

# Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2021 roku — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL

## Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021

Iwona Hus<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>3, 4</sup>, Krzysztof Jamroziak<sup>5</sup>, Jerzy Błoński<sup>6</sup>, Dariusz Wołowicz<sup>7</sup>, Jacek Roliński<sup>8, 9</sup>, Piotr Smolewski<sup>10</sup>, Tadeusz Robak<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>4</sup>Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

<sup>5</sup>Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych CSK UCK, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>8</sup>Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>9</sup>Oddział Immunologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

<sup>10</sup>Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12 (2): 37–66, DOI: 10.5603/HCP.2021.0001. Należy cytować wersję pierwotną.

### Streszczenie

*Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą osób starszych z medianą wieku przy rozpoznaniu około 70 lat. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z nieprogressywną i bezobjawową postacią białaczki nie wymagają terapii. Wyniki leczenia CLL uległy w ostatnich latach istotnej poprawie, głównie dzięki wprowadzeniu nowych, bardziej skutecznych leków, inhibitorów BCR oraz inhibitorów BCL2. Nowe leki w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, natomiast wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20 jest stosowany przez 24 (rytuksymab) lub 12 (obinutuzumab) miesięcy, w zależności od rodzaju przeciwciała i linii terapii. Wybór metody leczenia powinien być w dużej mierze uzależniony od oceny delekcji 17p/mutacji TP53 oraz stanu mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGVH), które korelują z gorszą odpowiedzią na immunochemioterapię. Rola immunochemioterapii, która jeszcze niedawno stanowiła podstawę leczenia CLL, znacznie się obecnie zmniejszyła. W pierwszej linii jest ona zalecana jedynie u chorych bez delekcji 17p/mutacji TP53, ze zmutowanymi genami dla IGVH. Pozostali chorzy powinni otrzymać nowe terapie celowane, które w czasie przygotowywania zaleceń nie są w Polsce dostępne w pierwszej linii leczenia. W leczeniu chorych na oporną/nawrotową CLL główną rolę odgrywają nowe terapie celowane; immunochemioterapia jest zalecana przede*

**Adres do korespondencji:** Iwona Hus, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. +48 22 349 62 24, e-mail: ihus@ihit.waw.pl

wszystkim u chorych z długą odpowiedzią na leczenie pierwszej linii. W niniejszym artykule przedstawiono aktualizację standardów postępowania w diagnostyce i terapii CLL z uwzględnieniem leczenia powikłań autoimmunologicznych oraz profilaktyki i leczenia zakażeń, opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów i PALG-CLL.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfocytowa, fludarabina, kladrybina, bendamustyna, chlorambucyl, rytuksymab, obinutuzumab, ibrutynib, wenetoklaks, akalabrutynib, idelalizyb

*Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 49–80*

### Abstract

*Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease of the elderly with a median age at diagnosis of approximately 70 years. The natural course of the disease is highly heterogeneous, and patients with non-progressive and asymptomatic leukemia do not require treatment. The results of CLL treatment have improved in recent years, mainly due to the introduction of new, more effective drugs, like BCR inhibitors and BCL2 inhibitors. The small molecule agents when used as monotherapy need to be taken continuously until progression or unacceptable toxicity, while venetoclax in combination with anti-CD20 antibodies is used for 24 (rituximab) or 12 (obinutuzumab) months, depending on the type of antibody and line of therapy. The choice of treatment method in patients with CLL should largely depend on the assessment of 17p deletion/TP53 mutation and the mutational status of for IGVH genes that correlate with a worse response to immunochemotherapy. The role of immunochemotherapy, which until recently was the mainstay of CLL treatment, has now significantly decreased. In the first line, it is recommended only in patients without 17p deletion/TP53 mutation, with mutated IGHV genes. All the other patients should receive new targeted therapies, which at the time of the preparation of these recommendations are not available in the 1st line of treatment in Poland. New targeted therapies play a major role in the treatment of patients with refractory/recurrent CLL, and immunochemotherapy is recommended mainly in patients with a long response to first-line therapy. In this article, we present an update of the standards of diagnosis and treatment of patients with CLL, including the treatment of autoimmune complications, as well as the prevention and treatment of infections, developed by the PTH and T and PALG-CLL Working Group.*

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, fludarabine, cladribine, bendamustine, chlorambucil, rituximab, obinutuzumab, ibrutinib, venetoclax, acalabrutinib, idelalisib

*Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 49–80*

### Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą osób starszych z medianą wieku przy rozpoznaniu około 70 lat. Zaawansowany wiek chorych na CLL wiązał się wcześniej z gorszym rokowaniem, głównie z powodu współistniejących chorób i gorszej tolerancji bardziej intensywnej terapii. W ostatnich latach możliwości leczenia CLL znacznie się poszerzyły wraz z wprowadzeniem nowych grup leków: inhibitorów przewodzenia sygnału przez receptor komórek B (BCR, *B-cell receptor*), do których należą inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) i inhibitory kinazy

3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*) oraz inhibitorów białka BCL2. Leki te są dobrze tolerowane przez chorych w starszym wieku i cechują się wysoką skutecznością, również u chorych z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak delecja 17p (del17p)/mutacja TP53 oraz brak mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGVH, *immunoglobulin variable heavy chain*). Wybór odpowiedniego leczenia wymaga oceny stanu klinicznego pacjenta, jego wieku i chorób współistniejących. U chorych wymagających terapii wskazana jest ocena czynników o znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym, przede wszystkim del17p/mutacja TP53, a przed pierwszą linią leczenia również stanu

mutacji genów *IGVH*, ponieważ brak mutacji koreluje z gorszą odpowiedzią na immunochemioterapię. Rola immunochemioterapii znacznie się zmniejszyła i jest ona obecnie zalecana w pierwszej linii jedynie u chorych bez *del17p*/mutacji *TP53*, ze zmutowanymi genami *IGVH*. Pozostali chorzy powinni otrzymać nowe terapie celowane, które w czasie przygotowywania zaleceń nie są w Polsce dostępne w pierwszej linii leczenia. W niniejszym artykule przedstawiono aktualizację standardów postępowania w diagnostyce i terapii CLL z uwzględnieniem leczenia powikłań autoimmunologicznych oraz profilaktyki i leczenia zakażeń, opracowane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i PALG-CLL (*Polish Adult Leukemia Group — Chronic Lymphocytic Leukemia*). Proponowane w pracy wytyczne opracowano na podstawie wyników badań klinicznych o różnej sile dowodu oraz na podstawie własnych doświadczeń klinicznych autorów.

### Definicja i epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem układu chłonnego cechującym się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej pozalimfatycznych. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku [1] należy do nowotworów wywodzących się z dojrzałych limfocytów B. Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką na zachodniej półkuli z roczną liczbą nowych zachorowań wynoszącą 5/100 tys. (wg *Surveillance, Epidemiology, and End Results* [SEER]) [2]. Częstość zachorowań wynosi 6,8/100 tys. u mężczyzn i 3,5/100 tys. u kobiet [2]. Choroba występuje najczęściej u osób starszych między 65. a 74. rokiem życia, 70% chorych ma ponad 65 lat, a 10% — mniej niż 55 lat. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 72 lata [3]. Chorzy na CLL stanowią 1,3% wszystkich chorych na nowotwory w Stanach Zjednoczonych. Roczna śmiertelność z powodu CLL wynosi 1,1/100 tys. Oprócz wieku jedynym czynnikiem ryzyka zachorowania na CLL pozostaje występowanie rodzinne. U krewnych pierwszego stopnia chorych na CLL względne ryzyko rozwoju CLL jest nawet do 8,5 razy wyższe niż w populacji ogólnej [4, 5]. U chorych na CLL ryzyko wtórnych nowotworów jest około 3 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Do najczęstszych wtórnych nowotworów należą rak skóry (ryzyko 8 razy wyższe), rak płuca, nowotwory przewodu pokarmowego i nowotwory hematologiczne [6].

### Kryteria diagnostyczne

Główne kryterium rozpoznania CLL stanowi obecność we krwi obwodowej przynajmniej 5 G/l limfocytów B, o klonalnym charakterze, potwierdzonym w immunofenotypowym badaniu łańcuchów lekkich (kappa, lambda) [7]. Komórki białaczkowe w przebiegu CLL w większości przypadków mają wygląd małych, dojrzałych limfocytów, z wąskim rąbkiem cytoplazmy i zągęszczoną chromatyną jądrową. Wśród tej populacji można także znaleźć komórki większe, atypowe, z wciętym jądrem lub prolimfocyty, których odsetek nie może przekraczać 55% wszystkich limfocytów krwi obwodowej. Stwierdzenie większego odsetka prolimfocytów uzasadnia rozpoznanie przewlekłej białaczki B-komórkowej prolimfocytowej (*B-cell PLL, B-cell prolymphocytic leukemia*) [7].

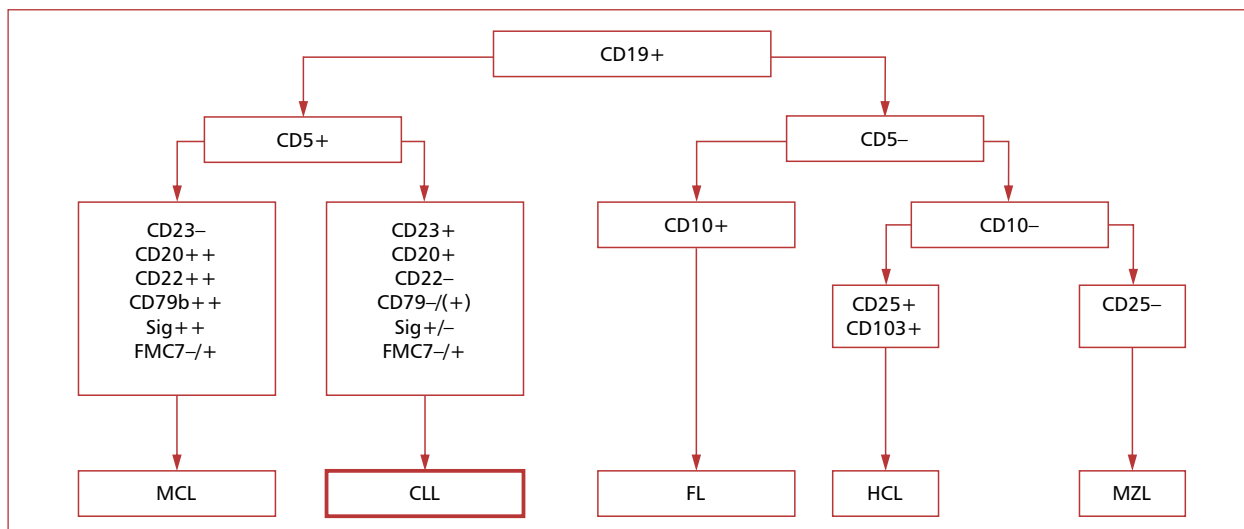
Komórki CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD20 oraz antygeny T-komórkowego CD5 i antygenów CD23, CD43 i CD200 [8]. Ekspresja antygenów CD20, CD79a oraz powierzchniowych immunoglobulin jest słabsza niż w prawidłowych limfocytach B. Komórki białaczki prolimfocytowej B-komórkowej w około 50% przypadków nie wykazują ekspresji CD5, natomiast występuje ekspresja CD20 i powierzchniowych immunoglobulin [7].

Chorzy z limfadenopatią i/lub splenomegalią, z obecnością we krwi obwodowej limfocytów o charakterystyce immunofenotypowej jak w CLL, ale w liczbie nieprzekraczającej 5 G/l, spełniają kryteria chłoniaka z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) [7]. Pewne rozpoznanie SLL umożliwia badanie histopatologiczne zajętej tkanki. Jak wskazuje klasyfikacja WHO, CLL i SLL to odrębne kliniczne manifestacje tej samej choroby [1].

Obecność klonalnych limfocytów B we krwi obwodowej w liczbie poniżej 5 G/l, bez towarzyszącej limfadenopatii czy organomegalii, cytopenii lub objawów ogólnych pozwala na rozpoznanie monoklonalnej limfocytozy B (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*). U 1–2% osób rocznie MBL ulega progresji do CLL [9].

Uproszczony schemat cytometrycznej diagnostyki różnicowej CLL z białaczkowymi postaciami innych chłoniaków B-komórkowych przedstawiono na rycinie 1.

Badanie szpiku nie jest potrzebne do rozpoznania CLL. Należy je jednak wykonać w przypadku cytopenii w celu wyjaśnienia jej przyczyny (np. wyparcie prawidłowych komórek krwiotwórczych przez komórki białaczkowe,



**Rycina 1.** Uproszczony algorytm cytometrycznej diagnostyki różnicowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszczka; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włochatokomórkowa; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej

działanie toksyczne leków lub immunocytopenia), a także w przypadku niejednoznacznych wyników badania immunofenotypu [7, 8]. Typowo w szpiku chorych na CLL stwierdza się naciek powyżej 30% komórek limfoidalnych, o charakterze rozlanym lub grudkowym. Jeśli wynik badania immunofenotypu nie pozwala na ustalenie rozpoznania CLL u chorych ze współistniejącą limfadenopatią, to należy wykonać biopsję otwartą węzła chłonnego.

### Ocena chorego w czasie rozpoznania CLL

Ocena chorego z rozpoznaniem CLL powinna obejmować: wywiad lekarski, badanie przedmiotowe z uwzględnieniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, badania laboratoryjne oraz w razie potrzeby badania obrazowe. W wywiadzie należy zwrócić uwagę na objawy ogólne związane z chorobą (gorączka bez uchwytej przyczyny, powyżej 38,0°C, trwająca > 2 tygodnie, poty nocne, utrata masy ciała > 10% masy wyjściowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy, postępujące osłabienie), nawracające zakażenia oraz choroby współistniejące, które mogą wpływać na decyzje terapeutyczne. Badania laboratoryjne obejmują: morfologię krwi z rozmazem białokrwińkowym, badania biochemiczne z oceną funkcji nerek i wątroby, oznaczenia miana immunoglobulin i bezpośredni odczyn antyglobulinowy (BTA). W rutynowej praktyce klinicznej nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, takich jak ultrasonografia

(USG), tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa (PET, *positron emission tomography/CT*) czy rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) u chorych bez objawów klinicznych. Są one jednak wymagane w perspektywnych badaniach klinicznych. Badanie PET/CT jest rekomendowane u chorych z podejrzeniem zespołu Richtera w celu ustalenia optymalnego miejsca biopsji.

Podczas diagnostyki należy ustalić stopień klinicznego zaawansowania CLL, stosując jeden z dwóch równoważnych systemów oceny zaawansowania klinicznego — według Raia lub Bineta [10, 11]. Podstawami obu klasyfikacji są ocena morfologii krwi oraz badanie przedmiotowe. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami należy stosować zmodyfikowaną, 3-stopnową klasyfikację Raia zamiast opracowanej pierwotnie 5-stopniowej [7, 12]. W kwalifikacji Bineta bierze się pod uwagę liczbę zajętych obszarów węzłowych, uwzględniając:

- 1) powiększone węzły chłonne głowy i szyi, włączając w to pierścień Waldeyera (liczone jako jeden zajęty obszar nawet w przypadku powiększenia więcej niż jednego węzła w tej lokalizacji);
- 2) powiększone pachowe węzły chłonne (liczone jako jeden zajęty obszar nawet w przypadku obustronnego powiększenia);
- 3) powiększone pachwinowe węzły chłonne (liczone jako jeden zajęty obszar nawet w przypadku obustronnego powiększenia);

**Tabela 1.** Ocena zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Raia i Bineta (na podstawie [10–12])

Klasyfikacja	Okres kliniczny/grupa ryzyka	Kryteria
Rai	0	„Niskie ryzyko”
	I	„Pośrednie ryzyko”
	II	Limfocytoza* + splenomegalia i/lub hepatomegalia (z obecnością lub bez limfadenopatii)
	III	Limfocytoza* + niedokrwistość (Hb < 11,0 g/dl)
	IV	Limfocytoza* + małopłytkowość (PLT < 100,0 g/dl)
Binet	A	Zajęcie ≤ 2 pól węzłowych/narządów**
	B	Zajęcie ≥ 3 z pól węzłowych/narządów**
	C	Niedokrwistość i/lub małopłytkowość (Hb < 10 g/dl i/lub PLT < 100 G/l)

\*Bez względu na liczbę limfocytów we krwi obwodowej  $\geq 5000/\mu\text{l}$ ; \*\*powiększone węzły chłonne głowy i szyi i/lub węzły pachowe i/lub węzły pachwinowe i/lub śledziona i/lub wątroba (szczegółowo w tekście); Hb (*hemoglobin*) — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

- 4) śledzionę wyczuwalną w badaniu przedmiotowym;
- 5) wątroba powiększoną w badaniu przedmiotowym.

Klasyfikacje Raia i Bineta przedstawiono w tabeli 1 [10–12].

