

Przewlekła białaczka limfocytowa *slow-go* — kim są chorzy i jak ich leczyć?

Chronic lymphocytic leukemia “slow-go”: what does it mean and how to treat it?

Dariusz Wołowiec¹, Anna Korycka-Wołowiec²

¹Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

²Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Obecnie najlepsze wyniki leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) uzyskuje się za pomocą immunochemioterapii fludarabiną z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). Jednak znaczna grupa pacjentów nie kwalifikuje się do tego leczenia ze względu na przeciwwskazania do stosowania fludarabiny w pełnych dawkach (upośledzona funkcja nerek lub aktywny zespół hemolityczny) bądź ze względu na choroby współistniejące istotnie pogarszające stan ogólny. Zaleca się także zachowanie dużej ostrożności w podawaniu fludarabiny osobom w podeszłym wieku. Pacjenci wymagający chemioterapii, a niemogący przyjmować fludarabiny w pełnych dawkach, ze wspomnianych wyżej powodów, są określanymi jako *slow-go*. Obecnie nie ma ogólnie akceptowanych zasad leczenia tej grupy pacjentów, tym bardziej że bardzo niewiele badań poświęcono specyficznemu leczeniu chorych na CLL w podeszłym wieku lub z istotnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi. Za lek referencyjny uważa się nadal chlorambucyl (Chl), po zastosowaniu którego uzyskuje się jednak stosunkowo niski odsetek odpowiedzi i tylko sporadycznie całkowite remisje (CR). Alternatywą dla Chl wydaje się bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, pozwalająca uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi w tym CR, jednak kosztem nieco większej toksyczności hematologicznej. Zachęcające wyniki uzyskano także za pomocą schematów zawierających niskodawkowaną fludarabinę, na przykład FCR-lite, ale nie ustalono jeszcze wpływu takiego leczenia na przeżycie chorych. Inne propozycje leczenia pacjentów *slow-go* to schematy zawierające pentostatynę i wysokodawkowany prednizolon. Prowadzone są także badania nad skutecznością Chl w skojarzeniu z rytuksymabem lub nowszej generacji przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 — ofatumumabem.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, chlorambucyl, fludarabina, rytuksymab, bendamustyna

Hematologia 2013; 4, 2: 85–96

Abstract

Immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is currently considered the most efficacious treatment in advanced/progressive chronic lymphocytic leukemia (CLL). However, a significant proportion of CLL patients are unfit for this protocol due to either contraindications for fludarabine (impaired renal function or active haemolysis) or significant comorbidities. Fludarabine should be also given with caution to elderly persons. Patients who should

Adres do korespondencji: Dariusz Wołowiec, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel. 71 784 25 76, faks: 71 784 01 12, e-mail: wolowiec@post.pl

be proposed any form of chemotherapy but cannot be given full-dose fludarabine-based regimens are collectively named "slow-go". There are no generally admitted therapeutic guidelines for these patients, all the more that very few studies were specifically dedicated to elderly CLL patients. Chlorambucil (Chl) remains for them the treatment of reference, but the overall response rate is relatively low and complete remissions are exceptional. Bendamustine alone or with rituximab seems to be a reasonable alternative to Chl because of higher response rates and longer progression-free survival, however at the expense of somewhat higher hematological toxicity. Low-dose fludarabine-based regimens, e.g. "FCR-lite" give also promising results, but their impact on the survival needs to be established. Other therapeutical options to be taken into consideration are pentostatine- or high-dose methylprednisolon-containing protocols. The usefulness of the addition of rituximab or novel anti-CD20 antibodies, ofatumumab, to Chl is under investigation.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chlorambucil, fludarabine, rituximab, bendamustine

Hematologia 2013; 4, 2: 85–96

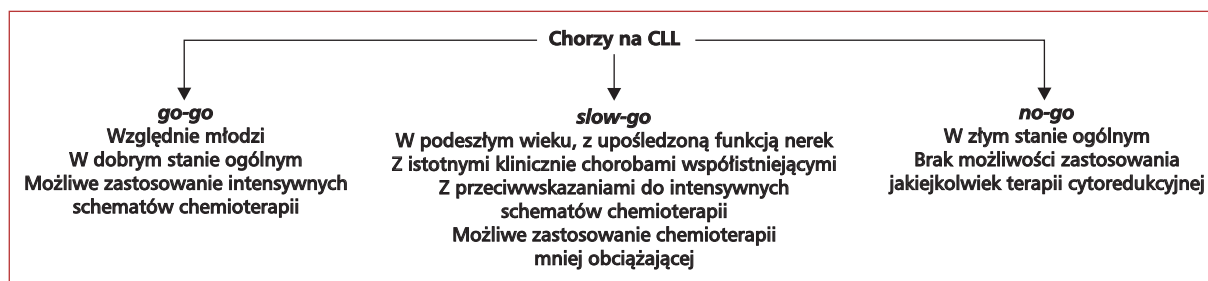
Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszą białaczką rozpoznawaną w krajach Europy i Ameryki Północnej. Zachorowalność ocenia się na 4,2/100 000 mieszkańców. Choroba najczęściej występuje u osób starszych; mediana wieku w chwili zachorowania wynosi 72 lata [1]. Należy się spodziewać, że rozpoznawalność CLL będzie się zwiększała z powodu starzenia się społeczeństw oraz szerokiego rozpowszechnienia badań laboratoryjnych wykonywanych w ramach okresowej kontroli stanu zdrowia. Choroba ta jest bowiem często wykrywana przypadkowo u osób bez poczucia choroby, przy okazji badania morfologii krwi wykonywanego w innym celu. Taka sytuacja epidemiologiczna stwarza konieczność stałego doskonalenia zasad postępowania u chorych na CLL nie tylko z powodu znanego faktu, że choroba ta skraca oczekiwany okres życia pacjentów [2], ale także dlatego, że w dużej części dotyczy osób w podeszłym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi i szczególnie podatnych na niekorzystne działania niepożądane chemioterapii przeciwnowotworowej.

Obecnie CLL jest uważana za chorobę w zdecydowanej większości przypadków nieuleczalną, a celem leczenia jest kontrola jej progresji, przedłużenie życia pacjentów i poprawa jego jakości. Obowiązuje więc podobna zasada jak w innych przewlekłych nowotworach limfoproliferacyjnych, w których leczenie przeciwnowotworowe proponuje się wyłącznie pacjentom z chorobą objawową i/lub szybko postępującą. Natomiast w stosunku do pozostałych chorych stosuje się zasadę *watch & wait*, czyli systematyczne kontrole lekarskie.

