chorych stwierdza się del11q, u 16% trisomię +12 i u 3-8% chorych delecję 17p [18]. Odsetek chorych z delecją 17p wśród pacjentów opornych na chemioterapię wzrasta do 30% [19, 20]. Delecja 17p obejmuje całe ramię p chromosomu 17 albo jest ograniczona do regionu 17p13.1, w którym znajduje się gen TP53. Delecja 17p i mutacja genu TP53 są najbardziej niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [21]. Gen TP53 hamuje cykl komórkowy i uniemożliwia naprawę uszkodzonego DNA lub indukcję apoptozy. Stwierdzono ponadto, że 40% pacjentów opornych na chemioterapię ma mutację tego genu. Chorzy z delecją 17p często mają inne cechy gorszego rokowania, jak niezmutowany gen dla IgV_H , wysoką ekspresję CD38 oraz ZAP-70 [22]. Częstość delecji 17p wzrasta u chorych w okresie progresji, a u chorych z zespołem

Richtera u jednej trzeciej. U pacjentów z delecją 17p przebieg choroby jest agresywny, odsetek chorych odpowiadających na standardowe leczenie bardzo mały, a czas przeżycia krótki. W badaniach przeprowadzonych przez Zenza i wsp. wykazano, że żaden z pacjentów z mutacją genu TP53 nie uzyskał całkowitej remisji po leczeniu analogami puryn, a mediana przeżycia wynosiła tylko 29 miesięcy.

W ostatnim czasie wykryto kilka nowych mutacji genowych o znaczeniu rokowniczym w PBL. Należą do nich mutacje genów NOTCH1, SF3B1 i BIRC3. Mutacje NOTCH1 i SF3B1 stwierdzono u 10–15% chorych na PBL [23, 24]. W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie 3490 chorych na PBL w okresie rozpoznania i przed rozpoczęciem leczenia mutacja BIRC3 występowała u 2,5% chorych i była powiązana z niezmutowanym genem IgV_H , i del(11q). NOTCH1, SF3B1 i TP53 występowały głównie u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby. Stwierdzono ponadto korelację występowania tych mutacji z krótszym czasem do rozpoczęcia leczenia u wcześniej nieleczonych chorych w okresie klinicznym A wg Bineta [25].

Modele rokownicze

W ostatnich latach podjęto próby klinicznego wykorzystania nowych czynników prognostycznych, zwłaszcza w zakresie indywidualizacji terapii. Montillo i wsp proponują podział chorych w okresie A i B wg Bineta bez objawów ogólnych na dwie grupy w oparciu o ocenę 4 czynników prognostycznych, del(11q) lub del(17p), braku mutacji IgV_H , aktywności kinazy tymidynowej $>10U/L$ oraz czasu podwojenia limfocytozy <12 miesięcy [26]. U chorych z dwoma lub więcej z wyżej wymienionych czynników autorzy sugerują rozpoczęcie leczenia, według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab).

Pflug i wsp. zaproponowali ostatnio model rokowniczy oparty na prospektywnej ocenie 8 niezależnych czynników prognostycznych i ich wpływie na całkowite przeżycie [27]. W modelu tym uwzględniono płeć, wiek, stan ogólny wg ECOG, del(17p), del(11q), stan mutacji IgV_H , stężenie β_2 -microglobuliny i aktywność KT w surowicy. Ustalono następującą liczbę punktów dla poszczególnych parametrów: del(17p) – 6, stężenie β_2 -microglobuliny $>3,5$ mg/L – 2, aktywność KT $>10,0$ U/L – 2, wiek >60 lat – 1, płeć męska – 1, stan ogólny wg ECOG >0 – 1, del(11q) – 1 i niezmutowany IgV_H – 1 punkt. Opracowano indeks prognostyczny wyodrębniając 4 kategorie ryzyka – małe (0–2 punktów), pośrednie (3–5 punktów), duże (6–10 punktów) i bardzo duże (11–14 punktów) z malejącym prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia 95,2–18,7%.

Leczenie chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi

W pierwszej linii leczenia chorych na PBL, bez współistniejących innych chorób z prawidłową funkcją nerek, bez anomalii TP53, leczeniem z wyboru jest FCR lub RCC (rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid) [28, 29]. Jednakże u starszych

chorych FCR jest programem zbyt toksycznym. W tej grupie chorych lepszą opcją terapeutyczną może być skojarzenie rytuksymabu z bendamustyną (RB) [30]. U chorych starszych bez zaburzeń TP53 skojarzenie chlorambucylu z przeciwciałem anty-CD20 (rytuksymab, ofatumumab lub obinutuzumab) przedłuża czas wolny od progresji w porównaniu z monoterapią chlorambucylem i jest obecnie leczeniem z wyboru [31, 32]. U chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 immunoterapia FCR lub RCC jest mało skuteczna, a rokowanie złe. U chorych tych stosowano dotychczas alemtuzumab, a obecnie najlepszą opcją terapeutyczną są inhibitory BCR, ibrutinib lub idelalisib w połączeniu z rytuksymabem (Tab. I). W tej grupie pacjentów należy również rozważyć allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych [33].