### Czynniki rokownicze

Stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Raia lub Bineta pozostaje istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych na CLL, choć jego znaczenie się zmniejsza wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych metod terapii. Obie klasyfikacje nie pozwalają na wyodrębnienie chorych, u których rokowanie jest niekorzystne, w grupie pacjentów z białaczką we wczesnym etapie. Parametry o szczególnie ważnym znaczeniu zarówno prognostycznym, jak i predykcyjnym to obecność del17p/mutacji *TP53* oraz stan mutacji genów dla *IGVH*. Obecność del17p/mutacji *TP53* wiąże się z najgorszym rokowaniem u chorych leczonych immunochemioterapią z całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*) wynoszącym 2–5 lat [13–15]. Wyniki leczenia tych pacjentów uległy znacznej poprawie dzięki wprowadzeniu do terapii CLL leków o odmiennym niż chemioterapia mechanizmie działania — inhibitorów BCR i BCL2 [16–18]. Ich rokowanie pozostaje jednak gorsze niż u chorych bez tych nieprawidłowości. Częstość del17p/mutacji *TP53* zwiększa się wraz z progresją CLL, dlatego oznaczenia powinny być wykonywane przed każdą kolejną linią leczenia. Oznaczenie del17p zaleca się jako pierwsze (metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [FISH, *fluorescence in situ hybridization*]), a w przypadku ujemnego wyniku należy wykonać

badanie molekularne w kierunku mutacji *TP53* (sekwencjonowanie metodą Sangera lub sekwencjonowanie nowej generacji [NGS, *next-generation sequencing*]). Negatywne znaczenie rokownicze del11q (oceniane metodą FISH) znacznie się zmniejszyło dzięki dołączeniu rytuksymabu do fludarabiny i cyklofosfamidu (FCR) oraz nowym terapiom celowanym [15, 16, 19]. Ocena innych mutacji, takich jak: *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3*, *RPS15*, oraz złożonego kariotypu (definiowanego jako  $\geq 3$  lub  $\geq 5$  niezależnych aberracji cytogenetycznych), które wiążą się z niekorzystnym rokowaniem u chorych bez del17p/mutacji *TP53*, nie ma obecnie zastosowania w praktyce klinicznej.

Istotne niekorzystne znaczenie prognostyczne i predykcyjne ma brak mutacji *IGVH*, który stwierdza się u około 60% chorych na CLL [20]. Geny *IGVH* określa się jako niezmutowane, gdy ich zmienność w stosunku do linii zarodkowej wynosi mniej niż 2%. Brak mutacji genów dla *IGVH* wiąże się bardziej agresywnym przebiegiem CLL, krótszym czasem przeżycia chorych [20], częstszym występowaniem del17p i del11q oraz krótkim czasem odpowiedzi na immunochemioterapię FCR [21–24]. Analiza podgrup chorych leczonych w badaniach klinicznych dotyczących nowych terapii celowanych (inhibitory BCR i BCL2) wykazała, że działają one niezależnie od stanu mutacji *IGVH* [19, 25–28]. Zgodnie z zaleceniami *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) i *European Society for Medical Oncology* (ESMO) przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii należy również ocenić stan mutacji genów *IGVH* [7, 8]. Sama obecność niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia.

Ważnym czynnikiem rokowniczym, ocenianym po leczeniu, jest negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), definiowana jako obecność mniej niż 1 komórki CLL/10 tys. leukocytów. Minimalną chorobę resztkową można oceniać we krwi i w szpiku metodami wielokolorowej cytometrii przepływowej (MFC, multi-color flow cytometry), ilościowego badania reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*), kropelkowego cyfrowego PCR (ddPCR, *droplet digital PCR*) oraz sekwencjonowania o dużej przepustowości (HTS, *high-throughput sequencing*). Dwie pierwsze metody są obecnie standaryzowane [29]. Brak MRD świadczy o uzyskaniu głębokiej odpowiedzi, co wpływa na dłuższe czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS, co wykazano w badaniu CLL8 u chorych leczonych fludarabiną i cyklofosfamidem (FC) i FCR. Większy odsetek eradykacji MRD obserwowano u chorych leczonych immunochemioterapią FCR [30]. Wyniki retrospektywnej jednoośrodkowej analizy, obejmującej chorych leczonych w latach 1997–2006, wykazały istotny wpływ eradykacji MRD na 10-letnie przeżycie chorych, niezależnie od rodzaju terapii [31]. Korelację między uzyskaniem eradykacji MRD a dłuższym czasem trwania PFS wykazano również w badaniach, w których stosowano wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, rytuksymabem (badanie MURANO) oraz obinutuzumabem (badanie CLL14) [19, 32, 33]. W obu przypadkach odsetki eradykacji MRD były istotnie wyższe od osiągniętych dzięki immunochemioterapii, a uzyskanie eradykacji MRD, niezależnie od metody leczenia, wiązało się z dłuższym PFS. Obecnie ocenę MRD zaleca się jedynie w badaniach klinicznych, ale uważa się, że w przyszłości eradykacja MRD prawdopodobnie będzie wpływała na decyzje terapeutyczne.

### Wskazania do rozpoczęcia terapii

Celem decyzji o rozpoczęciu leczenia jest wydłużenie życia chorego wraz z poprawieniem jakości życia, ale również jakości samego leczenia. Pomimo ogromnego postępu w poznaniu biologii białaczki, zwiększającego możliwość prawidłowego przewidywania niekorzystnego rokowania, podstawowym wskazaniem do leczenia niezmiennie pozostaje stopień zaawansowania choroby oceniany według skali Raia lub Bineta. Choć wartość predykcyjna niektórych nowych markerów genetycznych i biologicznych dla OS traci swoją siłę u osób po 75. roku życia, czyli dominującej grupy chorych,

to jednak del17p, mutacja *TP53* i status mutacyjny *IGVH* powinny być brane pod uwagę przy wyborze terapii również w tej grupie chorych. Kryteria do rozpoczęcia leczenia w badaniach klinicznych mogą się różnić od przyjętych w codziennej praktyce klinicznej. Poza badaniami klinicznymi nie należy rozpoczynać leczenia u chorych z nowo rozpoznaną CLL we wczesnych stadiach (Rai 0 i Binet A), bez cech progresji choroby. Chorzy tacy powinni pozostawać pod obserwacją, z monitorowaniem statusu choroby co 3–12 miesięcy. Chorzy w pośrednim okresie zaawansowania (stadium I i II wg Raia lub B wg Bineta) wymagają ścisłego monitorowania określonych parametrów białaczki co 3–9 miesięcy i rozpoczęcia leczenia w przypadku cech jej aktywności i/lub progresji. Chorzy na CLL w zaawansowanym okresie choroby (okres III i/lub IV wg Raia lub C wg Bineta) wymagają zastosowania leczenia przeciwbiałczkowego. Jeśli cytopenia jest spowodowana tylko obecnością autoprzeciwciał, to wskazane jest leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy), natomiast leczenie przeciwbiałczkowe wtedy, gdy leczenie immunosupresyjne jest nieskuteczne. W ocenie stopnia aktywności CLL należy stosować kryteria zaproponowane przez Hallka i wsp. [7]. Rozpoczęcie leczenia przeciwbiałczkowego jest wskazane, jeśli występują objawy podane w tabeli 2.

### Badania przed rozpoczęciem leczenia

U chorych na CLL, u których podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia, zaleca się [7, 8]:

- wywiad i badanie przedmiotowe z oceną węzłów chłonnych, wątroby i śledziony;
- aktualną ocenę stanu ogólnego oraz chorób współistniejących;
- aktualną ocenę morfologii krwi z rozmazem białokrwinkowym;
- badanie szpiku (biopsja cienkoigłowa/trepano-biopsja) — jest wskazane w przypadku cytopenii o niejasnym pochodzeniu i w ramach badań klinicznych. Biopsja szpiku może być również traktowana jako parametr wyjściowy do oceny odpowiedzi na leczenie;
- badania biochemiczne służące ocenie czynności narządów (próby wątrobowe, nerkowe) oraz ewentualnie wykluczeniu przyczyny niedokrwistości innej niż CLL;
- oznaczenie miana immunoglobulin (klas IgA, IgG i IgM) w surowicy krwi;
- bezpośredni test Coombsa (BTA), pomiar stężenia haptoglobiny;

**Tabela 2.** Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) (źródło [7])

1. Postępujące zajęcie szpiku kostnego manifestujące się niedokrwistością i/lub trombocytopenią (przyjęto wartość graniczną Hb < 10 g/dl [ $< 6,21$  mmol/l] lub liczby PLT < 100 G/l). Powinny być to jednak parametry powtarzalne i systematycznie zmniejszające się, ponieważ często, szczególnie liczba PLT, jest nieznacznie obniżona, do < 100 G/l, ale stabilna przez długi czas, co nie będzie wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. W przypadku gwałtownej i skrajnie niskiej cytopenii przyczynę zawsze należy różnicować z etiologią autoimmunologiczną i trzeba zaplanować odpowiednie badania
2. Znaczna,  $\geq 6$  cm poniżej łuku żebrowego, lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
3. Znaczna,  $\geq 10$  cm w osi długiej, lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
4. Szybkie zwiększenie limfocytozy — wzrost o > 50% w czasie 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy (jeżeli wyjściowa liczba limfocytów  $\leq 30$  G/l). Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny nagłego wzrostu limfocytozy lub narastania limfadenopatii (w tym zakażenie SARS-CoV2). Bezwzględna liczba limfocytów, nawet bardzo duża, bez innych objawów, nie jest wystarczającym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Definicja ta wskazuje na konieczność badania chorego i oceny jego morfologii krwi nie rzadziej niż co 6 miesięcy
5. Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub immunologiczna małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię lub inne standardowe leczenie
6. Objawy ogólne, jeden lub więcej, zależne od choroby podstawowej, zdefiniowane jako:
  - niezmierną utratę masy ciała o  $\geq 10\%$  w czasie ostatnich 6 miesięcy
  - znaczące uczucie zmęczenia (ECOG PS  $\geq 2$ ; niezdolność do pracy lub wykonywania zwykłych czynności)
  - gorączka > 38,0°C w czasie  $\geq 3$  tygodni bez innych wykładników zakażenia
  - nocne poty przez ponad miesiąc bez innych wykładników zakażenia. Częstym problemem u chorych na CLL jest zwiększona skłonność do infekcji. Jeżeli nie współistnieją inne objawy aktywnej choroby, to nie jest ona wskazaniem do leczenia przeciwbiałaczkowego
7. Objawowa lokalizacja pozawęzłowa

Hb (hemoglobin) — hemoglobina; PLT (platelets) — płytki krwi; SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2; ECOG PS (the Eastern Cooperative Oncology Group of performance status) — stan sprawności wg skali Eastern Cooperative Oncology Group

- badania obrazowe (poza badaniami klinicznymi, zależnie od potrzeby: badanie radiologiczne [RTG] klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, CT/MRI; w ramach badań klinicznych: CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej). Badania obrazowe (CT, MRI) mogą być pomocne w praktyce klinicznej w ocenie masy guza i ryzyka zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem oraz przy ocenie odpowiedzi na leczenie. U chorych starszych należy raczej rozważyć USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej niż ocenę CT [8];
- badania wirusologiczne (antygen HBs, przeciwciała anti-HBc *total*, przeciwciała przeciw wirusowi wątroby typu C [HCV, *hepatitis C virus*], przeciw ludzkiemu wirusowi nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*]).  
Wskazane jest również wykonanie innych badań, przydatnych do oceny stopnia ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, w tym:
  - cytogenetycznych (FISH) w kierunku del17p oraz molekularnych w kierunku mutacji genu *TP53* (przy braku del17p) — co najmniej eksony 4–10, zalecane 2–11; w czasie krótszym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem każdej linii leczenia [8];
  - stanu mutacji *IGVH* [7, 8] — przed pierwszą linią leczenia;
  - oznaczeń markery serologicznych:  $\beta_2$ -mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

## Leczenie

### Leki przeciwbiałaczkowe stosowane u chorych na CLL

#### Leki alkilujące

Chlorambucyl, lek stosowany najdłużej terapii CLL, pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów u 30–70% pacjentów, lecz remisja całkowita (CR, *complete remission*) jest obserwowana tylko u nielicznych chorych (2–10%). Chlorambucyl stosuje się w różnych schematach (tab. 3). W badaniach brytyjskich największy odsetek odpowiedzi i najdłuższe PFS obserwowano, stosując chlorambucyl w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 7. dnia 28-dniowego cyklu (tab. 3) [34]. Obecnie lek ten rzadko się stosuje w monoterapii — jedynie u chorych, u których podeszły wiek i/lub choroby współistniejące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii.

#### Analogi puryn

Analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna) są grupą cytostatyków o największej

Tabela 3. Wybrane schematy stosowane w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Pozycja piśmiennictwa
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4–0,8 mg/mc. 10 mg/m <sup>2</sup> 40 mg/m <sup>2</sup>	<i>p.o.</i>	Podawanie ciągłe 1 i 15 1–7 1	Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni	[34]
FCR				Cykle 28 dni	[15]
F	25 mg/m <sup>2</sup> /40 m <sup>2</sup>	<i>i.v./p.o.</i>	1–3		
CY	250 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v., p.o.</i>	1–3		
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2–6)	<i>i.v.</i>	1 1		
CCR				Cykle 28 dni	[29, 35]
C	0,12 mg/kg mc.	<i>p.o.</i>			
CY	650 mg/m <sup>2</sup>	<i>p.o.</i>			
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2–6)	<i>i.v.</i>			
BR				Cykle 28 dni	[43, 45]
B	90 (70)* mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i>	1–2		
R	375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2–6)	<i>i.v.</i>	1 1		
Chlorambucyl + rytuksymab	0,5 mg/kg mc. lub 10 mg/m <sup>2</sup> 375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2–6)	<i>p.o.</i> <i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	1, 15 1–7 1	Cykle 28 dni, do 6 cykli	[46, 49]
Chlorambucyl + obinutuzumab	0,5 mg/kg mc. 1000 mg	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	1, 8, 15 (pierwszy cykl) 1 (cykle 2–6)	Cykle 28 dni, do 6 cykli 1. wlew rozłożony na 2 dni	[46]
Ibrutinib	420 mg/d.	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[50]
Idelalizyb + rytuksymab	2 × 150 mg 375 mg/m <sup>2</sup> (cykl 1) 500 mg/m <sup>2</sup> (cykle 2–6)	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[58]
Wenetoklaks	20–400 mg	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[61]
Wenetoklaks + rytuksymab	20–400 mg 375 mg/m <sup>2</sup> (D1, C1), 500 mg/m <sup>2</sup> (D1, C2–C6) co 4 tygodnie po zakończeniu okresu miareczkowania	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	24 miesiące 6 cykli		[32]
Wenetoklaks + obinutuzumab	20–400 mg 1000 mg co 4 tygodnie po zakończeniu okresu miareczkowania	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	12 miesięcy 6 cykli		[19]
Akalabrutynib	150 mg 2 ×/d.	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[56]

\*Leczenie choroby nawrotowej; *p.o.* (*per os*) — doustnie; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; BR — bendamustyna, rytuksymab; B — bendamustyna; R — rytuksymab

aktywności terapeutycznej w CLL. Obciążone są jednak licznymi działaniami niepożądanymi, do których należą: powikłania hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość), niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zwiększona zapadalność na infekcje — w tym oportuni-

styczne (*Pneumocystis jiroveci*, wirus cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*] wirus ospy wietrznej/półpaśca [VZV, *Varicella zoster virus*]) — związana z mielo- i immunosupresyjnym działaniem leku oraz zwiększone ryzyko wtórnych nowotworów. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożą-



danych jest wyższe u chorych w starszym wieku ze względu na wolniejsze wydalanie przez nerki metabolitów fludarabiny. Częstość występowania powikłań autoimmunizacyjnych jest istotnie mniejsza, gdy analogi puryn są stosowane w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem w porównaniu ze stosowaniem w monoterapii [15, 35, 36]. Fludarabiny nie należy stosować u chorych z klirens em kreatyniny (ClCr, *creatinine clearance*) poniżej 30 ml/min, a przy ClCr poniżej 70 ml/min wskazane jest zmniejszenie dawki o 50%. Podczas kwalifikacji chorego do leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie nawracających zakażeń w związku z silnym immunosupresyjnym działaniem fludarabiny i pogorszeniem funkcji układu odporności u chorych w starszym wieku.

### **Bendamustyna**

Bendamustyna jest lekiem cytostatycznym łączącym w budowie chemicznej właściwości związków alkilujących i analogów puryn. Jest obecnie szeroko stosowana w leczeniu nowotworów limfoproliferacyjnych, najczęściej w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem. Do najważniejszych działań niepożądanych bendamustyny należą mielosupresja, zakażenia, nudności, wymioty oraz zmiany skórne. Toksyczność hematologiczna bendamustyny jest większa niż chlorambucylu, ale mniejsza niż analogów puryn. Bendamustyna, w przeciwieństwie do fludarabiny, może być stosowana w pełnej dawce u chorych z niewydolnością nerek. Modyfikację dawki bendamustyny zaleca się dopiero w przypadku ciężkiej niewydolności (ClCr < 10 ml/min).