Do najważniejszych wskazań do rozpoczęcia leczenia cytoredukcyjnego CLL należą: obecność objawów ogólnych, podwojenie liczby limfocytów w ciągu 6 miesięcy lub szybciej, znaczna limfadenopatia lub organomegalia albo progresja zmian węzłowo-narządowych, niedokrwistość lub małopłytkowość wynikające z nacieczenia szpiku przez komórki CLL, znaczna skłonność do infekcji i cytopenia autoimmunologiczna niekontrolowana przez kortykosteroidy [3]. Ocenia się, że około 2/3 chorych na CLL nie spełnia tych kryteriów w chwili rozpoznania, a co trzeci pacjent nie będzie przez całe życie wymagał leczenia cytostatycznego. Natychmiastowego rozpoczęcia leczenia wymaga około 25% chorych [4].

W ostatniej dekadzie dokonał się istotny postęp w leczeniu CLL w związku z wprowadzeniem do chemioterapii analogów puryn (monoterapia fludarabiną lub kladrybiną), następnie skojarzeniem tych leków z cyklofosfamidem, a wreszcie zastosowaniem immunochemioterapii z rytuksymabem [5–8]. Obecnie najlepsze wyniki leczenia pod względem odsetka, jakości i długości trwania odpowiedzi oraz długości przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) uzyskuje się za pomocą skojarzenia fludarabiny, cyklofosfamidu oraz rytuksymabu (FCR). W randomizowanym badaniu III fazy (CLL8) przeprowadzonym przez niemiecką grupę GCLLSG (*German CLL Study Group*) wykazano, że powyższy schemat pozwala uzyskać łączny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) 90% oraz całkowitą remisję (CR, *complete remission*) u 44% pacjentów [8]. Ponadto prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiło 65%, a prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 87%.



Rycina 1. Podział chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) zależnie od stanu ogólnego i możliwej strategii leczenia

Figure 1. Classification of chronic myeloid leukemia (CLL) patients in accordance to physically fit and possible therapeutic strategies

Wszystkie te wskaźniki były wyższe niż u chorych leczonych fludarabiną i cyklofosfamidem (FC), bez rytuksymabu (FC). Należy podkreślić, że jest to pierwsze opublikowane badanie III fazy, w którym udało się udowodnić przewagę nowego schematu leczniczego nad komparatorem w odniesieniu do długości OS [8].

Na podstawie przytoczonych doniesień obecnie uważa się, że u chorych na CLL wymagających leczenia należy rozważyć zastosowanie schematu FCR jako terapii I linii. Należy jednak wziąć pod uwagę toksyczność takiego leczenia, w szczególności w odniesieniu do układu krwiotwórczego. W pierwszych badaniach na skutecznością i toksycznością schematu FCR, opublikowanych przez Tama i wsp. [7] oraz Keatinga i wsp. [9], neutropenię 3. lub 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaobserwowano po 52% cykli chemioterapii, lekkie infekcje wystąpiły po 10%, natomiast ciężkie — po 2,6% cyklu. W badaniu CLL8 neutropenię 3. lub 4. stopnia według WHO zaobserwowano u 34% chorych, natomiast ciężkie infekcje u mniej niż 5% pacjentów [8]. Trzeba także pamiętać, że fludarabina jest silnym lekiem immunosupresyjnym wymagającym profilaktyki zakażeń wirusowych i oportunistycznych (zapobiegawcze podawanie kotrymoksazolu i acyklowiru lub walacyklowiru). Z uwagi na jej wydzielanie przez nerki podanie pełnej dawki jest możliwe tylko wtedy, gdy klirens kreatyniny wynosi co najmniej 70 ml/min; niższe wartości klirensu wymagają zmniejszenia dawki. Ze względu na powyższe uwarunkowania schemat FCR może być zastosowany tylko u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, bez poważnych chorób współistniejących oraz z dobrą funkcją nerek. Zważywszy na fakt, że CLL występuje głównie u osób w starszym wieku, często z upośledzoną filtracją

kłębuszkową oraz obciążonych innymi patologiami, znaczna część pacjentów musi zostać z tego leczenia zdyskwalifikowana. Dlatego też przyjęło się dzielić chorych na CLL na trzy grupy.

Pierwszą grupę stanowią pacjenci *go-go* w dobrym stanie ogólnym, względnie młodzi, bez istotnych chorób współistniejących, którzy mogą być leczeni z zastosowaniem intensywnych schematów chemioterapii. Druga grupa to chorzy *slow-go*, u których istnieją przeciwwskazania do takiego leczenia, ale którzy mogą być poddani chemioterapii mniej obciążającej. Wreszcie trzecią grupę tworzą chorzy *no-go*, którzy ze względu na zły stan ogólny spowodowany zaawansowaniem białaczki lub chorobami współistniejącymi, skracającymi oczekiwany czas przeżycia do kilku tygodni lub miesięcy, nie kwalifikują się do żadnej terapii cytoredukcyjnej i można u nich stosować wyłącznie leczenie objawowe i wspomagające (ryc. 1).

Najtrudniejsze decyzje terapeutyczne dotyczą niewątpliwie licznej grupy *slow-go*, zarówno ze względu na rozbieżności co do kryteriów włączenia do tej kategorii, jak i na brak powszechnie zaakceptowanych standardów wyboru chemioterapii dla tych pacjentów. Dlatego w dalszej części niniejszej pracy omówiono aktualne poglądy na temat ograniczeń w stosowaniu intensywnego leczenia u chorych na CLL z grupy *slow-go* oraz schematy lecznicze, które można zaproponować osobom z przeciwwskazaniami do zastosowania intensywnych chemioterapii.

Kim są chorzy *slow-go*?

Jak już wspomniano, obecnie najlepsze wyniki leczenia CLL uzyskuje się za pomocą immunochemioterapii według schematu FCR. Schemat taki, ewentualnie z zastosowaniem kladrybiny zamiast

fludarabiny, powinno się proponować wszystkim pacjentom, u których nie ma do tego przeciwwskazań, a którzy nie zostali włączeni do badań klinicznych. Dlatego też można w pewnym uproszczeniu powiedzieć, że do grupy *slow-go* zalicza się chorych z przeciwwskazaniami do immunochemioterapii opartej na analogach puryn i rytuksymabie. Przeciwwskazania te mogą dotyczyć zastosowania fludarabiny bądź wynikać z wieku pacjenta i jego stanu ogólnego.

Przeciwwskazania do podawania fludarabiny są stosunkowo nieliczne. Oprócz wspomnianej wyżej upośledzonej funkcji nerek (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego istnieje konieczność zmniejszenia dawki o 50% przy szacowanym współczynniku filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 70 ml/min i odstawienia go przy eGFR < 30 ml/min) przeciwwskazaniem jest aktywny zespół autoimmunohemolityczny, głównie pod postacią niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA, *autoimmunohaemolytic anemia*). Jak wiadomo, analogi puryn mogą wywołać AIHA szczególnie u pacjentów, u których stwierdza się dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) [10]. Dodatni wynik BTA występuje u 10–20% pacjentów z CLL i predysponuje do wystąpienia aktywnego zespołu hemolitycznego, choć u większości chorych nie powoduje żadnych następstw klinicznych. Dodatni wynik BTA bez cech aktywnej hemolizy nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zastosowania analogów puryn, zwłaszcza że istnieją obserwacje wskazujące, że ich skojarzenie z cyklofosfamidem obniża ryzyko rozwoju AIHA [11]. Jednak tę grupę leków należy wówczas stosować z dużą ostrożnością.