U chorych opornych na leczenie I linii i w okresie nawrotu optymalna opcja terapeutyczna jest mniej jednoznaczna. Wg zaleceń ESMO pierwsza linia leczenia może być powtórzona, jeśli czas do nawrotu lub progresji po wcześniejszej immunochemioterapii jest nie krótszy niż 24–36 miesięcy [6]. Jeśli czas ten jest krótszy lub nie było odpowiedzi na pierwszą linię leczenia, należy rozważyć udział chorego w badaniach klinicznych z inhibitorami kinaz lub antagonistami BCL-2. Dla tej grupy chorych zarejestrowano ibrutinib i idelalisib, jednak w Polsce leki te nie są jeszcze powszechnie dostępne. U chorych bez zaburzeń TP53 lub delecji 17p można rozważyć inne metody immunochemioterapii. Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych powinien być również wzięty pod uwagę. Autologiczne przeszczepy nie mają natomiast obecnie znaczenia u chorych na PBL [34].

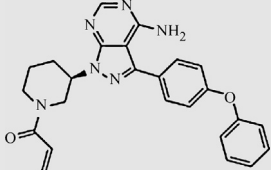
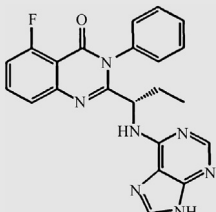
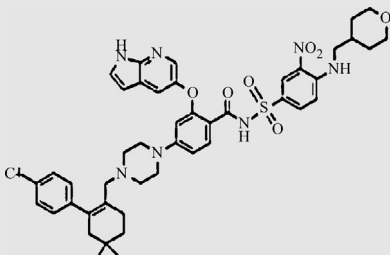
Inhibitory szlaku przewodzenia z receptora BCR

Inhibitory kinazy Brutona (BTK) i kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K) są obecnie standardem terapeutycznym w pierwszej i kolejnych liniach leczenia u chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 oraz u chorych opornych na fludarabinę [7, 35].

Ibrutinib

Ibrutinib (PCI-32765, Imbruvica[®], Pharmacyclics/Janssen) jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy Brutona (BTK) indukującym apoptozę i hamującym proliferację, migrację i adhezję limfocytów białaczkowych bez wpływu na limfocyty T. Badania przeprowadzone przez Byrda i wsp. u 85 chorych ze złe rokującą, oporną lub nawrotową PBL wykazały znaczną skuteczność i dobrą tolerancję leku [36]. Ibrutinib okazał się również skuteczny u chorych z delecją 17p i mutacją TP53. Po 22 miesiącach obserwacji odsetek chorych wolnych od progresji wynosił 76%, a odsetek żyjących chorych wynosił 85%. U źle rokujących, wcześniej leczonych chorych czas wolny od progresji (PFS) i czas przeżycia (OS) wynosił 96% po 22 miesiącach. Na uwagę zasługuje fakt, że na odsetek odpowiedzi nie miały wpływu liczba wcześniejszych terapii, stopień zaawansowania choroby ani obecność delecji 17p. Porównanie ibrutinibu z ofatumumabem u 391 chorych z oporną lub nawrotową CLL również wypadło korzystnie dla ibrutinibu [37]. Chorzy leczeni ibrutinibem mieli dłuższy czas wolny od

Tabela I – Leki aktywne u chorych na PBL z delecją 17p/mutacją TP53
Table I – Drugs active in CLL patients with 17p deletion/TP53 mutation

Lek	Producent	Struktura	Rejestracja	Mechanizm działania
Alemtuzumab	Campath®. Sanofi/Genzyme	Rekombinowane przeciwciało monoklonalne, humanizowane klasy IgG1 reagujące z antygenem CD52	W 2001 zarejestrowane przez FDA dla chorych z CLL opornych na fludarabinę, w 2007 również dla pozostałych chorych. W 2012 wycofane z rynku przez Sanofi. Dostępne bezpłatnie z fundacji Campath Distribution Program	Alemtuzumab łączy się z receptorem CD52 i powoduje lizę komórek w mechanizmie mhanizmie CDC (complement dependent cytotoxicity) I ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity)
Ibrutinib (PCI-32765, Imbruvica®)	Pharmacyclics/ Janssen		Rejestracja FDA i EMA	Blokowanie kinazy BTK i indukcja apoptozy
Idelalisib (GS-1101, CAL-101 ZYDELIG®)	Calistoga Pharmaceuticals/ Gilead Sciences		Rejestracja FDA i EMA	Blokowanie kinazy PI3Kδ, hamowanie proliferacji limfocytów, indukcja apoptozy, uwalnianie komórek limfoidalnych z tkanki chłonnej
Venetoclax (GDC-0199, ABT-199)	Roche/Genentec		Badaniach kliniczne II i III fazy	Inhibitor BCL-2, indukuje apoptozę