### **Immunochemioterapia**

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

Immunochemioterapię analogami puryn (fludarabina/kladrybina) i cyklofosfamidem w połączeniu z rytuksymabem (FCR/CCR) uznano za standard leczenia pierwszej linii u młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących na podstawie wyników badania CLL8, w którym wykazano istotnie większe odsetki odpowiedzi oraz wydłużenie PFS i OS u chorych poddanych immunochemioterapii FCR w porównaniu z chemioterapią FC (tab. 4) [15]. Ze względu na istotnie głębszą odpowiedź uzyskaną u chorych, którzy otrzymali 6 (w porównaniu z 3) cykle FCR zaleca się podanie 6 cykli leczenia, jeśli jest ono dobrze tolerowane [30]. Schemat FCR jest obciążony znaczną toksycznością, w szczególności w odniesieniu do cytopenii i zakażeń. W świetle zaleceń EORTC

(*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) z 2011 roku oraz zaleceń NCCN (*National Cancer Center Network*) FCR należy do schematów, w których ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi ponad 20%, co stanowi wskazanie do zastosowania profilaktyki pierwotnej w postaci czynników stymulujących granulopoezę [37, 38]. Mimo że nie przeprowadzono dotychczas badań randomizowanych, w których porównano by FCR z RCC (rytuksymab, kladrybina, cyklofosfamid), autorzy tych rekomendacji uważają, że oba programy można stosować alternatywnie [39]. W bezpośrednim porównaniu FC z CC nie wykazano bowiem żadnych różnic pod względem skuteczności czy toksyczności obydwu programów [40].

Immunochemioterapia jest nieskuteczna u chorych del17p/mutacją *TP53*. W badaniu CLL8 u chorych z del17p PFS wynosiło 11,3 miesiąca, odsetek OS po 3 latach — 38%, a mediana OS — 33,1 miesiąca w porównaniu z, odpowiednio, 51,8 miesiąca, 87% i 78,7% w populacji ogólnej chorych uczestniczących w badaniu [15]. Aktualizacja wyników badania CLL8 po czasie obserwacji wynoszącym 5,9 roku wykazała istotnie gorsze wyniki leczenia immunochemioterapią FCR również u chorych z brakiem mutacji genów *IGVH*. Odsetek PFS wynosił 33,1% w porównaniu z 66,6% chorych z mutacją *IGVH*, u których mediana OS pozostała nieosiągnięta (z wyjątkiem grupy z del17p) [24]. Immunochemioterapia FCR pozostaje leczeniem z wyboru w leczeniu pierwszej linii u chorych ze mutowanymi genami dla *IGVH* [8].

U chorych na oporną/nawrotową CLL nieleczonych wcześniej fludarabiną wykazano korzyść z dodania rytuksymabu do schematu FC w postaci przedłużenia PFS, bez istotnych różnic w zakresie OS (badaniu REACH) [41]. Podobną skuteczność stwierdzono w przypadku schematu CCR, którego zastosowanie pozwoliło uzyskać odpowiedź u 78% chorych z oporną/nawrotową CLL po wielu liniach wcześniejszego leczenia [42].

### **Bendamustyna i rytuksymab**

Leczenie skojarzone w postaci bendamustyny i rytuksymabu (BR) pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi zarówno w opornej/nawrotowej CLL, jak i w pierwszej linii leczenia [43, 44]. Wyniki badania grupy niemieckiej CLL10 wykazały większą skuteczność schematu FCR w odniesieniu do odsetka CR, PFS (tab. 4) i eradykacji MRD w pierwszej linii leczenia CLL [45]. U chorych po 65. roku życia skuteczność obu schematów w odniesieniu do PFS była porównywalna. Schemat FCR cechował się istotnie większą toksycznością pod

Tabela 4. Wybrane badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)

Badanie	Protokół	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR (%)	CR (%)	PFS (miesiące)	OS (miesiące)	Piśmiennictwo
CLL8 Hallek (2010)	FC	409	61	80	22	33	86	[15]
	FCR	408	61	90*	44*	52*	NO* (po 6 latach)	[24]
CLL10 Eichhorst (2016)	FCR	282	62	95	40	55,2	91%	[45]
	BR	279	61	96	31*	41,7*	92%	
					Brak różnicy u chorych > 65. rż.	Brak różnicy u chorych > 65. rż.	Po 3 latach	
CLL11 Goede (2014)	Chl	118	72	31,4*	0*	11,1*	BD	[46]
	Rytuksymab + Chl	233	73	65,7*	7,3*	16,3*	73,1*	[47]
	Obinutuzumab + Chl	238	74	77,7*	22,3*	26,7*	NO*	[48]
RESONATE-2 Burger (2015)	Chl	133	73	37	2	15*	68%	[25]
	Ibrutynib	136	72	92*	30	NO*	83% (po 5 latach)	[55]
ECOG1219	FCR	175	56,7	81,1	30,3	72,9%	91,5%	[26]
	Ibrutynib + rytuksymab	354	56,7	95,8*	17,2*	89,4%* po 3 latach	98,8% (po 3 latach)	
ALLIANCE	BR	183	70	81	26	74%	95%	[27]
	Ibrutynib	182	70	93	7	87%	90%	
	Ibrutynib + rytuksymab	182	71	94	12	88% (po 2 latach)	94% (po 2 latach)	
ILLUMINATE	Chlorambucyl + obinutuzumab	116	72	88	8	19	86%	[28]
	Ibrutinib + obinutuzumab	113	70	73	19*	NO*	85% (po 30 mies.)	
CLL14	Obinutuzumab + chlorambucyl	216	72	71,3	23,1	35,4%	83,1	[19]
	Wenetoklaks + obinutuzumab	216	72	84,7	49,5	74% po 48 mies.	85,3 po 48 mies.	[64]
ELEVATE-TN	Obinutuzumab + chlorambucyl	177	71	79	5	22,6	92	[57]
	Akalabrutynib	179	71	86	1	NO	95	
	Akalabrutynib + obinutuzumab	179	71	94	13	NO 93 vs. 87 vs. 47 po 24 mies.	95 po 24 mies.	
RESONATE	Ofatumumab	196	67	4	0	8,1	65,1	[51]
	Ibrutynib	195	67	91	11	44,1*	67,7*	[53]
MURANO	BR	195	65	72,3	3,6	17	62,2	[32, 33]
	VenR	194	65	92,3*	8,2*	53,6* 84,9 36,3 po 24 mies.	82,1 Po 5 latach	
ASCEND	Wybór badacza**	155	68	81	BD	88	91	[29]
	Akalabrutynib	155	67	75	BD	BD 68 (po 12 mies.) 16,5 NO*	94 Po 12 mies.	

\*Różnica istotna statystycznie; \*\*BR-36 — chorych, idelalizyb + rytuksymab — 119 chorych; ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; FC — fludarabina, cyklofosfamid; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; NO — nie osiągnięto; Chl — chlorambucyl; BR — bendamustyna, rytuksymab; BD — brak danych; VenR — wenetoklaks i rytuksymab

względem ogólnej toksyczności hematologicznej (90% vs. 67%), ciężkiej neutropenii (84% vs. 59%) i zakażeń (39% vs. 25%), szczególnie u chorych w starszym wieku. U chorych leczonych zgodnie ze schematem BR nie zaleca się rutynowego stosowania pierwotnej profilaktyki gorączki neutropenicznej, należy je jednak rozważyć, zwłaszcza w sytuacji stosowania schematu BR u chorych na oporną/nawrotową CLL.

### **Chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20**

W badaniach klinicznych III fazy wykazano większą skuteczność chlorambucylu w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab) niż monoterapii chlorambucylem w leczeniu pierwszej linii u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii

z zastosowaniem analogów puryn (tab. 4) [46–49]. Wyniki badania CLL11 dowiodły, że obinutuzumab jest skuteczniejszy niż rytuksymab w odniesieniu do CR, PFS oraz eradykacji MRD [46, 47]. Ostatnia aktualizacja wyników badania CLL11, przedstawiona podczas zjazdu Europejskiego Towarzystwa Hematologii (EHA, *European Hematology Association*) w 2018 roku, wykazała istotnie dłuższe OS u chorych leczonych obinutuzumabem w porównaniu z chorymi leczonymi rytuksymabem ( $p < 0,0001$ ) [48]. Jedynymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego występującym istotnie częściej u chorych leczonych obinutuzumabem w badaniu CLL11 były te związane z wlewem. Zastosowanie w stosunku do nich profilaktyki w postaci odpowiedniej premedykacji, rozdzielania pierwszej dawki na dwa podania w kolejnych dniach oraz odstawienia leków obniżających ciśnienie tętnicze pozwala uniknąć poważnych powikłań leczenia.

### Inhibitory przekazywania sygnału przez receptory B

Do inhibitorów przekazywania sygnału przez BCR zarejestrowanych w krajach Unii Europejskiej (UE) w leczeniu CLL należą inhibitory BTK: ibrutynib i akalabrutynib oraz inhibitor izoformy  $\delta$  kinazy-3-fosfatydyloinozytolu (PI3K $\delta$ ) — idelalizyb. Wskazania rejestracyjne dla ibrutynibu obejmują zarówno leczenie pierwszej linii, jak i leczenie odpornej nawrotowej CLL. Skuteczność ibrutynibu u chorych z oporną/nawrotową CLL oceniano w badaniu fazy Ib/II (PCYC-1102) [50] oraz randomizowanym badaniu III fazy (RESONATE), w którym w grupie kontrolnej stosowano ofatumumab (tab. 4) [51]. Odsetek odpowiedzi w badaniu PCYC-1102 wynosił 88%, w tym 2% CR, 68% częściowych remisji (PR, *partial remission*) i 18% odpowiedzi częściowej z limfocytozą (PR-L). Odsetki odpowiedzi były zbliżone niezależnie od obecności lub braku del17p/mutacji *TP53* [50]. Mediana PFS wynosiła 52 miesiące, a odsetek OS po 7 latach obserwacji — 55% [52]. W badaniu RESONATE u chorych leczonych ibrutynibem obserwowano istotnie większy odsetek odpowiedzi (63% vs. 4%;  $p < 0,001$ ) oraz istotnie dłuższe PFS (44,1 vs. 8,1 mies.;  $p < 0,001$ ) [51]. Aktualizacja wyników badania RESONATE wskazuje na utrzymywanie się korzyści z terapii ibrutynibem i redukcję ryzyka progresji o 89% w porównaniu z leczeniem ofatumumabem. Mediana czasu PFS pozostawała istotnie dłuższa u pacjentów objętych randomizacją do leczenia ibrutynibem w porównaniu z leczonymi ofatumumabem (44,1 vs. 8,1 mies.). Korzyści z terapii ibrutynibem w porównaniu z ofatumuma-

bem utrzymały się w populacji wysokiego ryzyka z del17p, mutacją *TP53*, del11q i (lub) niezmutowanymi genami *IGVH*. Całkowity czas przeżycia, oceniany ze względu na *crossover*, był dłuższy w przypadku stosowaniu ibrutynibu niż w przypadku stosowania ofatumumabu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,639; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,418–0,975) [53]. Skuteczność leczenia ibrutynibem analizowano u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL z progresją w trakcie ostatniego leczenia wenetoklaksem. Mediana PFS i mediana OS po rozpoczęciu leczenia inhibitorami BTK wyniosły odpowiednio 34 miesiące i 42 miesiące. Terapia inhibitorami BTK (ibrutynib,  $n = 21$ ; zanubrutynib,  $n = 2$ ) przyniosła trwałe korzyści u pacjentów z mutacją *Gly101Val* związaną z opornością na wenetoklaks [54].

Skuteczność ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL oceniano w randomizowanym badaniu III fazy RESONATE-2, w którym uczestniczyli chorzy w wieku co najmniej 65 lat. Wykazano istotnie większą skuteczność ibrutynibu w odniesieniu do częstości odpowiedzi, PFS i OS w porównaniu z chlorambucylem, niezależnie od del17p/mutacji *TP53* i stanu mutacji *IGVH* (tab. 4) [55]. Ponadto u chorych leczonych ibrutynibem częściej obserwowano istotną poprawę parametrów hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość) [55]. W kolejnych badaniach klinicznych III fazy schematy z zastosowaniem ibrutynibu porównano ze schematami immunochemioterapii stosowanymi w leczeniu pierwszej linii. W badaniu iLLUMINATE u chorych w wieku co najmniej 65 lat lub młodszych, u których współistniały inne schorzenia, stosowanie ibrutynibu w połączeniu z obinutuzumabem porównano ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem. Odsetki wszystkich odpowiedzi (całkowity odsetek odpowiedzi [ORR, *overall response rate*], CR, negatywizacja MRD) były istotnie wyższe (91%, 41%, 35% vs. 81%, 16%, 25%), a mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych leczonych ibrutynibem (nieosiągnięta vs. 19 mies.), niezależnie od czynników ryzyka (del17p/mutacja *TP53*, stan mutacji *IGVH*). Nie zanotowano różnicy w OS i pozostaje niejasne, czy dołączenie obinutuzumabu do ibrutynibu jest skuteczniejsze niż monoterapia ibrutynibem [28]. W badaniu E1912 chorzy do 70. roku życia otrzymali jako leczenie pierwszej linii ibrutynib i rytuksymab lub immunochemioterapię FCR. Zarówno PFS, jak i OS po 3 latach były istotnie dłuższe u chorych leczonych ibrutynibem (89,4% vs. 72,9%;  $p < 0,001$ ; 98,8% vs. 91,5%;  $p < 0,001$ ), jednak analiza podgrup wykazała, że

rzeczywistą korzyść z leczenia ibrutynibem uzyskują chorzy z brakiem mutacji genów dla IGVH. Odsetek PFS po 3 latach w grupie chorych z mutacją IGVH leczonych ibrutynibem wynosił 87,7% w porównaniu z 88% u chorych leczonych FCR. U chorych z brakiem mutacji IGVH odsetki te wynosiły odpowiednio 90,7% i 62,5% [26]. W trzecim badaniu przeprowadzonym przez grupę ALLIANCE chorzy w wieku 65 lat lub więcej otrzymywali jako leczenie pierwszej linii ibrutynib w monoterapii, ibrutynib w połączeniu z rytuksymabem lub schemat BR. Odsetek PFS po 2 latach był istotnie wyższy u chorych leczonych schematami z ibrutynibem (87%, 88% i 74%), przy czym nie wykazano korzyści w odniesieniu do PFS wynikającej z dołączenia rytuksymabu do ibrutynibu. Szczególną korzyść z leczenia ibrutynibem odnieśli chorzy z del17p. Nie stwierdzono różnicy pod względem OS u chorych leczonych różnymi schematami po 38 miesiącach obserwacji [27].

Ibrutynib cechuje się dobrą tolerancją. Większość działań niepożądanych w badaniach klinicznych opisano jako 1.–2. stopień toksyczności. Do najczęstszych działań niepożądanych należą: biegunka, zmęczenie, bóle mięśni i stawów, zakażenia, powikłania krwotoczne, nadciśnienie, migotanie przedsionków.

W styczniu 2020 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uzyskał akalabrutynib — selektywny odwracalny inhibitor BTK przeznaczony do stosowania zarówno w leczeniu pierwszej linii (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem), jak i u chorych poddanych wcześniej co najmniej jednej terapii (monoterapii). W badaniu ASCEND skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu w leczeniu chorych na oporną/nawrotową CLL, u których wcześniej nie stosowano inhibitorów BTK ani BCR, porównywano ze schematem zależnym od wyboru lekarza (BR lub idelalizyb i rytuksymab). Mediana PFS była znacznie dłuższa w przypadku monoterapii akalabrutynibem (nieosiągnięta) w porównaniu z leczeniem według wyboru badacza (16,5 mies.;  $p < 0,0001$ ). Szacowany 12-miesięczny PFS wyniósł 88% dla akalabrutynibu i 68% dla terapii według wyboru badacza [56]. W badaniu ELEVATE-TN akalabrutynib lub akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem stosowano w pierwszej linii u chorych na CLL w wieku co najmniej 65 lat lub młodszych z CiCr między 30 a 69 ml/min lub chorobami współistniejącymi (liczba punktów w skali CIRIS [*Cumulative Illness Rating Scale*] > 6). U chorych w grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Mediana

PFS była istotnie dłuższa u chorych leczonych według schematów z akalabrutynibem (nieosiągnięta vs. 22,6 mies.;  $p < 0,001$ ). Estymowany odsetek PFS po 24 miesiącach wynosił odpowiednio 93%, 87% i 43% [57]. Leczenie cechuje się dobrą tolerancją. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych cechował 1.–2. stopień nasilenia. Do najczęstszych działań niepożądanych akalabrutynibu należą: bóle głowy, biegunka, zmęczenie, nudności, powikłania krwotoczne. Najczęstsze działania niepożądane 4. stopnia to neutropenia, niedokrwistość, zapalenie płuc i małopłytkowość. W randomizowanym badaniu III fazy, w którym porównywano akalabrutynib z ibrutynibem u wcześniej leczonych chorych na CLL, wykazano podobną skuteczność obu leków. Akalabrutynib był jednak lepiej tolerowany.

Zaawansowane badania fazy III dotyczą też innych inhibitorów BTK, między innymi zanubrutynibu, który jest już zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do terapii chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) i u chorych na nawrotową CLL w Chinach.