Niekorzystny wpływ złego stanu ogólnego pacjenta onkohematologicznego i jego chorób współistniejących na tolerancję leczenia przeciwnowotworowego i rokowanie jest oczywisty [12]. W szczególności upośledzona ogólna wydolność organizmu z powodu wyniszczenia wywołanego chorobą nowotworową lub współistnienie poważnych schorzeń dotyczących istotnych życiowo narządów i układów zmniejsza zdolności regeneracyjne komórek i tkanek uszkodzonych w wyniku leczenia przeciwnowotworowego. Szczególnie dotyczy to szpiku kostnego lub zaburzonej sprawności układu odpornościowego, co zwiększa ryzyko infekcji neutropenicznej i pogarsza jej przebieg, zwłaszcza gdy infekcje te umiejscawiają się w narządach dotkniętych inną patologią. Eichhorst i wsp. [13] w ramach badania GCLLSG CLL5 wykazali w analizie wieloczynnikowej, że istnienie co najmniej dwóch chorób współistniejących skraca zarówno

PFS, jak i OS. Niekorzystny i niezależny od Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) wpływ poważnych schorzeń współistniejących na OS wykazano także u chorych na chłoniaki niehodgkinowskie różnych typów [14]. Do podobnych wniosków doprowadziła również metaanaliza dwóch niemieckich badań klinicznych III fazy, CLL4 i CLL5, obejmująca 554 chorych, w której zaobserwowano niezależną od wieku tendencję w kierunku krótszego OS pacjentów z chorobami współistniejącymi [15]. Z kolei analiza 373 chorych na CLL leczonych w *Mayo Clinic* dowiodła, że u 89% z nich występowała co najmniej jedna choroba współistniejąca, a u 46% — co najmniej jedna choroba określona jako poważna (choroby serca, w tym choroba niedokrwienna serca, choroby naczyń obwodowych, naczyń mózgowych, układu oddechowego, cukrzyca lub drugi nowotwór). Istnienie co najmniej jednej takiej choroby skracało OS w analizie jednoczynnikowej, traciło jednak niezależne znaczenie rokownicze w analizie wieloczynnikowej, prawdopodobnie z uwagi na związek z wiekiem [16].

Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi ma znaczenie głównie w odniesieniu do badań klinicznych, ale może być także przydatna w codziennej praktyce klinicznej przy kwalifikacji chorych do leczenia. Obecnie najbardziej rozpowszechniona jest skala CIRS (*cumulative illness rating score*), z użyciem której ciężkość chorób współistniejących dotyczących poszczególnych układów i narządów ocenia się w skali od 0 do 4. Ocenie podlegają kolejno serce, ciśnienie tętnicze, układ naczyniowy, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, górna część przewodu pokarmowego, dolna część przewodu pokarmowego, wątroba, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ narządów dokrewnych/metabolizm, układ nerwowy oraz zaburzenia psychiczne. Zero punktów oznacza brak jakiegokolwiek dysfunkcji, 1 punkt wskazuje na dysfunkcję łagodną lub istniejącą w przeszłości chorobowej dysfunkcję o znaczeniu klinicznym, 2 punkty — dysfunkcję umiarkowaną lub chorobę wymagającą rozpoczęcia leczenia, 3 punkty — ciężkie/przewlekłe, znaczące upośledzenie funkcji lub przewlekłą i źle kontrolowaną chorobę, wreszcie 4 punkty przyznaje się w przypadku upośledzenia funkcji bardzo ciężkiego stopnia, wymagającego natychmiastowego leczenia [17]. Za najwyższą dopuszczalną łączną wartość punktową dla pacjenta *go-go* najczęściej przyjmuje się 6 punktów, a pacjentów z wyższą liczbą punktów zalicza się do grupy *slow-go* lub *no-go* [6, 18]. Zaletą skali CIRS jest

prostota jej stosowania, natomiast wadą podobna waga przypisywana chorobom o różnym rzeczywistym wpływie na tolerancję chemioterapii (np. choroby narządu ruchu i choroby układu krążenia). Ocena ciężkości schorzenia jest też często obciążona znacznym subiektywizmem. Do ilościowej oceny chorób współistniejących stosuje się również skalę Charlsona [19].

Bardziej złożony i mniej jednoznaczny wpływ na tolerancję leczenia ma wiek pacjenta. Należy przypomnieć, że CLL jest chorobą osób w wieku starszym. Jak wynika z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, u około 30% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 65. roku życia, u 27% chorych między 65. a 74. rokiem życia oraz u aż 43% osób w 75. roku życia i starszych [1]. Ponieważ u większości pacjentów konieczność zastosowania chemioterapii pojawia się po różnie długim czasie od ustalenia rozpoznania, niejednokrotnie po kilku, a nawet kilkunastu latach, średni wiek pacjentów w chwili rozpoczynania leczenia jest więc jeszcze wyższy. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych nakazuje to szczególnie uwzględnienie ograniczeń wynikających ze specyfiki związanej z organizmem w podeszłym wieku.

Zwiększona podatność osób w starszym wieku na toksyczność chemioterapii, zwłaszcza schematów zawierających fludarabinę, wynika z różnych czynników, nie zawsze łatwych do wykrycia i określenia ilościowego. Pierwszy z nich to zwiększająca się z wiekiem zachorowalność na choroby innych narządów i układów. Zgodnie z badaniami epidemiologiczno-demograficznymi prowadzonymi w Stanach Zjednoczonych pod koniec ubiegłego wieku, przeprowadzonymi w grupie chorych na nowotwory, średnia liczba schorzeń współistniejących u pacjentów między 55. a 64. rokiem życia wynosi 2,9, podczas gdy w wieku 65–74 lata — 3,6, natomiast u osób starszych wzrasta do 4,2 [20]. W badaniu niemieckim CLL5 [13], dedykowanym osobom powyżej 65. roku życia, zaledwie u 1/3 włączonych do niego pacjentów nie stwierdzono choroby współistniejącej, natomiast u około 1/3 wykryto jedną, a u pozostałych dwa lub więcej współistniejących zaburzeń.

Drugim czynnikiem wpływającym na toksyczność fludarabiny u osób starszych jest pogarszająca się z wiekiem czynność nerek, co oceniono jako obniżanie się klirensu kreatyniny o około 1% rocznie [21]. Oprócz tych mierzalnych czynników ryzyka większą toksyczność chemioterapii u osób w starszym wieku należy też wiązać ze zjawiskami fizjopatologicznymi związanymi z procesem

starzenia, które są trudne do zobiektywizowania w rutynowych badaniach. Należą do nich przede wszystkim zwiększona podatność na szkodliwe warunki środowiska, zmniejszona wydolność układu odpornościowego oraz upośledzona regeneracja komórek i tkanek po zadziałaniu szkodliwym czynnikiem fizycznym lub chemicznym, w tym lekiem cytotoksycznym.