Skróty: BCR – receptor komórek B (B-cell receptor); BTK – kinaza Brutona (Bruton's tyrosine kinase); PI3Kδ – kinaza fosfatidyloinozytolu 3 (phosphatidylinositol 3-kinase P110d)

progresji i dłuższy czas przeżycia niż chorzy leczeni ofatumumabem, niezależnie od oporności na fludarabinę i obecność delecji 17p. W innych badaniach również potwierdzono dużą skuteczność ibrutinibu u chorych z delecją 17p i aberracją TP53 [38]. Ibrutinib powoduje przejściowy wzrost limfocytozy po rozpoczęciu terapii, a także uporczywe biegunki u części chorych. Jest stosowany w monoterapii [38]. Jednak ostatnie badania wskazują, że dodanie przeciwciał monoklonalnych i chemioterapeutyków może zwiększyć skuteczność leczenia. Ibrutinib został zarejestrowany do leczenia CLL przez FDA i EMA.

Idelalisib (GS-1101, CAL-101 ZYDELIG®, Calistoga Pharmaceuticals/Gilead Sciences) jest inhibitorem PI3K-δ. Jego skuteczność w leczeniu PBL jest podobna do ibrutinibu. W badaniu rejestracyjnym był stosowany łącznie z rytuksymabem i porównany z monoterapią tym przeciwciałem u 220 chorych z nawrotową CLL [39]. Po 12 miesiącach odsetek żyjących chorych wynosił odpowiednio 92% i 80%. Badanie przerwano przed zaplanowanym terminem po wykazaniu przewagi idelalisibu z rytuksymabem nad monoterapią

rytuksymabem. Idelalisib w połączeniu z rytuksymabem został również zatwierdzony przez FDA i EMA.

Inhibitory BCL-2

W PBL stwierdza się nadekspresję antyapoptotycznego białka BCL-2, a inhibitory BCL-2 wykazują znaczną aktywność terapeutyczną w tej białaczce. Obecnie największą nadzieję wiąże się ze stosowanym doustnie wenetoklaksu (GDC-0199, ABT-199, Roche/Genentech) [40, 41]. Lek ten wykazuje znaczną aktywność u chorych z oporną i nawrotową PBL, w tym również u chorych z delecją 17p. W porównaniu z innymi inhibitorami BCL-2 wenetoklaks nie wywołuje małopłytkowości [42]. W badaniu przeprowadzonym u źle rokujących chorych na PBL odsetek odpowiedzi wynosił 84%, w tym u 23% uzyskano całkowitą remisję (CR) [43]. Spośród chorych z delecją 17p odpowiedź na leczenie uzyskało 82%, a u chorych opornych na fludarabinę 78%. Obecnie są prowadzone badania II fazy.

Terapia komórkowa CAR-T

W ostatnim czasie opracowano metodę terapii komórkowej z limfocytami T modyfikowanymi genetycznie do ekspresji receptora reagującego z antygenem CD19. Pionierskie badania z tego zakresu przeprowadzili June i wsp. na Uniwersytecie Pensylwania (U Penn). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 6 spośród 9 chorych leczonych na oporną PBL, w tym u 4 całkowitą remisję [44, 45]. U wszystkich chorych wystąpił zespół cytokinowy z gorączką, nudnościami, hipotonią i hipoksją. Ponadto może wystąpić zespół aktywacji makrofagów i utrata komórek B. Ze względu na skomplikowaną technologię i objawy niepożądane stosowanie CAR-T w PBL jest wciąż metodą eksperymentalną.

Rola allogenicznego przeszczepów komórek krwiotwórczych

W 2007 roku grupa robocza EBMT ustaliła wskazania do wykonywania allogenicznego przeszczepów komórek krwiotwórczych (allo-SCT) u chorych na PBL [46]. Według tych zaleceń allo-SCT powinien być rozważony u wcześniej leczonych chorych z niekorzystnym rokowaniem, u których wstąpiła progresja choroby przed upływem 12 miesięcy od terapii pierwszej linii lub do 24 miesięcy od leczenia analogami puryn. Najczęstszym wskazaniem do allo-SCT była dotychczas oporność na fludarabinę, delecja 17p lub mutacja TP53 u chorych wymagających leczenia. Wskazania te wciąż wydają się być aktualne mimo istotnego postępu w terapii związanego z inhibitorami kinaz i BCL-2. W ostatnich latach wprowadzono metodę zredukowanego kondycjonowania (RIC) przed allo-SCT, co znacznie zwiększyło bezpieczeństwo i przydatność tej metody również u starszych chorych. W badaniach przedstawionych przez Sorror i wsp. z Fred Hutchinson Cancer Research Center w Seattle, 5-letnie przeżycie chorych bez znacznej limfodenopatii (<5 cm) i bez współistniejących chorób wynosiło 78%, w porównaniu z 27% u chorych ze znaczną limfodenopatią i współistniejącymi chorobami [47].