Idelalizyb, inhibitor PI3K, zgodnie z aktualną rekomendacją EMA jest zalecany w połączeniu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia CLL u chorych z del17p/mutacją TP53, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia oraz w opornej/nawrotowej CLL. Idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem, w porównaniu z rytuksymabem w monoterapii, przedłużał istotnie medianę PFS z 7,3 miesiąca do 19,4 miesiąca (HR = 0,25;  $p < 0,0001$ ), mediana OS w grupie otrzymującej idelalizyb nie została osiągnięta, a w grupie otrzymującej placebo wynosiła 20,8 miesiąca (HR = 0,34;  $p = 0,0001$ ) [58]. Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych III fazy zwiększone ryzyko poważnych zakażeń i zgonów z powodu zakażeń, przede wszystkim CMV oraz *Pneumocystis jiroveci*, u chorych leczonych idelalizybem w pierwszej linii w połączeniu z chemioterapią, u wszystkich chorych leczonych idelalizybem należy bezwzględnie przestrzegać zaleceń dotyczących obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) [59]. Prowadzone są badania nad zastosowaniem innych inhibitorów PI3K. W terapii chorych z nawrotami, na podstawie badań III fazy, zarejestrowano duwelizyb, a badania nad schematem umbralizyb w połączeniu z ublituksymabem (przeciwciało anty-CD20) są bardzo zaawansowane [60].

## Antagoniści białka BCL2

Wenetoklaks jest doustnym selektywnym inhibitorem BCL2 — jedynym lekiem z tej grupy zarejestrowanym w leczeniu CLL. Aktualnym wskazaniem, zgodnie z rekomendacją EMA, jest leczenie pierwszej linii w monoterapii lub w połączeniu z obinutuzumabem oraz w leczeniu opornej/nawrotowej CLL w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii pozwala uzyskać odpowiedź u 79% u chorych z nawrotem CLL [61]. Całkowitą remisję obserwowano u 20% chorych, a u 5% bardzo głębokie odpowiedzi z negatywizacją MRD. Wenetoklaks w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, natomiast w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi terapia jest prowadzona przez określony czas. Schemat wenetoklaks z rytuksymabem (VenR) zarejestrowano na podstawie wyników badania klinicznego III fazy MURANO, w którym wenetoklaks był podawany łącznie z rytuksymabem (6 dawek) przez 2 lata, a skuteczność porównywano ze skutecznością leczenia według schematu BR. Redukcja ryzyka progresji wynosiła 81%, a ryzyka zgonu 60% u chorych leczonych VenR w porównaniu z leczonymi BR [32]. Mediany czasu do progresji i następnego leczenia wynosiły odpowiednio 53,6 i 57,8 miesiąca w grupie chorych otrzymujących wenetoklaks z rytuksymabem oraz 17 i 23,9 miesiąca w grupie leczonej BR (tab. 4) [32]. Eradykację choroby resztkowej uzyskano aż u 63,8% pacjentów leczonych VenR. Aktualizacja wyników badania MURANO po 5 latach obserwacji przedstawiona w trakcie zjazdu ASH w roku 2020 wykazała utrzymywanie się korzyści w odniesieniu do PFS (57,3% i 4,6%) i OS (85,3% i 66,8%), mimo zastosowania u chorych leczonych według schematu BR nowych terapii celowanych w kolejnych liniach leczenia. Szczególnie długie odpowiedzi obserwowano u chorych, którzy uzyskali negatywizację MRD po zakończeniu leczenia VenR [33].

We wcześniejszych badaniach dowiedziono skuteczność monoterapii wenetoklaksem u chorych na CLL z del17p. U wszystkich pacjentów odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 77%, a szacowane PFS po 24 miesiącach wyniosło 54% (95% CI: 45–62%). W przypadku 16 pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej inhibitory kinazy, odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 63% (10 z 16 pacjentów), a szacunkowy odsetek PFS po 24 miesiącach wyniósł 50% (95% CI: 25–71%) [62].

Skuteczność wenetoklaksu oceniano u chorych otrzymujących ibrutinib jako ostatnią terapię. U 59 z 91 (65%) pacjentów obserwowano odpowiedź na leczenie wenetoklaksem [63].

Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem stosowano w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chorobami współistniejącymi w badaniu CLL14. W grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Czas terapii w przypadku obu schematów wynosił 12 miesięcy. Po 24 miesiącach od randomizacji odsetek PFS był istotnie większy u chorych leczonych według schematu z wenetoklaksem (88,2% vs. 64,1%) (tab. 4). Korzyść w odniesieniu do PFS obserwowano również u chorych z del17p i brakiem mutacji genów dla IGVH [19]. Aktualizacja badania CLL14 po 48 miesiącach od randomizacji przedstawiona w trakcie zjazdu ASH w 2020 roku wykazała utrzymywanie się korzyści w odniesieniu do PFS (74 vs. 35,4%) z redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 67% w porównaniu z chorymi leczonymi chlorambucylem i obinutuzumabem. Leczenie wenetoklaksem i obinutuzumabem wiązało się z wysokim odsetkiem eradykacji MRD, która korelowała z dłuższym PFS [64].

W prowadzonych obecnie badaniach klinicznych wenetoklaks jest stosowany w połączeniu z inhibitorami BTK, ibrutinibem i akalabrutynibem.

Najczęstsze działania niepożądane wenetoklaksu to neutropenia, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość oraz zmęczenie. Poważne powikłania mogą obejmować zapalenie płuc, gorączkę neutropeniczną, niedokrwistość hemolityczną i zaburzenia metaboliczne związane z TLS. U wszystkich chorych należy ocenić ryzyko lizy guza, zastosować odpowiednią profilaktykę i postępowanie w razie pojawienia się objawów laboratoryjnych lub klinicznych TLS (tab. 5, 6) [65].

Schematy stosowane w leczeniu CLL oraz wyniki badań klinicznych III fazy dotyczące aktualnie stosowanych schematów przedstawiono w tabelach 3 i 4.

## Immunoterapia komórkowa

### *Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych*

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) pozostaje jedyną metodą, która może doprowadzić do wyleczenia CLL. Jednak z powodu poważnych powikłań związanych z tą procedurą zaleca się ją wyłącznie u chorych z grupy wysokiego ryzyka. Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do zmiany miejsca allo-HSCT w leczeniu CLL. Obecnie wskazanie do tej procedury to choroba wysokiego ryzyka oraz niepowodzenie terapii przy użyciu co najmniej jednego inhibitora szlaku przekazywania BCR lub

Tabela 5. Ocena ryzyka lizy guza i profilaktyka przed rozpoczęciem leczenia

Ocena ryzyka lizy guza		
Małe ryzyko	Średnie ryzyko	Duże ryzyko*
Powiększone węzły chłonne < 5 cm i leukocytoza < 25 G/l	Powiększone węzły chłonne > 5 cm i < 10 cm lub leukocytoza > 25 G/l	Powiększone węzły chłonne > 10 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 25 G/l i powiększone węzły chłonne > 5 cm i < 10 cm (w ocenie radiologicznej)
Profilaktyka zespołu lizy guza		
Allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 h przed rozpoczęciem leczenia Nawodnienie 1,5 l doustnie od 48 h przed rozpoczęciem leczenia	Alopurinol 300–600 mg doustnie od 72 h przed rozpoczęciem leczenia Nawodnienie 2–3 l doustnie od 24 h przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji	Allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 h przed rozpoczęciem leczenia Nawodnienie 2–3 l doustnie od 24 h przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji Rasbirykaza 0,05–0,2 mg/kg mc. (zależnie od lokalnych procedur, bezwzględnie u chorych ze stężeniem kwasu moczowego > 8,0 mg/dl)

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

Tabela 6. Biochemiczne wykładniki zespołu lizy guza

Parametr	Wartość	Zmiana po leczeniu
Kwas moczowy	> 8 mg/dl	> 25%
Potas	> 6 mg/dl	> 25%
Fosforany nieorganiczne	> 1,45 mmol/l	> 25%
Wapń	< 1,75 mmol/l	> 25%

antagonisty BCL2 [66, 67]. Decyzja powinna być podejmowana indywidualnie, a pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka po niepowodzeniu terapii nowoczesnymi inhibitorami BCR i BCL2 powinni być dokładnie analizowani pod kątem innych możliwości terapii, ryzyka transformacji Richtera, powikłań lub niepowodzenia procedury przeszczepowej. W badaniu II fazy grupy niemieckiej określono 4-letnie przeżycia chorych wynoszące 65%, bez różnic w grupach chorych z negatywnym rokowaniem cytogenetycznym lub opornych na wcześniejsze leczenie [68]. Podobne wyniki, wskazujące na *plateau* krzywych przeżycia na poziomie 40–50%, uzyskali inni badacze zajmujący się przeszczepianiem. Grupa amerykańska stosująca protokoły kondycjonowania o zredukowanej intensywności uzyskała 3-letnie przeżycie u 59% chorych [69]. Odległe analizy EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) wskazują na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), OS i śmiertelność bez nawrotów (NRM, *non-relapse mortality*) 10 lat po allo-HSCT wynoszące odpowiednio 28%, 35% i 40% [70].

### Terapia CAR-T

Niezwykle dynamicznie rozwijającą się technologią terapii komórkowych jest leczenie z użyciem limfocytów T z ekspresją chimerycznych receptorów antygenowych (CAR-T, *chimeric antigen receptor-T cells*). Liczne konstrukty CAR-T są obecnie oceniane w badaniach klinicznych o różnych fazach zaawansowania, a wyniki dotyczące skuteczności terapii okazują się obiecujące. W jednym z badań z długotrwałą obserwacją mediana PFS wynosiła 40,2 miesiąca u pacjentów, u których osiągnięto CR; mediana OS nie została osiągnięta [71]. Poprawę wyników terapii CAR-T u chorych na CLL obserwowano przy leczeniu skojarzonym z ibrutinibem.

### Leczenie pierwszej linii

Opcje leczenia CLL w pierwszej linii obejmują obecnie trzy strategie. Pierwszą jest ograniczona w czasie immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, druga to nowe terapie celowane stosowane w sposób ciągły (ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks), a trzecią stanowi ograniczone w czasie leczenie bez chemioterapii (wenetoklaks i obinutuzumab).

### Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii

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

- stan wydolności fizycznej (wg skal ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*], Karnofsky'ego);
- choroby współistniejące;

- stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny ClCr);
- wiek kalendarzowy i biologiczny;
- podatność na zakażenia;
- czynniki rokownicze (del17p/mutacja *TP53*, stan mutacji genów dla IGVH);
- dostępność leków.

Do oceny chorób współistniejących najczęściej wykorzystuje się skalę CIRS (tab. 7). Obejmuje ona ocenę 14 narządów/układów, według 5-stopniowej punktacji, w której 0 punktów oznacza brak choroby/prawidłową funkcję narządu, a 4 punkty — stan zagrożenia życia [72, 73]. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy również uwzględnić preferencje pacjenta, po szczegółowym przedstawieniu potencjalnych korzyści i działań niepożądanych, drogi podawania leku i konieczności hospitalizacji związanych z daną metodą leczenia.

Ważnym czynnikiem wpływającym na wybór metody leczenia jest del17p/mutacja *TP53*, której obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn. Zgodnie z obecnymi zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii należy również ocenić stan mutacji genów dla IGVH, ponieważ brak mutacji wiąże się z krótką odpowiedzią na immunochemioterapię.

Przy wyborze między leczeniem ograniczonym w czasie (wenetoklaks i obinutuzumab) a stosowanymi w sposób ciągły inhibitorami BTK należy uwzględnić czynniki, takie jak: profil toksyczności (funkcja nerek i ryzyko TLS *vs.* migotanie przedsionków i ryzyko krwawienia), droga podawania (dożylna [*i.v.*, *intravenous*] + doustna [*p.o.*, *per os*] *vs.* wyłącznie doustna), częstość wizyt kontrolnych (5-tygodniowy okres zwiększania dawki wenetoklaksu) [8].

### Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* oraz ze zmutowanymi genami IGVH

#### Chorzy w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących

U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek zalecanym schematem jest immunochemioterapia FCR lub CCR (ryc. 1) [8]. Według badań grupy niemieckiej GCLLSG (*German CLL Study Group*) intensywną immunochemioterapię można zastosować u chorych spełniających następujące kryteria:

- liczba punktów w skali CIRS nie większa niż 6 i
- ClCr większy lub równy 70 ml/min [74].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESMO u chorych w wieku ponad 65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy zastosować rytuksymab w połączeniu z bendamustyną [8].

Alternatywą może być ibrutynib lub schemat wenetoklaks i obinutuzumab.

### Pacjenci z chorobami współistniejącymi niekwalifikowani do intensywnej immunochemioterapii

U chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii zalecane aktualnie standardy leczenia (ESMO, NCCN) to wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem, chlorambucyl z obinutuzumabem, ibrutynib lub akalabrutynib [8, 75]. Obecnie w Polsce refundowany w ramach programu lekowego jest tylko schemat obinutuzumab i chlorambucyl.

U chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, w przypadku braku możliwości zastosowania leków *i.v.* można zastosować monoterapię chlorambucylem lub cyklofosfamidem.

### Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* z brakiem mutacji genów IGVH

#### Chorzy w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących

Zalecaną metodą terapii dla tej grupy chorych są inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib), alternatywą może być wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem. Chemoimmunoterapia nie jest zalecana ze względu na gorsze wskaźniki przeżycia, ale można ją zastosować, jeśli nowe terapie celowane nie są dostępne.

#### Chorzy w gorszym stanie ogólnym z chorobami współistniejącymi

Zgodnie z zaleceniami ESMO optymalne schematy leczenia dla tej grupy pacjentów to wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib lub akalabrutynib. Alternatywą może być obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem.

Obecnie w Polsce dla tej grupy chorych, poza immunochemioterapią, jedyną terapią celowaną to wenetoklaks i obinutuzumab refundowane u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii (odpowiednio: w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii).

### Chorzy z delecją 17p/mutacją *TP53*

Chorzy z del17p/mutacją *TP53* nie powinni być leczeni immunochemioterapią [8, 75]. Za najskuteczniejszą z konwencjonalnych metod terapii u tych pacjentów uważa się obecnie inhibitory BCR i BCL2. Zalecane schematy leczenia pierwszej linii (ESMO, NCCN) to ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks i obinutuzumab lub wenetoklaks

Tabela 7. Ocena chorób współistniejących za pomocą skali CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*)

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

w monoterapii. Idelalizyb, zgodnie z rekomendacją ESMO, może być stosowany w pierwszej linii leczenia CLL u chorych z del17p/mutacją *TP53*, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych [8]. W Polsce obecnie (listopad 2021) żadna z nowych terapii celowanych nie jest refundowana w leczeniu pierwszej linii u chorych na CLL z del17p/mutacją *TP53*. Wobec braku dostępności inhibitorów BCR i BCL2 inne opcje obejmują alemtuzumab w połączeniu z kortykosteroidami i rytuksymab w połączeniu

z dużymi dawkami kortykosteroidów (metyprednizon) [75]. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii pierwszej linii przedstawiono na rycinie 2.

### Leczenie nawrotowej/opornej CLL

Wskazania do zastosowania drugiej i kolejnych linii leczenia są takie same jak wskazania do leczenia pierwszej linii. Podobnie jak w przypadku decyzji o rozpoczęciu leczenia pierwszej linii, również u chorych z nawrotem niekorzystne rokowniczo cechy biologiczne (LDH,  $\beta_2$ -mikroglobuliny, aberracje chromosomowe) nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia, jeżeli chory nie spełnia wyżej



wymienionych kryteriów świadczących o progresji CLL. W leczeniu drugiego i kolejnego rzutu decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji, rodzaju wcześniejszego leczenia, obecności del17p/mutacji *TP53* stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków.

Zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych optymalną metodą leczenia chorych na oporną nawrotową CLL są nowe terapie celowane — inhibitory BCR i BCL2 [8, 75].

Leczenie pierwszej linii można powtórzyć w sytuacji, gdy w ciągu 3 lat po leczeniu nie obserwowano nawrotu. Schemat BR powinien być preferencyjnie wybieranym schematem immunochemioterapii u chorych z nawrotami, również leczonych wcześniej FCR lub CCR. Niektóre analizy wskazują nawet na zachowanie porównywalnej skuteczności w pierwszym nawrocie w odniesieniu do nowych terapii [76]. Nie zaleca się powtórnego stosowania schematu FCR ze względu na zwiększoną toksyczność oraz ryzyko wtórnych nowotworów układu krwiotwórczego. Obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem jest zarejestrowany tylko w pierwszej linii leczenia CLL, dlatego powtórzenie terapii nie jest możliwe.

W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia. Zgodnie z zaleceniami ESMO powinno się zastosować jedna z dwóch opcji leczenia:

- 1) wenetoklaks + rytuksymab (24 miesiące);
- 2) inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe).

Alternatywą jest zastosowanie idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (leczenie ciągłe). Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji *TP53*, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia.

U chorych z del17p lub mutacją *TP53*, niezależnie od długości odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu, należy zastosować nowe terapie celowane:

- inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib);
- wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem lub w monoterapii;
- idelalizyb z rytuksymabem.

W Polsce (listopad 2021) nowe terapie celowane są dostępne w ramach opisanych niżej programów lekowych.