Niektóre doniesienia na temat skuteczności analogów puryn w CLL wykazały, że u osób w starszym wieku częściej niż u młodszych chorych zachodzi konieczność odroczenia realizacji kolejnych cykli i/lub skracania kuracji z powodu mielotoksyczności. Spośród 320 pacjentów objętych badaniami Tam i wsp. [7] pełną, zaplanowaną kurację obejmującą 6 kursów FCR otrzymało 69% pacjentów poniżej 70. roku życia i zaledwie 46% chorych starszych. Foon i wsp. [22] w grupie 50 chorych oceniali skuteczność leczenia według schematu FCR-*lite* (fludarabina i cyklofosfamid podawane przez 3 dni w dawce zmniejszonej do odpowiednio 20 mg/m² i 150 mg/m² oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² dożylnie [*i.v.*, *intravenous*] w pierwszym dniu 1. cyklu, a następnie 500 mg/m² *i.v.* co 14 dni). Autorzy ci zaobserwowali, że połowa spośród 8 chorych, którzy nie otrzymali zaplanowanych 8 cykli, głównie z powodu neutropenii, mieli ponad 70 lat. Natomiast Shanafelt i wsp. [23], oceniając leczenie według schematu PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab) wykazali, że liczba podanych kursów (średnio 5,3), konieczność zmniejszenia dawki oraz toksyczność 3. stopnia według WHO były podobne u chorych poniżej 70. roku życia oraz u osób starszych. Jednakże odroczenie realizacji kolejnych kursów było konieczne aż w 28% przypadków w grupie osób starszych i tylko u 7% osób młodszych.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, wydaje się zrozumiałe, że producent fludarabiny, leku o silnym działaniu mielotoksycznym i immunosupresyjnym, rekomenduje zachowanie szczególnej ostrożności przy jej podawaniu osobom powyżej 75. roku życia. W opracowaniach poświęconych temu zagadnieniu zwraca się też uwagę na fakt, że bardzo nieliczne badania kliniczne dotyczyły osób w podeszłym wieku, natomiast większość badań nad skutecznością i bezpieczeństwem schematów zawierających ten lek, których wyniki opublikowano, została przeprowadzona u chorych młodszych (średnia mediana wieku ok. 60 lat). Na przykład, spośród 2327 chorych uczestniczących w niemieckich badaniach CLL1, CLL5, CLL4 i CLL8 tylko 14% pacjentów miało ponad 70 lat, a jedynie 4% powyżej 75 lat [24]. Istnieją jednak doniesienia

niewykazujące znacząco większej toksyczności schematów zawierających analogi puryn u osób w podeszłym wieku w stosunku do pacjentów młodszych. Analiza objawów niepożądanych w badaniu, w którym porównywano skuteczność leczenia według schematu FCR z terapią zgodnie ze schematem FC [8], wykazała wprawdzie, że toksyczność hematologiczna była nieco wyższa u pacjentów powyżej 65. roku życia (183 osoby) niż u 560 chorych młodszych (45 v. 53%; $p = 0,04$), ale częstość leukopenii, granulocytopenii, małopłytkowości i infekcji ogółem była podobna. Grupy te różniły się istotnie jedynie pod względem zapadalności na zakażenia bakteryjne, ale ich częstość była akceptowalna nawet u osób powyżej 65. roku życia (4% v. 1% u osób młodszych; $p = 0,004$). W cytowanym wyżej doniesieniu Shanafelta i wsp. [23], dotyczącym skuteczności PCR, konieczność odroczenia leczenia była co prawda częstsza u pacjentów powyżej 70. roku życia, ale toksyczność hematologiczna 3. lub 4. stopnia oraz średnia liczba podanych cykli były podobne, jak u chorych młodszych. Podobnie w badaniach Martella i wsp. [25] nie wykazano związku między wiekiem chorych na CLL a toksycznością hematologiczną fludarabiny oraz związaną z nią zapadalnością na infekcje. Wyraźny wpływ na wystąpienie działań niepożądanych miał natomiast wskaźnik filtracji kłębuszkowej obniżony poniżej 80 ml/min.

Zalecana ostrożność w podawaniu schematów zawierających analogi puryn, szczególnie fludarabiny, osobom starszym, wynika głównie z bardzo ograniczonej liczby danych z piśmiennictwa dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania u osób w podeszłym wieku, a także, o czym będzie mowa poniżej, z braku dowodów na to, że ta grupa pacjentów odnosi większe korzyści z leczenia analogami puryn niż z zastosowania leków mniej toksycznych. W świetle dotychczasowych doniesień wiek nie może być traktowany jako bezwzględne przeciwwskazanie do schematów zawierających fludarabinę, nawet w pełnych dawkach. Decydując się na takie leczenie u osoby starszej należy jednak szczególnie starannie rozważyć związane z nim ryzyko i bardzo wnikliwie ocenić stan wydolności organizmu, zwłaszcza funkcję nerek.

Podsumowując rozważania nad ograniczeniami stosowania schematów leczniczych zawierających analogi puryn w pełnej dawce, należy stwierdzić, że nie ma szacunkowych danych dotyczących odsetka chorych na CLL, którzy wymagają chemioterapii, ale nie kwalifikują się do zastosowania referencyjnego schematu FCR. Ocena stanu ogólnego pacjenta i stopnia ciężkości jego chorób współistniejących

w aspekcie przeciwwskazań do intensywnej chemioterapii jest bowiem zawsze obciążona pewnym subiektywizmem i zależy od doświadczenia lekarza. Biorąc jednak pod uwagę przeciętny wiek chorych w chwili rozpoznania CLL, a szczególnie w chwili zaistnienia wskazań do rozpoczęcia leczenia, oraz związane z tym obciążenie schorzeniami współistniejącymi i zwiększone ryzyko upośledzenia funkcji nerek, należy się spodziewać, że w grupie *slow-go* znajdzie się znaczna część, być może nawet większość, chorych wymagających leczenia. Ustalenie optymalnych dla tej subpopulacji pacjentów zasad postępowania leczniczego jest więc istotnym problemem terapeutycznym. Poniżej przedstawiono sposoby postępowania możliwe do zaproponowania pacjentom, u których, ze względu na wiek i/lub choroby współistniejące, ryzyko immunochemioterapii za pomocą schematu FCR zostanie ocenione jako zbyt duże w stosunku do spodziewanych korzyści.

Jak leczyć chorych *slow-go*?