Wprowadzenie nowych leków dla chorych na CLL najprawdopodobniej zmieni obecne wskazania dla allo-SCT. Jednakże nie ma w tej chwili randomizowanych badań porównujących nowe terapie z allo-SCT, a oporność na analogi puryn i delecja 17p lub mutacja TP53 pozostają wciąż najważniejszymi wskazaniami do przeszczepiania komórek krwiotwórczych.

Podsumowanie

U większości chorych leczenie chorych na PBL rozpoczyna się od zastosowania immunochemioterapii, która umożliwia uzyskanie największego odsetka odpowiedzi, a także dłuższego jej trwania i dłuższego czasu przeżycia. U młodszych pacjentów, bez istotnych chorób współistniejących leczeniem z wyboru jest fludarabina lub kladrybina skojarzona z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR, RCC). U chorych powyżej 65. roku życia lepiej tolerowaną i nie mniej

skuteczną opcją terapeutyczną jest bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem [8]. U starszych pacjentów z współistniejącymi chorobami obecnym standardem terapeutycznym pierwszej linii jest chrolambucyl w skojarzeniu z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymab, ofatumumab, obimatunib). U chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 największą skutecznością terapeutyczną wydają się mieć inhibitory kinaz, ibrutinib i idelalisib [48].

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:267-279.
- [2] Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa u ludzi starszych. *Acta Haematol Pol* 2013;44:93-98.
- [3] Dighiero G, Binet JL. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1700-1703.
- [4] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
- [5] Hallek M, Cheson D, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456.
- [6] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6). vi 50-54.
- [7] Robak T, Hus I, Błoński J, et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHIT oraz PALG – CLL. *Acta Haematol Pol* 2014;45:221-229.
- [8] Stelmach P, Blonski JZ, Robak T. Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Onkol Prak Klin* 2014;10.
- [9] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
- [10] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.

- [11] Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 2012;19:18-25.
- [12] Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987;60:2712-2716.
- [13] Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:38-47.
- [14] Morilla A, Gonzalez de Castro D, Del Giudice I, et al. Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2108-2115.
- [15] Deaglio S, Vaisitti T, Serra S, et al. CD38 in chronic lymphocytic leukemia: from bench to bedside? *Mini Rev Med Chem* 2011;11:503-507.
- [16] Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identify as a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951.
- [17] Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854.
- [18] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916.
- [19] Wawrzyniak E, Kotkowska A, Blonski JZ, et al. Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *Eur J Haematol* 2014;92:91-101.
- [20] Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994-4001.
- [21] Zenz T, Krober A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 2008;112:3322-3329.
- [22] Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010;24:2072-2079.
- [23] Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-1412.
- [24] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2011;475:101-105.
- [25] Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2015;29:329-336.
- [26] Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005;90:391-399.
- [27] Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124:49-62.
- [28] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
- [29] Robak T, Jamroziak 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.
- [30] Eichhorst B, Fink A-M, Busch. et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014;124. Abstract 9.
- [31] 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.
- [32] Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013;122. Abstract 528.
- [33] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk chronic lymphocytic leukemia during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014;124:3841-3849.
- [34] Brion A, Mahe B, Kolb B, et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:542-548.
- [35] Robak T. New horizons in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol Pol* 2014;45: 122-131.
- [36] 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.
- [37] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
- [38] Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71182-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71182-9).
- [39] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
- [40] 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.
- [41] Seymour J. ABT-199 for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014 Oct;12:698-700.
- [42] 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.
- [43] Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, et al. Bcl-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) monotherapy shows anti-tumor activity including complete remissions in high-risk relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 2013;122(Suppl. 1). Abstract 872.
- [44] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-733.
- [45] Porter DL, Frey NV, Loren AW, et al. A phase II, dose-optimization trial of autologous T cells genetically engineered to express anti-CD19 chimeric antigen receptor (CART-19) in patients with relapsed or refractory (r/r) CD19+ chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl); Abstract TPS7132.
- [46] Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic

- leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-17.
- [47] Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
- [48] Robak P, Robak T. A targeted therapy for protein and lipid kinases in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Med Chem* 2012;19:5294-5318.