Ibrutynib może być stosowany w ramach programu lekowego u chorych na oporną/nawrotową CLL z del17p/mutacją *TP53* oraz u chorych na oporną/nawrotową CLL spełniających jedno z kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po leczeniu lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem

schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20;

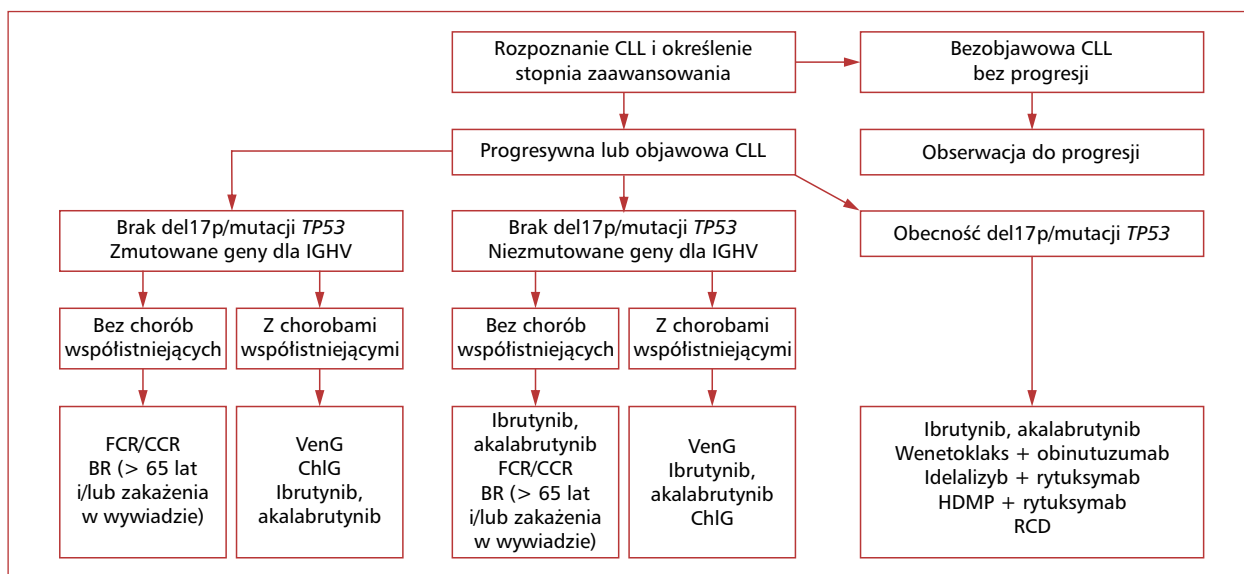
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja CLL między 6. a 24. mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia);
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Wenetoklaks z rytuksymabem jest refundowany u pacjentów po jednej linii wcześniejszej terapii niezależnie od statusu del17p/mutacji *TP53*.

U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab, choć obecnie dostępność do tego leku jest ograniczona do darowizny firmy i ze względu na politykę podmiotu odpowiedzialnego jest to wskazanie *off-label*.

Stosowanie immunochemioterapii R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ma aktualnie coraz bardziej ograniczone znaczenie w terapii chorych na CLL. Jedynym pewnym wskazaniem pozostaje transformacja do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B ([DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*], zespół Richtera), w pozostałych wskazaniach nie wykazano korzyści z takiej formy leczenia, wskazując na ograniczoną skuteczność przy dość wysokiej toksyczności [77]. W badaniu grupy niemieckiej GSGCLL określono skuteczność terapii R-CHOP u chorych na CLL wysokiego ryzyka, z cytopeniami autoimmunologicznymi oraz w zespole Richtera. Mimo odsetka OR między 54% a 74% mediany PFS były zaskakująco krótkie i wynosiły 9–10 miesięcy. Ze względu na toksyczność, między innymi hematologiczną, obserwowaną u 92% chorych i ciężkie powikłania infekcyjne u 28%, leczenie przerwano aż u 45% chorych. Dlatego schemat R-CHOP nie jest zalecany w leczeniu chorych na CLL innych niż zespół Richtera. Leczenie cytopenii autoimmunologicznych powinno się odbywać z wykorzystaniem schematu RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon).

Wprowadzenie inhibitorów BCR i antagonistów BCL2 istotnie zmieniło możliwości leczenia chorych na oporną/nawrotową CLL i wpłynęło na zmianę wskazań do allo-HSCT, którą obecnie zaleca się w następujących sytuacjach klinicznych:



**Rycina 2.** Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); IGHV (*immunoglobulin variable heavy chain*) — część zmienna łańcucha ciężkiego immunoglobulin; FCR — rytuksymab, fludarabina cyklofosamid; CCR — kładrybina, cyklofosamid, rytuksymab, BR — bendamustyna, rytuksymab; VenG — wenetoklaks, obinutuzumab; ChIG — chlorambucyl, obinutuzumab; HDMP (*high-dose methylprednisolone*) — metyloprednizolon w dużej dawce; RCD — rytuksymab, cyklofosamid, deksametazon

- oporność na immunochemioterapię u chorych z del17p/mutacją *TP53* z dobrą odpowiedzią na nowe terapie celowane. Procedurę allo-HSCT należy omówić z chorym jako możliwość uzyskania wyleczenia CLL, jeśli ryzyko okołoprzeszczepowe jest niskie;
- oporność na immunochemioterapię i nowe terapie celowane nawet przy wyższym ryzyku śmiertelności związanej z procedurą przeszczepową (wskaźnik HCT-CI [*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*]  $\geq 3$ );
- transformacja do zespołu Richtera, klonalnie związana z CLL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym [8].

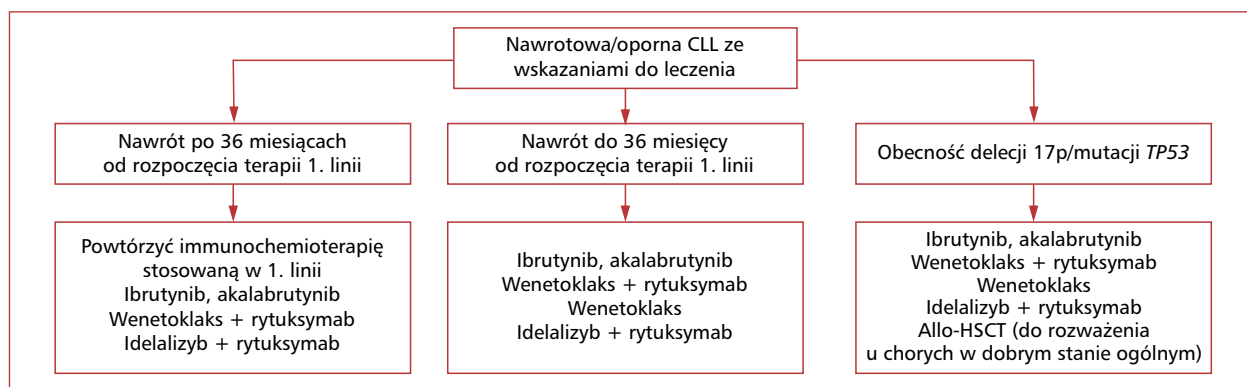
Podsumowując dostępne opcje terapeutyczne, w leczeniu kolejnych linii powinno się rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BCL2 (połączeniu z rytuksymabem lub w monoterapii), jeśli są one dostępne. U chorych nieobciążonych czynnikami podwyższonego ryzyka (genetycznego lub klinicznego) można stosować schematy immunochemioterapii (najczęściej BR lub rytuksymab w połączeniu z chlorambucylem) lub rytuksymab w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolon, deksametazon). Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących protokołów terapeutycznych chorzy z oporną CLL powinny być kwalifikowani do badań klinicznych nowych leków.

U wybranych chorych, szczególnie źle rokujących, z opornością na leczenie immunochemioterapią i/lub terapię celowaną należy rozważyć allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL przedstawiono na rycinie 3.

### Postępowanie w zespole Richtera

Zespół Richtera, określane również mianem transformacji Richtera, należy do najpoważniejszych powikłań CLL. Zespół Richtera jest definiowany jako wystąpienie wtórnego agresywnego chłoniaka z limfocytów B u pacjenta z rozpoznaną CLL [78]. Najczęstszym podtypem histologicznym obejmującym 80–95% wszystkich przypadków jest DLBCL [79]. Drugą znacznie rzadziej występującą postacią stanowi transformacja do klasycznego chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), nazywana często wariantem hodgkinowskim zespołu Richtera (HLvZR, *Hodgkin lymphoma variant of Richter syndrome*) [80]. Wariant ten dotyczy 5–15% wszystkich przypadków zespołu Richtera.

Wbrew powszechnemu przekonaniu zespół Richtera nie jest powikłaniem bardzo rzadkim ani późnym. Na podstawie wielu badań obserwacyjnych ustalono, że zespół ten występuje nawet u 5–15% chorych na CLL. Mediana czasu od rozpoznania



**Rycina 3.** Zalecenia dotyczące leczenia chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

CLL do wystąpienia zespołu Richtera wynosi od 2 do 4 lat, przy czym w rzadkich przypadkach oba nowotwory są rozpoznawane równocześnie [79]. Należy podkreślić, że odsetek chorych z zespołem Richtera w danym ośrodku zależy istotnie od częstości wykonywania biopsji chirurgicznych węzłów chłonnych w przypadku gwałtownej progresji CLL [81]. Intensywniejszą strategię wykonywania biopsji należy rozważyć szczególnie u chorych obciążonych czynnikami ryzyka zespołu Richtera (tab. 8).

Patomechanizm zespołu Richtera nie został ostatecznie wyjaśniony, jednak dość dobrze scharakteryzowano molekularne podłoże transformacji CLL [82–84]. W analizach molekularnych serii pacjentów z zespołu Richtera stwierdzono między innymi wysoką częstość defektów genów pośrednio lub bezpośrednio regulujących przebieg cyklu komórkowego, w tym *TP53*, *NOTCH1* i *CDKN2A/B* [85]. Wyróżniono dwa typy transformacji charakteryzujące się odmiennym przebiegiem klinicznym. W pierwszym przypadku do zespołu Richtera dochodzi w wyniku ewolucji klonalnej CLL (tzw. zespół Richtera „związany klonalnie z CLL”), natomiast u pozostałych pacjentów agresywny chłoniak pochodzi z innego klonu limfocytarnego (zespół Richtera „niezwiązany klonalnie z CLL”). Zespół Richtera związany klonalnie z CLL jest znacznie częstszy (80–90%) transformacji do DLBCL i cechuje się bardzo niekorzystnym rokowaniem [82]. Natomiast zespół Richtera niezależny klonalnie od CLL występuje rzadziej, ale rokuje podobnie do DLBCL i HL *de novo*. W jednej z analiz mediana czasu przeżycia chorych z zespołem Richtera związanym klonalnie z CLL wynosiła tylko 14 miesięcy w porównaniu z 62 miesiącami w grupie pacjentów z zespołem Richtera niezależnym klonalnie [84].

Klinicznie zespół Richtera charakteryzuje zazwyczaj pogorszeniem stanu ogólnego, często z pojawieniem się objawów układowych (zmniejszenie masy ciała, gorączka, nocne poty) oraz szybko postępującym miejscowym lub uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych albo rzadziej zmian pozawęzłowych [79]. Do rozpoznania zespołu Richtera wymagana jest ocena histopatologiczna wycinka chirurgicznego węzła chłonnego lub zajętego narządu pozawęzłowego. Diagnostyka histopatologiczna ma kluczowe znaczenie dla różnicowania zespołu Richtera z podobnie przebiegającymi klinicznie stanami, tj. progresją CLL i transformacją prolimfocytową. Zaleca się pobranie węzła o największej średnicy bądź najszybciej powiększającego się. Istotną pomocą może być obrazowanie PET/CT; należy pobrać węzeł najbardziej aktywny metabolicznie [86]. Wyjątkowo, jeżeli biopsja chirurgiczna węzła nie jest możliwa, rozpoznania może również dokonać doświadczony diagnosta na podstawie badania cytologicznego z immunofenotypowaniem cytometrycznym. Po rozpoznaniu zespołu Richtera należy przeprowadzić standardowe badania służące ocenie stopnia zaawansowania, podobnie jak w pierwotnych DLBCL i HL. Ocena zaawansowania jest jednak utrudniona ze względu na brak możliwości odróżnienia w badaniach obrazowych zmian węzłowych i narządowych wynikających z zespołu Richtera i CLL.

Zespół Richtera charakteryzuje się najczęściej agresywnym przebiegiem, opornością na leczenie i krótkim czasem przeżycia chorych [79]. W pierwszej linii leczenia u chorych z zespołem Richtera typu DLBCL stosuje się najczęściej schemat R-CHOP, chociaż skuteczność takiego postępowania nie jest zadowalająca [85]. Zastosowanie silniejszych schematów chemioterapii pozwoliło na

**Tabela 8.** Czynniki predykcyjne wystąpienia zespołu Richtera w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej**Czynniki zależne od pacjenta**Polimorfizm genu *CD38*Polimorfizm genu *LPR-4*Polimorfizm genu *BCL2*

Wiek (kontrowersyjne)

**Czynniki środowiskowe**

Reaktywacja EBV (kontrowersyjne)

Leczenie analogami puryn (kontrowersyjne)

**Czynniki zależne od biologii białaczki**

Kariotyp (brak del13q14)

Niezmutowane geny *IGVH*

Stereotypowe BCR

Krótkie telomery

Wysoka ekspresja CD38

**Czynniki kliniczne**

Limfadenopatia &gt; 3 cm

Stadium zaawansowania wg Rai III/IVa

EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; BCR (*B-cell receptor*) — receptor komórek B

zwiększenie odsetka i głębokości odpowiedzi, jednak było związane z istotnie większą toksycznością i zasadniczo nie prowadziło do poprawy rokowania. W badaniach II fazy intensywne schematy OFAR-1, OFAR-2, R-hyper-CVAD (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), DA-EPOCH-R (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab) pozwalały na uzyskanie CR u 39–51% chorych, jednak mediana czasu przeżycia wynosiła jedynie 6–10 miesięcy [87, 88]. Nowe terapie celowane, które spowodowały spektakularną poprawę rokowania w opornej/nawrotowej CLL, nie wykazały wysokiej skuteczności. W badaniach klinicznych w małych grupach chorych obserwowano głównie krótkotrwałe odpowiedzi u pacjentów leczonych inhibitorami BTK (ibrutynib, akalabrutynib), PI3K (idelalizyby) oraz BCL2 (wenetoklaks). Dotychczas najbardziej obiecujące wyniki zaobserwowano w przypadku stosowania skojarzeń ibrutynibu z inhibitorami punktu kontrolnego PD-1/PD-L1 (*programmed death receptor 1/programmed death-ligand 1*) (niwolumab, pembrolizumab), jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach z udziałem większej liczby chorych [89–91].

Ze względu na małą częstość zespołu Richtera, uniemożliwiająca przeprowadzenie badań randomizowanych, nie opracowano dotychczas standardu leczenia. Ponadto, z powodu często zaawansowa-

negu wieku i złego stanu sprawności pacjentów, w praktyce klinicznej konieczne jest często redukcje intensywności chemioterapii. Obecnie u każdego pacjenta z nowym rozpoznaniem zespołu Richtera w pierwszym rzędzie zaleca się ustalenie związku klonalnego z CLL za pomocą porównania rearanżacji genów immunoglobulinowych komórek CLL i nacieku chłoniaka agresywnego. U chorych z zespołem Richtera niezwiązanym klonalnie z CLL (ok. 20% chorych) leczenie powinno być prowadzone zgodnie ze standardem terapii dla DLBCL *de novo*. W zespole Richtera związanym klonalnie z CLL lub brakiem możliwości oceny zależności klonalnej nie ma skutecznej metody leczenia i pierwszym wyborem powinien być udział w badaniu klinicznym. Jeżeli nie jest to możliwe, to należy zastosować immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20, przy czym racjonalnym wyborem wydaje się nadal schemat R-CHOP. Zważywszy na przewidywany krótki czas odpowiedzi, u wszystkich chorych, którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź na chemioterapię oraz są w dobrym stanie klinicznym i odpowiednim wieku, kolejnym etapem powinna być konsolidacja odpowiedzi za pomocą chemioterapii wysokodawkowanej z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [92]. Preferowaną metodą konsolidacji, szczególnie u młodszych pacjentów, jest allo-HSCT, jednak autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) również może poprawić rokowanie u części chorych [92]. Należy podkreślić, że z uwagi na kontekst kliniczny allo-HSCT udaje się przeprowadzić jedynie u 10–15% pacjentów z rozpoznaniem zespołu Richtera [93].

Pacjentom z HLvZR najczęściej podaje się chemioterapię według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Uzyskiwane wyniki są lepsze niż w klonalnie zależnej postaci ZR-DLBCL, ale gorsze niż w HL *de novo* [80, 81]. W związku z tym, w przypadku braku możliwości kwalifikacji pacjenta do badania klinicznego, zalecaną formą terapii jest schemat ABVD. Znaczenie konsolidacji za pomocą HSCT w tym typie transformacji nie jest ustalone.