Chlorambucyl

Chlorambucyl (Chl), należący do grupy związków alkilujących, przez długie lata uważano za standardowy lek do stosowania w chemioterapii I linii w CLL. Do jego zalet należy możliwość długotrwałego podawania drogą doustną, stosunkowo mała toksyczność oraz dobra tolerancja, także przez pacjentów w podeszłym wieku i obciążonych chorobami współistniejącymi. W praktyce możliwe są różne sposoby jego podawania: stosowanie ciągłe w dawce 0,1 mg/kg mc. albo pulsacyjne w dawkach 0,4–0,8 mg/kg mc. co 14 dni [13, 26], 10 mg/m²/dobę przez 7 dni co 28 dni [27] lub 40 mg/m² jednorazowo co 28 dni [28]. Nie udowodniono jednoznacznie przewagi żadnego ze sposobów podawania leku pod względem skuteczności w stosunku do pozostałych. Łączny odsetek odpowiedzi uzyskiwanych za pomocą Chl wynosi 30–70%, natomiast CR obserwuje się rzadko, bo u mniej niż 10% chorych [13, 26–28]. Jak wspomniano, zaletą Chl jest jego stosunkowo dobra tolerancja. Objawy niepożądane dotyczą najczęściej układu krwiotwórczego, przy czym głębokie małopłytkowości 3. lub 4. stopnia według WHO opisywano u 8–20% pacjentów, neutropenie takiego samego stopnia u 11–19%, natomiast ciężkie lub zagrażające życiu zakażenia u mniej niż 10% chorych [13, 26, 28]. Również rzadko opisywane są objawy ze strony innych narządów i układów, zwłaszcza przewodu pokarmowego, które — choć nie zagrażają życiu — niekiedy istotnie upośledzają jego jakość. Należy jednak pamiętać, że Chl zazwyczaj podaje się długotrwanie, co najmniej przez

kilka miesięcy, co zwiększa ryzyko ujawnienia się objawów mielotoksyczności leku.

Odsetek odpowiedzi, szczególnie CR uzyskanych za pomocą Chl, jest niższy niż po zastosowaniu fludarabiny, zwłaszcza skojarzonej z cyklofosfamidem. Jednak ze względu na fakt, że jakość życia chorych na CLL jest często zachowana mimo aktywnej choroby, uzyskanie CR jest istotne, głównie z uwagi na jej postulowany wpływ na PFS, a przede wszystkim OS. Dotychczas opublikowane wyniki badań nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy schematy zawierające fludarabinę wydłużają PFS w stosunku do Chl. Przewagę monoterapii fludarabiną nad Chl pod tym względem wykazali Rai i wsp. [28]. Z kolei w badaniach brytyjskich LFR CLL4 [27], w których porównywano Chl z fludarabiną oraz ze schematem FC w grupie 777 pacjentów, z których 30% przekroczyło 70. rok życia, wykazano, że schemat FC pozwolił na wydłużenie PFS, zarówno w stosunku do monoterapii fludarabiną, jak i Chl, prawdopodobieństwo 5-letniego PFS wynosiło bowiem odpowiednio 36%, 10% i 10%. Co istotne, pacjenci w wieku 70–86 lat odnieśli podobną korzyść z przedłużenia PFS za pomocą leczenia skojarzonego według schematu FC, jak chorzy młodsi. W jedynym, jak dotychczas, badaniu III fazy, którego wyniki opublikowano, poświęconym osobom powyżej 65. roku życia [13], w którym porównywano monoterapię fludarabiną z Chl, istotnie większemu odsetkowi odpowiedzi na podanie analogu puryn nie towarzyszyło przedłużenie PFS. Należy podkreślić, że w żadnym z cytowanych wyżej badań nie udokumentowano dłuższego OS w grupie otrzymującej fludarabinę w stosunku do osób leczonych Chl. Ten właśnie brak przewagi fludarabiny nad Chl w odniesieniu do OS jest podstawą powszechnie wyrażanego poglądu, że dla osób starszych rozsądną opcją terapeutyczną, niosącą mniejsze niż fludarabina ryzyko działań niepożądanych, które mogą, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, istotnie wpłynąć na jakość życia, pozostaje Chl.

Naturalnym kierunkiem rozwoju badań nad zastosowaniem Chl w CLL było skojarzenie go z rytuksymabem. Temu kierunkowi leczenia poświęcono dwa badania kliniczne II fazy. W badaniu brytyjskim CLL208, 100 pacjentów w wieku 43–86 lat otrzymywało Chl w dawce 10 mg/m² przez 7 dni, co miesiąc, z rytuksymabem podawanym co 28 dni. Pierwsze wyniki są zachęcające, gdyż — choć odsetek CR wyniósł tylko 9% — to ORR był równy aż 82%, a średni PFS wyniósł 23,9 miesiąca [29]. Łączny odsetek odpowiedzi okazał się wyższy niż w historycznej grupie kontrolnej pa-

cjentów leczonych Chl w cytowanym już badaniu CLL4, w którym ORR wyniósł 72%, a 5-letnie PFS — 10% [27]. Pacjenci uczestniczący we włoskim badaniu ML 21445 [30] otrzymywali Chl w dawce 8 mg/m² przez 7 dni co miesiąc, do 8 cykli, w skojarzeniu z rytuksymabem. Osoby, które odpowiedziały na leczenie, objęto randomizacją do jednej z dwóch grup — poddanej obserwacji lub leczeniu podtrzymującemu rytuksymabem. Pierwsze opublikowane wyniki uzyskane u około połowy chorych okazały się jeszcze bardziej zachęcające, ponieważ ORR wynosił 81%, ale odsetek CR aż 16,7%, czego nie udało się dotychczas uzyskać, stosując monoterapię Chl. Odsetek neutropenii 3. lub 4. stopnia według WHO wyniósł 17%, nie odnotowano natomiast żadnej ciężkiej lub zagrażającej życiu infekcji. Ten kierunek leczenia CLL zasługuje niewątpliwie na kontynuację, jak również na nowe badania poświęcone pacjentom w starszym wieku lub obciążonym chorobami współistniejącymi. Ma temu służyć rozpoczęte w 2010 roku badanie CLL11 niemieckiej grupy GCLLSG, kierowane do pacjentów ze wskaźnikiem CIRS powyżej 6 lub klirensiem kreatyniny poniżej 70 ml/min. Chorzy ci otrzymują Chl w monoterapii, w skojarzeniu z rytuksymabem lub w skojarzeniu z nowym przeciwciałem monoklonalnym — GA-101 [18].

Pisząc o Chl, warto wspomnieć o stosowanym przez niektórych klinicystów innym doustnym leku alkilującym — cyklofosfamidzie, podawanym doustnie w sposób ciągły w dawce 50–100 mg/dobę. Nie ma badań klinicznych, w których oceniono by skuteczność i toksyczność tego leczenia w CLL. Doświadczenie kliniczne, uzyskane również w innych nowotworach limfoproliferacyjnych, uczy jednak, że w wybranych przypadkach cyklofosfamid może stanowić bezpieczną i dobrze tolerowaną alternatywę dla Chl, szczególnie u starszych pacjentów, u których istnieją różne przeciwwskazania do podawania tego leku.