Leczenie postaci opornych i nawrotowych nie jest wystandaryzowane i opiera się głównie na chemioterapii skojarzonej, stosowanej w chłoniakach agresywnych. Wyniki leczenia są najczęściej niekorzystne. Dlatego w wyborze leczenia preferowaną opcją zawsze powinien być udział pacjenta w badaniu klinicznym. Rokowanie

u chorych z zespołem Richtera jest niepomyślne. W większości opublikowanych raportów mediana czasu przeżycia pacjentów z zespołem Richtera typu DLBCL zawierała się w przedziale od 6 do 18 miesięcy od transformacji [85, 93]. Chorzy, u których ZR wystąpił na podłożu nieleczzonej CLL, charakteryzują się dłuższym oczekiwanym czasem przeżycia niż pacjenci leczeni wcześniej chemioterapią z powodu CLL [94]. Większość raportów wskazuje, że rokowanie w HLv zespołu Richtera jest lepsze niż u pacjentów z klasyczną transformacją do DLBCL, chociaż dostępne dane na ten temat nie są jednoznaczne [80, 81]. W celu bardziej szczegółowej oceny rokowania zespołu Richtera opracowano prosty system prognostyczny oparty na podstawowych parametrach klinicznych i laboratoryjnych (tab. 9) [93].

### Diagnostyka i leczenie powikłań autoimmunizacyjnych

Powikłania autoimmunizacyjne u chorych na CLL są wynikiem zaburzeń w układzie odporności, które prowadzą do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciw własnym antygenom, najczęściej zlokalizowanych na komórkach krwi lub ich prekursorach. Zaburzenia te prowadzą do cytopenii autoimmunologicznych, przede wszystkim do niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA, *autoimmune haemolytic anemia*), małopłytkowości autoimmunologicznej (IT, *immunological thrombocytopenia*), Współistnienie AIHA oraz IT nosi nazwę zespołu Evansa.

Niedokrwistość autoimmunohemolitycznej jest najczęstszą cytopenią autoimmunologiczną opisywaną u chorych na CLL. Częstość jej występowania ocenia się na 5–10%. Jej przyczyną są autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG wykrywane w bezpośrednim teście antyglobulinowym (DAT, *direct antiglobulin test*) [95, 96]. Dodatni wynik DAT jest też najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju AIHA, choć nie przesądza o jego wystąpieniu. Podobnie ujemny wynik DAT nie wyklucza wystąpienia AIHA w przyszłości (wartość predykcyjna dodatnia ok. 30%, wartość predykcyjna ujemna ok. 90%) [97].

Cytopenie autoimmunologiczne mogą też wystąpić w przebiegu leczenia cytoredukcyjnego. W szczególności zaobserwowano, że leczenie analogami puryn w monoterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia AIHA [98–101]. Częstość cytopenii autoimmunologicznych podczas leczenia ibrutinibem lub wenetoklaksem w monoterapii i w skojarzeniu z rytuksymabem pozostaje niska i w większości opracowań nie przekracza 5% [32, 102–105].

Podstawą rozpoznania AIHA jest stwierdzenie laboratoryjnych cech hemolizy (podwyższone stężenie bilirubiny wolnej oraz zwiększona aktywność LDH, zmniejszenie stężenia haptoglobiny i zwiększenie liczby retikulocytów). Należy jednak pamiętać, że każdy z tych wskaźników ma istotne ograniczenia swoistości i specyficzności. Zwiększenie liczby retikulocytów może nie wystąpić w przypadku supresji układu czerwono krwinkowego w szpiku. Podwyższona aktywność LDH może wynikać też z progresji choroby podstawowej, natomiast hiperbilirubinemia pośrednia wymaga różnicowania z zespołem Gilberta. Istotnym elementem diagnostycznym jest dodatni wynik DAT wykrywającego immunoglobuliny klasy IgG i/lub składową C3 dopełniacza, co stwierdza się u ponad 90% pacjentów [96].

Podstawą leczenia AIHA są glikokortykosteroidy; najczęściej prednizon lub prednizolon w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, w dawce 1 mg/kg mc., zwiększonej do 1,5 mg/kg mc. w przypadku braku odpowiedzi. Leczenie prednizonem pozostaje skuteczne u większości pacjentów, zaleca się wówczas utrzymanie dawki leczniczej kortykosteroidu przez 2–6 tygodni, a następnie stopniowe odstawienie leku w ciągu 3 miesięcy. Aby uzyskać szybszą odpowiedź na leczenie, można stosować metyloprednizolon w jednorazowej dawce 1,0 g lub immunoglobuliny *i.v.* w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 4–5 dni. Nie ma ogólnie przyjętego standardu leczenia drugiej linii u chorych nieodpowiadających na leczenie prednizonem lub z nawrotem hemolizy przy próbie jego odstawienia. W takich przypadkach proponuje się cztery cotygodniowe podania rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> (jeśli nie podawano go w 1. linii leczenia), cyklosporynę w dawce 5–8 mg/kg mc./dobę do uzyskania surowiczego stężenia leku wynoszącego 100–150 ng/ml lub mykofenolan mofetylu. Można stosować również doustnie cyklofosfamid lub azatioprynę [106–108]. Nieskuteczność farmakoterapii jest wskazaniem do splenektomii. Dearden [106] zaproponowała algorytm postępowania u pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidoterapię lub z nawrotem hemolizy przy próbie zmniejszenia dawki. W przypadku nieskuteczności dwutygodniowego podawania prednizonu w dawce 1,5 mg/kg mc. należy zastosować rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, a po uzyskaniu odpowiedzi — leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu. Nieskuteczność rytuksymabu uzasadnia natomiast zaproponowanie pacjentowi usunięcia śledziony. Nawrót hemolizy podczas zmniejszania dawki prednizonu można próbować opanować

Tabela 9. Wskaźnik rokowniczy zespołu Richtera (zaadaptowane z [94])

Parametry o niezależnym negatywnym wpływie na czas przeżycia	
Stan sprawności wg ECOG > 1	
LDH > 1,5 górnej granicy normy	
Liczba PLT < 100 G/l	
Wymiar największej zmiany węzłowej lub pozawęzłowej > 5 cm	
Liczba poprzedzających linii terapii > 1	
Wskaźnik rokowniczy	
Liczba punktów	Przewidywany czas przeżycia
0–1	13 miesięcy
2	11 miesięcy
3	4 miesiące
4–5	1 miesiąc

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; PLT (platelets) — liczba płytek krwi

dotaniem cyklosporyny w dawce 5–8 mg/kg mc./dobę. Na odpowiedź oczekuje się do 6 tygodni. Po uzyskaniu odpowiedzi należy rozważyć leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu albo podanie rytuksymabu, a w następnej kolejności splenektomię. Leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu zaleca się również po splenektomii [106]. Dawka cyklosporyny w ramach podtrzymywania odpowiedzi może zostać zmniejszona do 3 mg/kg mc./dobę — tak aby jej surowicze stężenie nie przekraczało 100 µg/l. Zarówno cyklosporyna, jak mykofenolan mofetylu mogą być podawane przewlekle. Należy jednak obserwować pacjentów pod względem działań niepożądanych, szczególnie nefrotoksyczności i nadciśnienia tętniczego podczas stosowania cyklosporyny.

Zespół autoimmunohemolityczny nieodpowiadający lub źle kontrolowany leczeniem immunosupresyjnym jest wskazaniem do leczenia cytoredukcyjnego. Preferuje się schematy o zwiększonym potencjale immunosupresyjnym, opracowane dla innych chorób limfoproliferacyjnych. Najczęściej stosuje się RCD (rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* 1. dnia, cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> 2. dnia, deksametazon 12 mg *i.v.* 1. i 2. dnia, a następnie *p.o.* w dniach 3.–7., cykle powtarzane co 3–4 tygodnie) lub R-COP (cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup>, winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup>, maksymalnie 2 mg, rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5. co 21 dni) [109, 110]. Leczenie analogami puryn w monoterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia AIHA, zwłaszcza jeśli są stosowane w monoterapii [36]. Obserwowano jednak przypadki ustąpienia hemolizy i/lub negatywizacji DAT podczas leczenia według schematów zawierających analogi puryn [111]. Znaczną skuteczność wykazuje też skoja-

zenie bendamustyny z rytuksymabem [97, 112]. Korzystny wpływ na przebieg cytopenii autoimmunologicznych może mieć leczenie ibrutynibem lub idelalizybem [102–104, 113]. Pojedyncze doniesienia sugerują również, że podobne działanie może mieć wenetoklaks [114].

Immunotrombocytopenia jest obserwowana rzadziej niż AIHA — z częstością 1–5% [115–118]. Należy brać ją pod uwagę w każdym przypadku nagłego obniżenia liczby płytek krwi nieuzasadnionego innymi przyczynami, szczególnie progresją choroby lub leczeniem. Na rozpoznanie immunotrombocytopenii wskazują szybkie (< 2 tygodni) i znaczne (< 100 G/l oraz lub o co najmniej połowę wyjściowej wartości) zmniejszenie liczby płytek krwi, prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, brak splenomegalii oraz nieprzyjmowanie leczenia cytostatycznego w poprzedzającym miesiącu [116]. Ze względu na brak wystarczająco czułych testów wykrywających przeciwciała przeciw płytkowe w praktyce klinicznej rozpoznanie IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia.

Celem leczenia immunotrombocytopenii jest utrzymanie liczby płytek krwi powyżej progu bezpieczeństwa hemostatycznego, tj. powyżej 20–30 G/l. Zasady postępowania są podobne jak w AIHA oraz w immunotrombocytopenii samoistnej. Podstawą leczenia pierwszej linii pozostaje kortykosteroidoterapia, w tym prednizon w dawce 1 mg/kg m.c., deksametazon w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni co 2–3 tygodnie lub jednorazowo metyloprednizolon w dawce 1 g. W razie oporności lub nawrotu przy próbie zmniejszania dawki kortykosteroidów proponuje się cyklosporynę z prednizonem, winkrystynę w dawce 1 mg tygodniowo przez 4–6 tygodni, rytuksymab w monoterapii lub RCD

[106, 107, 119–121]. Inną opcją jest zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny, eltrompopagu lub romiplostynu [122–124]. Niepowodzenie leczenia zachowawczego jest uzasadnieniem do usunięcia śledziony.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA, *pure red cell aplasia*) oraz neutropenia autoimmunologiczna są najrzadszymi powikłaniami autoimmunologicznymi w przebiegu CLL. Powikłania te występują u mniej niż 1% pacjentów. Ich rozpoznanie jest w praktyce klinicznej najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Wymaga wykonania trepanobiopsji szpiku, która w przypadku PRCA wykazuje zanik układu czerwonego przy zachowanych granulocyto- i trombopoecie, natomiast w neutropenii autoimmunologicznej nie stwierdza się prekursorów granulopoetyzy. W PRCA stwierdza się stężenie Hb nieprzekraczające 11 g/dl przy nieobecności cech hemolizy, bezwzględną retykulocytopenię oraz prawidłową liczbę granulocytów i płytek krwi. Należy też wykluczyć tło wirusowe aplazji. Rozpoznanie granulocytopenii autoimmunologicznej należy rozważyć przy przedłużającej się neutropenii poniżej 0,5 G/l u chorego, który nie otrzymał leczenia cytostaticznego w poprzedzających 8 tygodniach. Nie ma dotychczas ogólnie przyjętych zasad postępowania w tych cytopeniach. W leczeniu PRCA, oprócz przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych, proponuje się prednizon, cyklosporynę, rytuksymab w monoterapii lub RCD [110, 120, 125, 126]. Podstawami postępowania w neutropenii immunologicznej są natomiast profilaktyka i zwalczanie infekcji.

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

W przebiegu CLL mogą wystąpić zjawiska autoimmunologiczne dotyczące innych narządów, co może się objawiać zarówno obecnością autoprzeciwciał, takich jak przeciwciała przeciwjądrowe lub czynnik reumatoidalny, jak również współistnieniem chorób autoimmunologicznych [94]. Do niehematologicznych powikłań autoimmunologicznych CLL należą pęcherzyca paranowotworowa, kłębuszkowe zapalenie nerek i nabyty obrzęk naczyń ruchomy. Ze względu na rzadkość występowania nie ma ustalonych standardów postępowania.

### Profilaktyka i leczenie zakażeń

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą zaliczaną do wtórnych niedoborów odporności.

W obrazie klinicznym u 50% chorych (niezależnie od stopnia zaawansowania CLL) dominują nawracające zakażenia, często o ciężkim przebiegu, a zgon u ponad 1/3 chorych jest związany z infekcją [127–130]. Zakażenia u chorych na CLL wynikają nie tylko z zaburzeń odporności związanych z samą białaczką, ale również z podeszłego wieku chorych, obecności chorób współistniejących (np. cukrzyca, niewydolność krążenia) oraz — u osób poddanych terapii — z immunosupresji wywołanej leczeniem przeciwnowotworowym. Wśród czynników patogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój zakażeń u chorych na CLL dominują bakterie (67%), w mniejszym stopniu wirusy (25%) i najrzadziej grzyby (7%) [131–133]. Zaburzenia odporności w przebiegu CLL u części chorych zakażonych koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) prowadzą do upośledzenia eliminacji wirusa z organizmu. Dodatkowo testy PCR i antygenowe utrzymujące się nawet ponad 8–12 tygodni lub nawroty zakażenia w krótkim czasie po uzyskaniu ujemnych wyników testów na obecność zakażenia SARS-CoV-2 obserwuje się u wielu chorych na CLL [134, 135, obserwacje własne].

### Profilaktyka zakażeń

Zapobieganie zakażeniom i powikłaniom z nimi związanymi jest ważnym elementem leczenia chorych na CLL. Profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* zaleca się u chorych otrzymujących schematy leczenia zawierające fludarabinę, kladrybinę, bendamustynę lub idelalizyb. Kotrymoksazol najczęściej podaje się w dawce 960 mg co drugi dzień w trakcie leczenia wymienionymi wyżej lekami i minimum przez 3–6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Profilaktyka zakażenia *Pneumocystis jirovecii* nie jest wymagana w czasie stosowania inhibitorów BTK i wenetoklaksu. Profilaktyka zakażeń wirusowych *Herpes simplex* i *Herpes zoster* jest zalecana u chorych leczonych fludarabiną, kladrybiną, bendamustyną, alemtuzumabem lub przeciwciałami anti-CD20, szczególnie u chorych zgłaszających w wywiadzie nawracające zakażenia tymi wirusami oraz z małym odsetkiem/liczbą (< 0,2 G/l) limfocytów T CD4+ [130]. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, takich jak acyklowir lub walacyklowir, powinno trwać od 2 do 6 miesięcy od zakończeniu chemioterapii lub do czasu uzyskania liczby komórek T CD4+ większej niż 0,2 G/l — o ile możliwe jest wykonanie jej oznaczenia. U chorych leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, u których w surowicy krwi stwierdzono obecność

przeciwciał anti-HBc i/lub dodatni antygen HBs, należy wykonać test PCR na obecność DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*). Chorzy HBsAg-dodatni z/lub bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg-ujemni/anti-HBc-dodatni powinni również rozpocząć stosowanie profilaktyki reaktywacji HBV z wykorzystaniem entekawiru lub tenofowiru [130]. Badanie przesiewowe oraz profilaktykę reaktywacji zakażenia HBV zaleca się również u chorych leczonych ibrutynibem [136, 137].

Profilaktyka przeciwgrzybicza w postaci flukonazolu, a w przypadku podejrzenia infekcji *Aspergillus* — itrakonazolu, worikonazolu, posakonazolu lub kaspofunginy, jest zalecana u chorych obarczonych dużym ryzykiem zakażenia, z małą liczbą limfocytów T CD4+, otrzymujących analogi puryn lub alemtuzumab. Ibrutynib zwiększa ryzyko rozwoju inwazyjnej grzybicy (szczególnie aspergilozy) oraz pneumocystozy (*Pneumocystis jiroveci*) w pierwszych miesiącach stosowania (mediana 3 miesiące) [138, 139]. Pomimo tych danych nie zaleca się profilaktycznego stosowania leków przeciwgrzybiczych, natomiast powinno się unikać jednoczesnego stosowania ibrutynibu i kortykosteroidów lub innego leczenia immunosupresyjnego.

### Profilaktyczne i terapeutyczne stosowanie immunoglobulin

Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin u chorych na CLL może zmniejszyć częstość zakażeń bakteryjnych, lecz nie wpływa na częstość zakażeń wirusowych i grzybiczych ani na czas przeżycia chorych [140, 141]. Nawracające lub ciężkie zakażenia, zwłaszcza bakteriami otoczkowymi, mimo profilaktycznej antybiotykoterapii *p.o.* u pacjentów ze stężeniem IgG w surowicy poniżej 5 g/l są wskazaniem do substytucji immunoglobulin (procedura refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia [NFZ]) *i.v.* lub podskórną (*s.c.*, *subcutaneous*). Preparaty immunoglobuliny ludzkiej mogą być podawane *i.v.*, co 3–4 tygodnie, w dawce początkowej 0,4 g/kg mc. lub też co 2 tygodnie metodą infuzji *s.c.* [130]. Preparaty do infuzji *s.c.* są lepiej tolerowane i bardzo rzadko wywołują objawy niepożądane, takie jak gorączka, dreszcze, objawy anafilaksji zdarzające się w przypadku stosowania preparatów *i.v.* Docelowo postępowanie takie powinno doprowadzić do osiągnięcia stężenia IgG ponad 6–8 g/l po 4 miesiącach leczenia [142]. Dawka immunoglobuliny powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i osiągniętego miana przeciwciał. Utrzymywanie wyższych stężeń minimalnych może być korzystne u chorych ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami oskrzeli i płuc

[143, 144]. Jeżeli zapadnie decyzja, by przerwać terapię substytucyjną przy użyciu immunoglobuliny ludzkiej, to powinno to nastąpić w miesiącach letnich, a stężenie IgG powinno zostać sprawdzone przed nadejściem zimy. Leczenie należy przerwać, jeśli nie obserwuje się zmniejszenia częstości lub nasilenia infekcji bakteryjnych po 1 roku [145]. Hipogammaglobulinemia nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) [146], chociaż u chorych na CLL z niskim stężeniem IgG w surowicy krwi może częściej dochodzić do rozwoju wtórnych zakażeń bakteryjnych, które mogą być przyczyną posocznicy i zgonu [147, 148].