Bendamustyna

Bendamustyna (BEN) jest lekiem o strukturze łączącej cechy leku alkilującego i analogu nukleozydów purynowych. Jest ona znana od kilkudziesięciu lat, ale obecnie przeżywa swój renesans, głównie w leczeniu przewlekłych nowotworów układu chłonnego, w tym CLL. Jej skuteczność i bezpieczeństwo w tej chorobie najlepiej udokumentowali Knauf i wsp. [26] w badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym w grupie 319 uprzednio nieleczonych chorych na CLL w wieku 18–75 lat (mediana: 63). W badaniu tym porównywano BEN stosowaną w dawce 100 mg/m², podawaną *i.v.* przez 2 kolejne dni 28-dniowego cyklu, z Chl stosowanym

w dawce 0,8 mg/kg mc., podawanym co 15 dni. Zarówno odsetki ORR, jak i CR oraz mediana PFS były istotnie wyższe u chorych leczonych BEN (odpowiednio 68%, 31% i 21,6 miesiąca) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi Chl (31%, 2% i 8,3 miesiąca). Toksyczność BEN miała głównie charakter hematologiczny i była bardziej wyrażona niż w przypadku Chl. Można ją jednak określić jako akceptowalną, gdyż objawy niepożądane 3. lub 4. stopnia dla BEN i Chl obejmowały neutropenie u odpowiednio 23% i 11% chorych, infekcje u 8% i 3% chorych i małopłytkowości u 12% i 8% pacjentów. Inne objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty czy podwyższoną temperaturę ciała, odnotowywano sporadycznie (1–2% pacjentów). Co bardzo istotne, szczególnie dla starszych osób, BEN w odróżnieniu od fludarabiny może być podawana bez konieczności modyfikacji dawki, nawet przy obniżonej filtracji nerkowej. W ubiegłym roku opublikowano uaktualnione wyniki tego badania z uwzględnieniem okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 54 miesiące [31]. Potwierdzono przewagę BEN nad Chl w zakresie wszystkich analizowanych wskaźników, w szczególności PFS (mediana odpowiednio 21,2 v. 8,8 miesiąca) i czasu do następnej linii leczenia (31,7 v. 10,1 miesiąca). Nie udokumentowano natomiast istotnej różnicy w zakresie OS, zarówno między pacjentami otrzymującymi BEN oraz Chl, jak i między osobami w wieku powyżej 65 lat oraz młodszymi. Zaobserwowano jednak, że na długość OS korzystnie wpływa uzyskanie CR lub obiektywnej odpowiedzi. Inną bardzo istotną obserwacją było wykazanie, że leczenie BEN nie pogarsza jakości życia w stosunku do Chl.

Prowadzone są badania nad celowością kojarzenia BEN z rytuksymabem. Pierwsze opublikowane na ten temat wyniki wydają się zachęcające. Badania II fazy prowadzone przez niemiecką grupę GCLLSG [32], obejmujące 117 osób otrzymujących BEN w dawce 90 mg/m² *i.v.* przez 2 dni w cyklach 28-dniowych oraz rytuksymab w dawce 500 mg/m² *i.v.* co 28 dni, pozwoliły uzyskać OR u 91% chorych, a CR u 32,7% pacjentów. Po 18 miesiącach obserwacji 75,8% osób nadal pozostawało w remisji, a mediana PFS nie została osiągnięta. Co istotne, na leczenie odpowiedziało 43% osób z delecją 17p. Toksyczność hematologiczną oraz infekcje 3. lub 4. stopnia według WHO zaobserwowano w mniej niż 10% przypadków.

Wszystkie te spostrzeżenia wymagają uzupełnienia o analizę skuteczności i toksyczności przeprowadzoną w większych grupach pacjentów starszych lub obciążonych chorobami współistniejącymi. Na podstawie dotychczas opublikowanych

doniesień można już jednak traktować BEN jako opcję terapeutyczną alternatywną dla Chl u osób, u których istnieją przeciwwskazania do podania fludarabiny. Wynika to szczególnie z lepszej niż po Chl jakości życia i dłuższego czasu trwania odpowiedzi uzyskanej bez pogorszenia jakości życia, jak również możliwości podania leku u chorych z obniżoną wydolnością nerek oraz akceptowalnego profilu toksyczności [24, 33, 34]. Najnowsze doniesienia wskazują, że BEN prawdopodobnie zajmie istotne miejsce w leczeniu przewlekłych nowotworów układu chłonnego, w tym CLL, i będzie stosowana w coraz większej grupie chorych. Warto tu odnotować analizę 2579 pacjentów zgłoszonych do niemieckiego rejestru nowotworów limfoidalnych (*TLN Registry*), która wykazała, że BEN, najczęściej w skojarzeniu z rytuksymabem, w I linii terapii zastosowano u 455 spośród 645 leczonych chorych na chłoniaki indoletne [35]. Prawdopodobnie BEN będzie odgrywała istotną rolę przede wszystkim jako składnik polichemioterapii, o czym świadczą badania prowadzone nad jej skutecznością w skojarzeniu z nowymi lekami, takimi jak inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ibrutynib) czy inhibitor kinazy-3 delta fosfatydyloinozytolu (GS-1101) [36, 37].

Fludrabina niskodawkowana i inne analogi puryn

Dobre wyniki uzyskane przy stosunkowo niskiej toksyczności odnotowano też, stosując niskodawkowaną fludarabinę. Na uwagę zasługują wzmiankowane już wyniki badania Foon i wsp. [22], w którym zastosowano schemat FCR-*lite*, w skład którego wchodzi fludarabina w dawce 20 mg/m² *i.v.* podawana przez 3 dni, cyklofosfamid w dawce 150 mg/m² *i.v.* również stosowany przez 3 dni oraz rytuksymab podawany co 14 dni (pierwsza dawka 375 mg/m², następne 500 mg/m² *i.v.*). Rytuksymab podawano następnie jako leczenie podtrzymujące co 3 miesiące. Badaniem objęto 50 chorych w wieku 36–85 lat. Mediana wieku wynosiła 58 lat, a więc była stosunkowo niska, ale 14,5% chorych miało co najmniej 70 lat. Wyniki leczenia były imponujące, bo odpowiedzieli na nie wszyscy badani, a CR została uzyskana u 77% wszystkich chorych i u 57% osób w wieku co najmniej 70 lat. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22 miesiące. Neutropenię 3. lub 4. stopnia według WHO odnotowano po 13% cykli. Należy jednak podkreślić, że połowa spośród 8 pacjentów, u których nie udało się zrealizować zaplanowanych 6 kursów, głównie z powodu neutropenii, miała ponad 70 lat.

Wyniki innego badania z zastosowaniem niskodawkowanej fludarabiny u nieco starszej popu-

lacji pacjentów opublikowali Forconi i wsp. [38]. W grupie 26 chorych w wieku 65–80 lat (mediana 71 lat) stosowano fludarabinę doustnie (*p.o.*, *per os*) w dawce 25 mg/m² przez 4 dni każdego 28-dniowego cyklu oraz cyklofosfamid w dawce 120 mg/m². U 14 chorych było to leczenie I linii, u pozostałych natomiast choroba miała charakter oporny lub nawrotowy. Łączny odsetek odpowiedzi u osób uprzednio nieleczonych wynosił 92%, a odsetek CR — 46%. U 31% chorych zaobserwowano objawy mielosupresji.

W 2011 roku, podczas XIV *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* w Houston, przedstawiono wstępne wyniki dwóch badań prowadzonych przez zespoły czeskie (*Q-lite*) i australijskie (CLL5) nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania fludarabiny w zmniejszonych dawkach u osób starszych lub z chorobami współistniejącymi. Odpowiedź uzyskano u odpowiednio 79% i 93% pacjentów, CR natomiast u 41% i 55% chorych. Mimo akceptowalnej toksyczności (w szczególności ciężkie infekcje u 10% chorych w badaniu *Q-lite*) należy zauważyć, że zaledwie 44% pacjentów uczestniczących w badaniu CLL5 ukończyło zaplanowanych 6 cykli, a u 59% konieczne było zmniejszenie dawki leków lub odraczenie kolejnych kursów [39, 40].

Można więc stwierdzić, że fludarabina w zmniejszonych dawkach wykazuje podobną skuteczność pod względem częstości i jakości odpowiedzi do fludarabiny w dawce zalecanej u osób młodszych, jednak bezpieczeństwo tego niewątpliwie skutecznego schematu u osób starszych i obciążonych chorobami współistniejącymi, jak również jego wpływ na wskaźniki przeżycia, wymagają dalszych badań.

W leczeniu CLL podejmowano również próby stosowania pentostatyny — innego analogu puryn uważanego za mniej toksyczny niż fludarabina. Kay i wsp. [41] podawali pentostatynę w dawce 2 mg/m², łącznie z cyklofosfamidem 600 mg/m² i rytuksymabem 375 mg/m² (PCR) w cyklach 21-dniowych w grupie 65 pacjentów w wieku 38–80 lat (mediana 63), z których 18 miało co najmniej 70 lat. Odsetek odpowiedzi był wysoki (ORR 91%, CR 41%) i zbliżony u pacjentów poniżej 70. roku życia i u osób starszych. Toksyczność hematologiczna 3. lub 4. stopnia pod postacią neutropenii i małopłytkowości wystąpiła u odpowiednio 41% i 21% pacjentów oraz po odpowiednio 16% i 5% podanych cykli, ale ciężkie infekcje stwierdzono tylko u 9% chorych. Podobnych obserwacji co do skuteczności i toksyczności schematu PCR dokonali Shanfelt i wsp. [23] w cytowanej już pracy. Jak wspomniano, odsetki OR, CR, długość PFS, toksyczność i liczba

podanych cykli były podobne w grupach osób powyżej 70. roku życia i młodszych. Jedyna istotna różnica polegała na częstszej konieczności odraczenia realizacji kolejnych cykli u osób starszych. Brak badań, w których bezpośrednio porównano by skuteczność i toksyczność pentostatyny z fludarabiną w dawkach standardowych i zmniejszonych nie pozwala jednak na przewidywanie, czy schemat PCR znajdzie trwałe miejsce w leczeniu pacjentów *slow-go*.

Inne opcje lecznicze u pacjentów *slow-go*

W leczeniu pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać fludarabiny, można rozważyć wysokodawkowany metyloprednizolon (HDMP, *high-dose methylprednisolone*). Castro i wsp. [42] podawali ten lek w dawce 1 g/m² *i.v.* przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z rytuksymabem w grupie 28 chorych, spośród których 1/3 miała ponad 70 lat. Zadowolającemu odsetkowi odpowiedzi (ORR 96%, CR 32%) i wskaźników przeżycia (3-letni PFS 54%, a OS 96%) oraz bardzo małej, zgodnie z oczekiwaniem, toksyczności hematologicznej (niedokrwistość i neutropenia 3. lub 4. stopnia wg WHO u 3,5% chorych) towarzyszył jednak stosunkowo wysoki odsetek ciężkich infekcji (14%). Należy jednak uwzględnić fakt, że z oczywistych powodów schemat ten musi być stosowany z bardzo dużą ostrożnością u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym, które są częstymi chorobami wieku podeszłego.

Na wzmiankę zasługuje badanie II fazy nad zastosowaniem lenalidomidu u starszych chorych na CLL [43]. Z powodu stosunkowo niskiego, porównywalnego z uzyskiwanym w przypadku Chl odsetka odpowiedzi u chorych (ORR 64%, 10% CR), jak również znane ograniczenia w dostępie do tego leku nawet u chorych na szpiczaka plazmocytozy, trudno obecnie prognozować szersze zastosowanie lenalidomidu w leczeniu CLL.

Wybrane badania kliniczne nad schematami leczniczymi możliwymi do zastosowania u chorych na CLL w grupie *slow-go* przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowanie

Leczenie CLL u pacjentów traktowanych jako *slow-go* stanowi wyzwanie dla lekarza ze względu na brak ustalonych standardów postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii według schematu FCR. Niezmiennie lekiem referencyjnym pozostaje Chl, głównie z uwagi na jego względnie dobrą tolerancję, łatwość stosowania i niski koszt. Celowe jest jednak poszu-

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne ze schematami leczniczymi możliwymi do zastosowania u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) w grupie *slow-go***Table 1.** Selected clinical trials on protocols possible to use in „slow-go” chronic myeloid leukemia (CLL) patients

Badanie	Faza badania	Leczenie	Liczba chorych	Mediana wieku (lata)	ORR	CR	PFS
Eichhorst i wsp. 2009 [13]	III	Chl	100	70	51%	0%	11 mies.
		F	93	71	72%	7%	18 mies.
Catovsky i wsp. 2007 [27]	III	Chl	387	65	72%	7%	10%
		F	194	64	80%	15%	5 lat 10%
		FC	196	65	94%	38%	36%
Hillmen i wsp. 2010 [29]	II	Chl + R	100	70	82%	9%	23,9 mies.
Foà i wsp. 2010 [30]	II	Chl + R	97	70,5	81%	16,7%	?
Knauf i wsp. 2009 [26]	III	BEN	319	63	68%	31%	21,6 mies.
		Chl		66	31%	2%	8,3 mies.
Forconi i wsp. 2008 [38]	III	Małe dawki F + C	25	71	92%	46%	EFS 48 mies.
Kay i wsp. 2007 [41]	II	Pen + C + R	65	63	91%	41%	32,6 mies.
Castro i wsp. 2009 [42]	II	R + duże dawki METP	28	65	96%	32%	3 lata 54%
				29% > 70 lat	100%	38% dla > 70 lat	
Badoux i wsp. 2011 [43]	II	LEN	60	71	65	10	2 lata 60%

ORR (*overall response rate*) — łączny odsetek odpowiedzi; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; Chl — chlorambucyl; F — fludarabina; C — cyklofosfamid; R — rytuksymab; BEN — bendamustyna; EFS (*event free survival*) — przeżycie wolne od zdarzeń; Pen — pentostatyna; METP — metyloprednizolon; LEN — lenalidomid

kiwanie innych opcji leczniczych dostępnych dla pacjentów *slow-go*, które pozwolą uzyskać większy niż w przypadku Chl odsetek odpowiedzi, zwłaszcza CR, a tym samym rokujących przedłużenie OS chorych.

Najbardziej przekonującą, w świetle dotychczas opublikowanych danych, alternatywą dla Chl wydaje się BEN w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, która pozwala uzyskać lepsze wskaźniki odpowiedzi i dłuższy PFS, nie pogarszając jakości życia. Dlatego, zgodnie z rekomendacjami ESMO (*European Society for Medical Oncology*) opublikowanymi w 2011 roku [44], BEN można traktować jako lek równoważny z Chl w leczeniu I linii chorych na CLL z istotnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (równy stopień siły rekomendacji).

Zachęcające wyniki uzyskano również w badaniach nad niskodawkowaną fludarabiną i pentostatyną oraz leczeniem skojarzonym Chl z rytuksymabem, w tym jednak zakresie niezbędne są dalsze obserwacje porównujące te schematy z lekiem referencyjnym, a szczególnie oceniające ich wpływ na wskaźniki przeżycia. Należy jednak podkreślić, że najważniejszą rolę w wyborze leczenia pacjentów *slow-go* muszą odegrać wiedza i doświadczenie lekarza, a decyzja musi być oparta na szczególnie wnikliwej ocenie stanu ogólnego pacjenta i jego obciążenia chorobami współistniejącymi.

Finansowanie

Praca częściowo finansowana z prac statutowych Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Nr 503/1-093-01/503-01.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują, że Anna Korycka-Wołowiec jest kierownikiem grantu badawczego (umowa między Uniwersytetem Medycznym w Łodzi a firmą *Mundipharma Research Limited, Cambridge, England*).

Piśmiennictwo

1. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. SEER Stat Facts Sheets: chronic lymphocytic leukemia, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
2. Abrisqueta P, Pereira A., Rozman C. i wsp. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980–2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood* 2009; 114: 2044–2050.
3. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. 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.
4. Butler T., Gribben J.C. Biology and clinical significance of molecular profiling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev.* 2010; 24: 135–141.

5. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. i wsp. German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
6. Robak T., Jamrozak K., Gora-Tybor J. i wsp. 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.
7. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W. i wsp. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.
8. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. 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.
9. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. 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.
10. Di Raimondo F., Giustolisi R., Cacciola E. i wsp. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia patients treated with fludarabine. *Leuk. Lymphoma* 1993; 11: 63–68.
11. Dearden C., Wade R., Else M. i wsp. UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI CLL Working Group. 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.
12. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas L., Spitznagel E.L. Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441–2447.
13. Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. i wsp.; German CLL Study Group (GCLLSG). 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.
14. Janssen-Heijnen M.L., van Spronsen D.J., Lemmens V.E. i wsp. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 597–606.
15. Cramer P., Goede V., Jenke P. Impact of different chemotherapy regimen in comorbid patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: metaanalysis of two phase-III trials of the German CLL Study Group. *Blood* 2006; 108, abstrakt 2840.
16. Thurmes P., Call T., Slager S. i wsp. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 49–56.
17. Extermann M., Overcash J., Lyman G.H., Parr J., Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Clin. Oncol.* 1998; 16: 1582–1587.
18. Goede V., Fischer K., Raymonde B. i wsp. Chemoimmunotherapy with chlorambucil and the type II CD20-antibody GA101 in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the run-in phase of the CLL11 (BO21004) trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 1387.
19. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; 40: 373–383.
20. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997; 80: 1273–1283.
21. Linderman R.D. Changes in renal function with aging. Implications for treatment. *Drugs Aging* 1992; 2: 423–431.
22. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. i wsp. 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.
23. Shanafelt T.D., Lin T., Geyer S.M. i wsp. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2007; 109: 2291–2298.
24. Goede V., Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs Aging* 2011; 28: 163–176.
25. Martell R.E., Peterson B.L., Cohen H.J. i wsp. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002; 50: 37–45.
26. Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. i wsp. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4378–4384.
27. Catovsky D., Richards S., Matutes E. i wsp.; UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 230–239.
28. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–1757.
29. Hillmen P., Gribben J.G., Follows G.A. i wsp. 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* 2010; 116: abstrakt 697.
30. Foà R., Ciolli S., Di Raimondo F. i wsp. A phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: results of the first interim analysis. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2462.
31. Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. i wsp. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br. J. Haematol.* 2012; 159: 67–77.
32. Fischer K., Cramer P., Stilgenbauer S. i wsp.; the German CLL Study Group (GCLLSG). Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstrakt 205.
33. Del Giudice I., Romana F., Foà R. Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: „slow-go”. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52: 2207–2216.
34. Smolej L. How I treat elderly or comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia? *Acta Medica* 2010; 53: 213–220.
35. Knauf W.U., Abenhardt W., Nusch A., Grugel R., Marschner N. Bendamustine-rituximab (BR) replaces R-CHOP as a „standard of care” in the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma in German hematology outpatient centre. *Blood* 2012; 120: abstrakt 3666.

36. Blum K.A., Christian B., Flynn J.M. i wsp. A phase I trial of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in combination with rituximab (R) and bendamustine in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 2012; 120: abstrakt 1643.
37. Coutre S.E., Leonard J.P., Furman R.R. i wsp. Combinations of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3Kdelta) inhibitor GS-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): results from a phase I study. *Blood* 2012; 120: abstrakt 191.
38. Forconi F., Fabbri A., Lenoci M. i wsp. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol. Oncol.* 2008; 26: 247–251.
39. Smolej L., Brychtová Y., Spacek M. i wsp. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab is a safe and effective treatment option for elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): preliminary results of project Q-lite by Czech CLL Study Group. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: S2561, abstrakt 5.27.
40. Mulligan S.P., Gill D., Turner P. i wsp. Safety and tolerability of oral fludarabine, with or without oral cyclophosphamide and intravenous rituximab therapy, in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia aged 65 years or older: second interim analysis from the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group and CLL Australian Research Consortium CLL5 Study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: S259–S260, abstrakt 5.25.
41. Kay N.E., Geyer S.M., Call T.G. i wsp. 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.
42. Castro J.E., James D.F., Sandoval-Sus J.D. i wsp. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1779–1789.
43. Badoux X.C., Keating M.J., Wen S. i wsp. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 3489–3498.
44. Eichhorst B., Dreyling M., Robak T., Montserrat E., Hallek M.; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011; 22: vi50–vi54.