### Szczepienia ochronne

Wykazano, że jednym z ważnych czynników wpływających na częstość i ciężki przebieg zakażeń u niektórych chorych na CLL, oprócz obniżonego stężenia IgG, jest jednocześnie niskie miano swoistych przeciwciał przeciw polisacharydom zawartym w otoczce pneumokoków [149]. Wskazuje to na możliwość korzystnego wpływu szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* w tej grupie pacjentów. Ocena odpowiedzi poszczepiennej u chorych na CLL pozwoliła stwierdzić, że wykazują oni słabszą reakcję na immunizację przeciwko pneumokokom i wirusowi grypy niż osoby zdrowe [150–152]. W licznych badaniach wykazano, że szczepienia ochronne u chorych na CLL są bezpieczne i część z nich odpowiada prawidłowo, zwłaszcza na szczepionki skoniugowane przeciw *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B, podane tuż po ustaleniu rozpoznania choroby, co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia [152, 153]. Sezonowe szczepienia przeciwko grypie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą immunizację, powinny być podawane w schemacie dwudawkowym z minimalnym miesięcznym odstępem między szczepieniami [154].

Harmonogram szczepień powinien być dostosowany do planowanego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwciałem anti-CD20, które doprowadza do deplekcji limfocytów B i może być przyczyną hipogammaglobulinemii. Wykazano, że u chorych na CLL nie osiąga się ochronnych mian przeciwciał po szczepieniu przeciwko grypie, gdy szczepienie wykonano wcześniej niż 2 tygodnie przed chemioimmunoterapią, w trakcie jej trwania lub do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem [152, 155]. Jeśli pacjent otrzymał nieskoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom wiele lat temu, a miano swoistych przeciw-



Tabela 10. Szczepienia ochronne zalecane u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)

Rodzaj szczepionki	Sposób podawania
Skoniugowana szczepionka 13-walentna przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PCV13) — jedyny zarejestrowany dostępny w Polsce preparat dla osób dorosłych to Prevenar 13®	Szczepienie należy wykonać zaraz po ustaleniu rozpoznania CLL. Szczepionkę PCV13 (Prevenar 13®) podaje się jednorazowo <i>i.m.</i> w mięsień naramienny. Obecnie brakuje danych na temat konieczności powtarzania szczepienia PCV13
Szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (HiB)	Szczepionkę przeciwko HiB podaje się jednorazowo <i>i.m.</i> lub <i>s.c.</i> w mięsień naramienny. Obecnie brakuje danych na temat konieczności powtarzania szczepienia
Polisacharydowa szczepionka przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PPSV23) — w Polsce dostępny jest tylko Pneumovax 23®	Nie wcześniej niż 2 miesiące po PCV13 należy podać PPSV23 <i>i.m.</i> lub <i>s.c.</i> w mięsień naramienny. Szczepionkę podaje się powtórnie po upływie 3–5 lat, można rozważyć wcześniejsze podanie w zależności od odpowiedzi poszczepiennej (nie jest to zgodne z ChPL); wskazane monitorowanie miana przeciwciał
Szczepienia przeciw grypie Wieloważne inaktywowane szczepionki przeciwko szczepom zalecanym w danym roku przez WHO do produkcji szczepionek W Polsce dostępne są m.in. preparaty*: • Influvac® — inaktywowana szczepionka typu „sub-unit” zawierająca antygeny powierzchniowe wirusa grypy • Vaxigrip® — szczepionka inaktywowana, typu „split”, antygen: rozszczepiony wirion wirusa grypy • IDflu® — szczepionka inaktywowana typu „split”, antygen: rozszczepiony wirion wirusa grypy	Domięśniowo lub <i>s.c.</i> w mięsień naramienny, szczepienie należy powtarzać corocznie przed sezonem grypowym (najlepiej we wrześniu każdego roku), w przypadku chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności (zwłaszcza znacznej hipogammaglobulinemii < 5 g/l) i słabej odpowiedzi na szczepienie (brak podwojenia miana swoistych przeciwciał przeciw antygenom wirusa grypy) można rozważyć powtórne szczepienie po upływie 1 miesiąca
Szczepionka przeciwko HBV	Szczepienia podstawowe według cyklu: 0; 1; 6 miesięcy u chorych wcześniej nieszczepionych, najlepiej zaraz po rozpoznaniu U pacjentów w trakcie leczenia immunosupresyjnego zaleca się utrzymanie miana przeciwciał $\geq 100$ j.m./l. Kontrola miana przeciwciał odbywa się co 6 miesięcy; gdy stężenie spada poniżej < 100 j.m./l, to należy podać podwójną dawkę szczepionki. U chorych z głębokim niedoborem odporności (hipogammaglobulinemia IgG przebiegająca z koniecznością suplementacji IVIG/SCIG), gdy po szczepieniach podstawowych miano przeciwciał HBs jest < 10 j.m./l, zaleca się podanie kolejnych 1–3 dawek szczepionki. Gdy stężenie przeciwciał jest nadal < 10 j.m./l, nie wykonuje się dalszych szczepień
Szczepionka przeciw SARS-CoV-2	Zaleca się podanie 1 lub 2 dawek szczepionki, w zależności od preparatu i zaleceń producenta

\*Zdaniem autorów u chorych na choroby krwi lepiej stosować szczepionki podjednostkowe typu „sub-unit” zawierające podjednostki powierzchniowe (hemaglutyninę i neuraminidazę wirusów grypy). Po szczepionkach typu „split” zawierających rozszczepiony wirion częściej obserwowano działania niepożądane u chorych z wtórnymi objawami odporności; *i.m.* (*intramuscular*) — domięśniowo; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórną; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus wątroby typu B; IVIG/SCIG (*intravenous immunoglobulin/subcutaneous immunoglobulin*) — dożylna immunoglobulina/podskórna immunoglobulina

ciał przeciwko *Streptococcus pneumoniae* pozostają niskie, to zaleca się ponowne szczepienie, najlepiej przed włączeniem leczenia substytucyjnego przy użyciu immunoglobuliny ludzkiej.

### Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych

Szczepienie przeciw *Streptococcus pneumoniae* i przeciw *Haemophilus influenzae* typu B zaleca się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których mimo początkowej odpowiedzi na szczepienie nastąpiło obniżenie miana swoistych przeciwciał, prowadzące do rozwoju infekcji, powinni zostać ponownie zaszczepieni. Zaleca się coroczne (wrzesień, październik) szczepienia przeciwko grypie sezonowej

szczepionkami zawierającymi aktualne w danym sezonie szczepy tego wirusa. U chorych na CLL należy unikać szczepień żywymi szczepionkami przeciwko gruźlicy (BCG) oraz odrze, różyczce, śwince, ospie wietrznej/półpaścowi, *poliomyelitis* (szczepionka wg Sabina i Koprowskiego), żółtej febrze. Szczepień nie należy podawać w czasie krótszym niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem chemioterapii, w czasie jej trwania i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Szczepień ochronnych nie stosuje się także w czasie poważnych infekcji i ostrych chorób przebiegających z gorączką. Łagodne infekcje (przeziębienie) nie powinny być powodem odroczenia szczepień. W tabeli 10 przedstawiono zalecane szczepienia u chorych na CLL i metody ich podawania.

### Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko SARS-CoV-2 u chorych na CLL

Wiele pytań odnośnie do szczepień przeciw SARS-CoV-2 u chorych na CLL pozostaje jeszcze bez odpowiedzi, ponieważ chorych na nowotwory nie włączano do badań klinicznych. Obecnie jedynym bezwzględnym przeciwwskazaniem do podania szczepionki jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie szczepionki. U osób z ciężkimi reakcjami alergicznymi w wywiadzie decyzje dotyczące szczepienia powinny być podejmowane indywidualnie. Biorąc pod uwagę ryzyko ciężkich powikłań w przebiegu COVID-19 u chorych na nowotwory oraz dobry profil bezpieczeństwa szczepionek, zgodnie z opinią ekspertów międzynarodowych towarzystw naukowych (EHA, ASH, NCCN, ESMO) szczepienie przeciw SARS-CoV-2 jest zalecane u chorych na nowotwory, w tym CLL. Leczenie przeciwnowotworowe nie stanowi przeciwwskazania do podania szczepionki; problemem jest uzyskanie skutecznej odpowiedzi ochronnej na szczepienie u chorych na CLL, zwłaszcza u pacjentów w trakcie immunochemioterapii z przeciwciałami anti-CD20, leczenia inhibitorami BTK czy glikokortykosteroidami w dużych dawkach. Ochronne działanie szczepionki będzie zależne od stopnia immunosupresji związanej z chorobą i/lub leczeniem choroby nowotworowej. Chorzy na CLL powinni być zaszczepieni jak najszybciej ze względu na fakt, że są oni bardziej narażeni niż osoby z populacji ogólnej na hospitalizację lub zgon z powodu ciężkiego przebiegu COVID-19. Dotyczy to również chorych po kilku latach od zakończenia leczenia onkologicznego [156].

### Leczenie zakażeń

Leczenie zakażeń u chorych na CLL zależy nie tylko od rodzaju czynnika etiopatogenetycznego, ale również od stanu ogólnego chorego i czynników ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych zagrażających życiu pacjenta, takich jak na przykład hipogammaglobulinemia (łącznie z niedoborem podklas IgG) i neutropenia [132]. W wielu krajach u chorych na CLL, mimo braku dowodów na skuteczność takiego postępowania, stosuje się profilaktykę antybiotykową. Zwłaszcza u chorych z rozstrzeni oskrzeli należy rozważyć profilaktyczne podawanie azytromycyny w dawce 250 mg 3 razy w tygodniu [130]. Pacjenci, u których nie ma zagrożenia posocznicy, z bezwzględną liczbą neutrofilów powyżej 0,5 G/l mogą być leczeni antybiotykami o węższym zakresie działania skierowanymi przeciw najbardziej prawdopodobnemu

patogenowi stwierdzonemu wcześniej w posiewach z materiału biologicznego [133].

Podejrzenie rozwoju posocznicy i/lub bezwzględną liczbę neutrofilów poniżej 0,5 G/l powinno się traktować jako stan zagrożenia życia i do chwili otrzymania wyników badań bakteriologicznych należy jak najszybciej wdrożyć leczenie antybiotykami *i.v.* o szerokim spektrum działania [133]. Zakażenia *Herpes simplex* i *Herpes zoster* często występują u chorych w zaawansowanym stadium CLL i utrudniają stosowanie terapii przeciwbiałaczkowej. Przebieg zakażenia jest najczęściej łagodny i wystarczają do ustne leki przeciwwirusowe. W przypadku stwierdzenia antygenemii CMV u chorych leczonych alemtuzumabem należy wdrożyć leczenie przeciwwirusowe gancyklowirem w dawce 5 mg/kg mc. *i.v.* 2 razy/dobę przez co najmniej 2 tygodnie lub walgancyklowirem w dawce 900 mg 2 razy/dobę. U chorych opornych na to leczenie wskazane jest zastosowanie foskarnetu lub cydofowiru.

### Piśmiennictwo

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569), indexed in Pubmed: 26980727.
2. Cancer Stat Facts: NHL — Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/cllsll.html> (April 23, 2021).
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1266–1287, doi: [10.1002/ajh.25595](https://doi.org/10.1002/ajh.25595), indexed in Pubmed: 31364186.
4. Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17(4): 350–355, doi: [10.1097/MOH.0b013e328338cd99](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328338cd99), indexed in Pubmed: 20389242.
5. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*. 2019; 134(12): 960–969, doi: [10.1182/blood.2019001362](https://doi.org/10.1182/blood.2019001362), indexed in Pubmed: 31395603.
6. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology*. 2004; 9(5–6): 387–400, doi: [10.1080/10245330400018599](https://doi.org/10.1080/10245330400018599), indexed in Pubmed: 15763979.
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–2760, doi: [10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398), indexed in Pubmed: 29540348.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(1): 23–33, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019), indexed in Pubmed: 33091559.
9. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 359(6): 575–583, doi: [10.1056/NEJMoa075290](https://doi.org/10.1056/NEJMoa075290), indexed in Pubmed: 18687638.

10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219–234, indexed in Pubmed: [1139039](#).
11. 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(1): 198–206, doi: [10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v](#), indexed in Pubmed: [7237385](#).
12. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, ed. *Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions*. Liss, New York 1987: 253–264.
13. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–1916, doi: [10.1056/NEJM200012283432602](#), indexed in Pubmed: [11136261](#).
14. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29): 4473–4479, doi: [10.1200/JCO.2009.27.8762](#), indexed in Pubmed: [20697090](#).
15. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. 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(9747): 1164–1174, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](#), indexed in Pubmed: [20888994](#).
16. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018; 131(17): 1910–1919, doi: [10.1182/blood-2017-10-810044](#), indexed in Pubmed: [29437592](#).
17. Jones J, Mato A, Coutre S, et al. Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials. *Br J Haematol*. 2018; 182(4): 504–512, doi: [10.1111/bjh.15421](#), indexed in Pubmed: [29873072](#).
18. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](#), indexed in Pubmed: [29715056](#).
19. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380(23): 2225–2236, doi: [10.1056/NEJMoa1815281](#), indexed in Pubmed: [31166681](#).
20. 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(6): 1848–1854, indexed in Pubmed: [10477713](#).
21. Lin K, Sherrington PD, Dennis M, et al. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 100(4): 1404–1409, doi: [10.1182/blood-2001-11-0066](#), indexed in Pubmed: [12149224](#).
22. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). Genetic and chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*. 2002; 16(6): 993–1007, doi: [10.1038/sj.leu.2402537](#), indexed in Pubmed: [12040431](#).
23. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006; 24(6): 969–975, doi: [10.1200/JCO.2005.03.7184](#), indexed in Pubmed: [16418492](#).
24. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016; 127(2): 208–215, doi: [10.1182/blood-2015-06-651125](#), indexed in Pubmed: [26486789](#).
25. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(25): 2425–2437, doi: [10.1056/NEJMoa1509388](#), indexed in Pubmed: [26639149](#).
26. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432–443, doi: [10.1056/NEJMoa1817073](#), indexed in Pubmed: [31365801](#).
27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517–2528, doi: [10.1056/NEJMoa1812836](#), indexed in Pubmed: [30501481](#).
28. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43–56, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](#), indexed in Pubmed: [30522969](#).
29. Ghia P, Rawstron A. Minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia: a way for achieving more personalized treatments. *Leukemia*. 2018; 32(6): 1307–1316, doi: [10.1038/s41375-018-0109-x](#), indexed in Pubmed: [29700386](#).
30. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 980–988, doi: [10.1200/JCO.2011.36.9348](#), indexed in Pubmed: [22331940](#).
31. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016; 128(24): 2770–2773, doi: [10.1182/blood-2016-05-714162](#), indexed in Pubmed: [27697770](#).
32. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](#), indexed in Pubmed: [29562156](#).
33. Kater AP, Kipps T, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (tx). *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 19–21, doi: [10.1182/blood-2020-136109](#).
34. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil — still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11(Suppl 1): S2–S6, doi: [10.1016/j.clml.2011.02.006](#).
35. Robak T, Blonski JZ, Jamrozik K, et al. A randomized, multicenter study (PALG CLL4/ML 21283) of maintenance treatment with rituximab versus observation after induction treatment with rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) regimen in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia: interim analysis. *Blood*. 2013; 122(21): 1640, doi: [10.1182/blood.v122.21.1640.1640](#).
36. Dearden C, Wade R, Else M, et al. 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(4): 1820–1826, doi: [10.1182/blood-2007-07-101303](#), indexed in Pubmed: [18055869](#).
37. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor

- to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8–32, doi: [10.1016/j.ejca.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013), indexed in Pubmed: [21095116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095116/).
38. Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res*. 2013; 37(9): 986–994, doi: [10.1016/j.leukres.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.05.004), indexed in Pubmed: [23787174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787174/).
  39. Robak T, Błoński J, Skotnicki AB, et al. Rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) induction with rituximab maintenance in chronic lymphocytic leukemia: PALG-CLL4 (ML21283) trial. *Eur J Haematol*. 2018; 100(5): 465–474, doi: [10.1111/ejh.13042](https://doi.org/10.1111/ejh.13042), indexed in Pubmed: [29427355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427355/).
  40. Robak T, Jamrozik 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(11): 1863–1869, doi: [10.1200/JCO.2009.25.9630](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9630), indexed in Pubmed: [20212251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212251/).
  41. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Célgny P, 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(10): 1756–1765, doi: [10.1200/JCO.2009.26.4556](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4556), indexed in Pubmed: [20194844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194844/).
  42. Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2006; 107(7): 1542–1550, doi: [10.1002/cncr.22196](https://doi.org/10.1002/cncr.22196), indexed in Pubmed: [16948126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16948126/).
  43. Fisher K, Kramer P, Busch R, et al. German CLL Study Group. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(26): 3559–3566, doi: [10.1200/JCO.2010.33.8061](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061), indexed in Pubmed: [21844497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844497/).
  44. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26): 3209–3216, doi: [10.1200/JCO.2011.39.2688](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688), indexed in Pubmed: [22869884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869884/).
  45. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. international group of investigators, German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 928–942, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1), indexed in Pubmed: [27216274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216274/).
  46. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–1110, doi: [10.1056/NEJMoa1313984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984), indexed in Pubmed: [24401022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401022/).
  47. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015; 29(7): 1602–1604, doi: [10.1038/leu.2015.14](https://doi.org/10.1038/leu.2015.14), indexed in Pubmed: [25634683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634683/).
  48. Goede V, Fischer K, Dyer M, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study Study EHA Congress, 2018. Abstract S151.
  49. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873–1883, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60027-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60027-7).
  50. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 32–42, doi: [10.1056/NEJMoa1215637](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637), indexed in Pubmed: [23782158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782158/).
  51. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 213–223, doi: [10.1056/NEJMoa1400376](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376), indexed in Pubmed: [24881631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881631/).
  52. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(15): 3918–3927, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2856](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2856), indexed in Pubmed: [32209572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209572/).
  53. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019; 94(12): 1353–1363, doi: [10.1002/ajh.25638](https://doi.org/10.1002/ajh.25638), indexed in Pubmed: [31512258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/).
  54. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood*. 2020; 135(25): 2266–2270, doi: [10.1182/blood.2020004782](https://doi.org/10.1182/blood.2020004782), indexed in Pubmed: [32244251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244251/).
  55. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787–798, doi: [10.1038/s41375-019-0602-x](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x), indexed in Pubmed: [31628428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628428/).
  56. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2849–2861, doi: [10.1200/JCO.19.03355](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355), indexed in Pubmed: [32459600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/).
  57. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232): 1278–1291, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2), indexed in Pubmed: [32305093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/).
  58. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 997–1007, doi: [10.1056/nejmoa1315226](https://doi.org/10.1056/nejmoa1315226).
  59. Zinzani PL, Rambaldi A, Gaidano G, et al. Infection control in patients treated for chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology. *Leuk Res*. 2019; 81: 88–94, doi: [10.1016/j.leukres.2019.04.016](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.04.016), indexed in Pubmed: [31055248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055248/).
  60. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018; 132(23): 2446–2455, doi: [10.1182/blood-2018-05-850461](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850461), indexed in Pubmed: [30287523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287523/).
  61. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
  62. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840), indexed in Pubmed: [29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/).
  63. Jones J, Mato A, Wierda W, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 65–75, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30909-9).

64. Al-Sawaf O, Zhang C, Robecht S, et al. Clonal dynamics after venetoclax-obinutuzumab therapy: novel insights from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *ASH*. 2020. Abstract 127.
65. Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1): 357–362, doi: [10.1182/hematology.2020000120](https://doi.org/10.1182/hematology.2020000120), indexed in Pubmed: [33275717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275717/).
66. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014; 124(26): 3841–3849, doi: [10.1182/blood-2014-07-586826](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586826), indexed in Pubmed: [25301705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301705/).
67. Dreger P, Michallet M, Bosman P, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(1): 44–52, doi: [10.1038/s41409-018-0207-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0207-4), indexed in Pubmed: [29728701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728701/).
68. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, et al. German CLL Study Group. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010; 116(14): 2438–2447, doi: [10.1182/blood-2010-03-275420](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275420), indexed in Pubmed: [20595516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595516/).
69. Shea T, Johnson J, Westervelt P, et al. Cancer and Leukemia Group B. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(9): 1395–1403, doi: [10.1016/j.bbmt.2011.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.01.016), indexed in Pubmed: [21296675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296675/).
70. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhäuser M, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(3): 372–380, doi: [10.1038/bmt.2016.282](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.282), indexed in Pubmed: [27941763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941763/).
71. Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al. Long-term outcomes from a randomized dose optimization study of chimeric antigen receptor modified t cells in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2862–2871, doi: [10.1200/JCO.19.03237](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03237), indexed in Pubmed: [32298202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298202/).
72. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16(5): 622–626, doi: [10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x), indexed in Pubmed: [5646906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646906/).
73. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(10): 1926–1931, doi: [10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x), indexed in Pubmed: [18811613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811613/).
74. Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 23(1): 85–96, doi: [10.1016/j.beha.2009.12.002](https://doi.org/10.1016/j.beha.2009.12.002), indexed in Pubmed: [20620973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620973/).
75. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 4.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(2): 185–217, doi: [10.6004/jnccn.2020.0006](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0006), indexed in Pubmed: [32023533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023533/).
76. Cuneo A, Follows G, Rigolin GM, et al. GIMEMA, European Research Initiative on CLL (ERIC) and UK CLL forum. Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: a GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study. *Haematologica*. 2018; 103(7): 1209–1217, doi: [10.3324/haematol.2018.189837](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.189837), indexed in Pubmed: [29674504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29674504/).
77. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*. 2014; 89(12): E239–E243, doi: [10.1002/ajh.23841](https://doi.org/10.1002/ajh.23841), indexed in Pubmed: [25196783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25196783/).
78. Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol*. 1928; 4(4): 285–292.7, indexed in Pubmed: [19969796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969796/).
79. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005; 103(2): 216–228, doi: [10.1002/cncr.20773](https://doi.org/10.1002/cncr.20773), indexed in Pubmed: [15578683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15578683/).
80. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol*. 2012; 156(1): 50–66, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.08907.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08907.x), indexed in Pubmed: [22017478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017478/).
81. Jamrozik K, Grzybowska-Izydorzycz O, Jesionek-Kupnicka D, et al. Poor prognosis of Hodgkin variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine. *Br J Haematol*. 2012; 158(2): 286–288, doi: [10.1111/j.1365-2141.2012.09127.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09127.x), indexed in Pubmed: [22500554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500554/).
82. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood*. 2013; 122(15): 2673–2682, doi: [10.1182/blood-2013-03-489518](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-489518), indexed in Pubmed: [24004666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004666/).
83. Fabbri G, Khiabani H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med*. 2013; 210(11): 2273–2288, doi: [10.1084/jem.20131448](https://doi.org/10.1084/jem.20131448), indexed in Pubmed: [24127483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24127483/).
84. Rossi D, Spina V, Forconi F, et al. Molecular history of Richter syndrome: origin from a cell already present at the time of chronic lymphocytic leukemia diagnosis. *Int J Cancer*. 2012; 130(12): 3006–3010, doi: [10.1002/ijc.26322](https://doi.org/10.1002/ijc.26322), indexed in Pubmed: [21796624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796624/).
85. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15): 2343–2351, doi: [10.1200/JCO.2005.05.0187](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0187), indexed in Pubmed: [16710033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16710033/).
86. Papajik T, Mysliveček M, Urbanová R, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(2): 314–319, doi: [10.3109/10428194.2013.802313](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.802313), indexed in Pubmed: [23656196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656196/).
87. Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF (FACPGM) in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43(4): 767–772, doi: [10.1080/10428190290016872](https://doi.org/10.1080/10428190290016872), indexed in Pubmed: [12153163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153163/).
88. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. *Br J Haematol*. 2018; 180(2): 259–266, doi: [10.1111/bjh.15035](https://doi.org/10.1111/bjh.15035), indexed in Pubmed: [29193006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193006/).
89. Jain N, Ferrajoli A, Basu S, et al. A phase II trial of nivolumab combined with ibrutinib for patients with Richter transformation [abstract]. *Blood*. 2018; 132: 296.
90. Younes A, Brody J, Carpio C, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(2): e67–e78, doi: [10.1016/S2352-3026\(18\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30217-5), indexed in Pubmed: [30642819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642819/).

91. Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017; 129(26): 3419–3427, doi: [10.1182/blood-2017-02-765685](https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-765685), indexed in Pubmed: [28424162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424162/).
92. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2211–2217, doi: [10.1200/JCO.2011.37.4108](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4108), indexed in Pubmed: [22547610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547610/).
93. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica*. 2020; 105(3): 765–773, doi: [10.3324/haematol.2019.224121](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224121), indexed in Pubmed: [31197071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197071/).
94. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006; 107(6): 1294–1302, doi: [10.1002/cncr.22121](https://doi.org/10.1002/cncr.22121), indexed in Pubmed: [16902984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16902984/).
95. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, et al. GIMEMA Chronic Lymphocytic Leukemia Group. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006; 91(12): 1689–1692, indexed in Pubmed: [17145607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145607/).
96. Zent CS, Kay N. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 23(1): 47–59, doi: [10.1016/j.beha.2010.01.004](https://doi.org/10.1016/j.beha.2010.01.004).
97. Dearden C, Wade R, Else M, et al. 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(4): 1820–1826, doi: [10.1182/blood-2007-07-101303](https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-101303), indexed in Pubmed: [18055869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055869/).
98. Lewis FB, Schwartz RS, Dameshek W. X-radiation and alkylating agents as possible „trigger” mechanisms in the autoimmune complications of malignant lymphoproliferative disease. *Clin Exp Immunol*. 1966; 1(1): 3–11, indexed in Pubmed: [5953036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5953036/).
99. Montillo M, Tedeschi A, Leoni P. Recurrence of autoimmune thrombocytopenia after treatment with fludarabine in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1994; 15(1–2): 187–188, doi: [10.3109/10428199409051696](https://doi.org/10.3109/10428199409051696), indexed in Pubmed: [7858499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7858499/).
100. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, et al. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998; 16(5): 1885–1889, doi: [10.1200/JCO.1998.16.5.1885](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.5.1885), indexed in Pubmed: [9586905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586905/).
101. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1995; 91(2): 341–344, doi: [10.1111/j.1365-2141.1995.tb05300.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb05300.x), indexed in Pubmed: [8547072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8547072/).
102. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016; 30(2): 346–350, doi: [10.1038/leu.2015.273](https://doi.org/10.1038/leu.2015.273), indexed in Pubmed: [26442611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442611/).
103. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J*. 2017; 7(2): e524, doi: [10.1038/bcj.2017.5](https://doi.org/10.1038/bcj.2017.5), indexed in Pubmed: [28157216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157216/).
104. Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018; 183(3): 421–427, doi: [10.1111/bjh.15545](https://doi.org/10.1111/bjh.15545), indexed in Pubmed: [30117139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117139/).
105. Davids MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(18): 4371–4379, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3761](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3761), indexed in Pubmed: [29895707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895707/).
106. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008: 450–456, doi: [10.1182/asheducation-2008.1.450](https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.450), indexed in Pubmed: [19074125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074125/).
107. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2001; 92(8): 2016–2022, doi: [10.1002/1097-0142\(20011015\)92:8<2016::aid-cncr1539>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2016::aid-cncr1539>3.0.co;2-e), indexed in Pubmed: [11596014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596014/).
108. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2006; 81(8): 598–602, doi: [10.1002/ajh.20665](https://doi.org/10.1002/ajh.20665), indexed in Pubmed: [16823816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823816/).
109. Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, et al. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51(4): 620–627, doi: [10.3109/10428191003682767](https://doi.org/10.3109/10428191003682767), indexed in Pubmed: [20302386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20302386/).
110. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(6): 892–899, doi: [10.1080/10428190902887563](https://doi.org/10.1080/10428190902887563), indexed in Pubmed: [19391041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19391041/).
111. Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine). *Eur J Haematol*. 1997; 58(2): 109–113, doi: [10.1111/j.1600-0609.1997.tb00933.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1997.tb00933.x), indexed in Pubmed: [9111592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111592/).
112. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol*. 2015; 90(3): 204–207, doi: [10.1002/ajh.23909](https://doi.org/10.1002/ajh.23909), indexed in Pubmed: [25428829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428829/).
113. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019; 94(7): E183–E185, doi: [10.1002/ajh.25480](https://doi.org/10.1002/ajh.25480), indexed in Pubmed: [30945328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945328/).
114. Lacerda MP, Guedes NR, Yamakawa PE, et al. Treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia with del(17p). *Ann Hematol*. 2017; 96(9): 1577–1578, doi: [10.1007/s00277-017-3039-1](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3039-1), indexed in Pubmed: [28597168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597168/).
115. Zent CS, Ding W, Schwager SM, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*. 2008; 141(5): 615–621, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07086.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07086.x), indexed in Pubmed: [18373706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18373706/).
116. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 111(3): 1110–1116, doi: [10.1182/blood-2007-09-111492](https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-111492), indexed in Pubmed: [17986663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17986663/).
117. Kyasa MJ, Parrish RS, Schichman SA, et al. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic

- leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2003; 74(1): 1–8, doi: [10.1002/ajh.10369](https://doi.org/10.1002/ajh.10369), indexed in Pubmed: 12949883.
118. Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 1986; 39(7): 713–716, doi: [10.1136/jcp.39.7.713](https://doi.org/10.1136/jcp.39.7.713), indexed in Pubmed: 3488334.
  119. D'Arena G, Capalbo S, Laurenti L, et al. Chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia treated with rituximab: a retrospective study of 21 patients. *Eur J Haematol.* 2010; 85(6): 502–507, doi: [10.1111/j.1600-0609.2010.01527.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01527.x), indexed in Pubmed: 20846302.
  120. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011; 25(3): 473–478, doi: [10.1038/leu.2010.278](https://doi.org/10.1038/leu.2010.278), indexed in Pubmed: 21127498.
  121. Cesana C, Carlo-Stella C, Mangoni L, et al. Response to cyclosporin A and recombinant human erythropoietin in a case of B cell chronic lymphocytic leukemia and pure red cell aplasia. *Leukemia.* 1996; 10(8): 1400–1401, indexed in Pubmed: 8709652.
  122. Koehrer S, Keating MJ, Wierda WG. Eltrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist, for chronic lymphocytic leukemia-associated ITP. *Leukemia.* 2010; 24(5): 1096–1098, doi: [10.1038/leu.2010.45](https://doi.org/10.1038/leu.2010.45), indexed in Pubmed: 20339441.
  123. Visco C, Rodeghiero F, Romano A, et al. Eltrombopag for immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphoproliferative disorders: a phase 2 multicenter study. *Blood.* 2019; 134(20): 1708–1711, doi: [10.1182/blood.2019001617](https://doi.org/10.1182/blood.2019001617), indexed in Pubmed: 31570488.
  124. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2019; 185(3): 606–608, doi: [10.1111/bjh.15581](https://doi.org/10.1111/bjh.15581), indexed in Pubmed: 30406944.
  125. Chikkappa G, Pasquale D, Zarrabi MH, et al. Cyclosporine and prednisone therapy for pure red cell aplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1992; 41(1): 5–12, doi: [10.1002/ajh.2830410103](https://doi.org/10.1002/ajh.2830410103), indexed in Pubmed: 1503099.
  126. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002; 99(3): 1092–1094, doi: [10.1182/blood.v99.3.1092](https://doi.org/10.1182/blood.v99.3.1092), indexed in Pubmed: 11807020.
  127. Abbott BL. Chronic lymphocytic leukemia: recent advances in diagnosis and treatment. *Oncologist.* 2006; 11(1): 21–30, doi: [10.1634/theoncologist.11-1-21](https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-1-21), indexed in Pubmed: 16401710.
  128. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012; 159(5): 541–564, doi: [10.1111/bjh.12067](https://doi.org/10.1111/bjh.12067), indexed in Pubmed: 23057493.
  129. Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. *Leuk Lymphoma.* 1994; 13(3–4): 203–214, doi: [10.3109/10428199409056283](https://doi.org/10.3109/10428199409056283), indexed in Pubmed: 8049645.
  130. Quinquenel A, Aurrant-Schlein T, Clavert A, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere.* 2020; 4(5): e473, doi: [10.1097/HS9.0000000000000473](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000473), indexed in Pubmed: 33062946.
  131. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica.* 2005; 90(8): 1145–1147, indexed in Pubmed: 16079122.
  132. Morrison VA. Management of infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology.* 2007; 2007(1): 332–338, doi: [10.1182/asheducation-2007.1.332](https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.332).
  133. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (March 30, 2021).
  134. Ye X, Xiao X, Li B, et al. Low humoral immune response and ineffective clearance of SARS-CoV-2 in a COVID-19 patient with CLL during a 69-day follow-up. *Front Oncol.* 2020; 10: 1272, doi: [10.3389/fonc.2020.01272](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01272), indexed in Pubmed: 32719750.
  135. Kos I, Balensiefer B, Roth S, et al. Prolonged course of COVID-19-associated pneumonia in a B-cell depleted patient after rituximab. *Front Oncol.* 2020; 10: 1578, doi: [10.3389/fonc.2020.01578](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01578), indexed in Pubmed: 32984017.
  136. Hammond SP, Chen K, Pandit A, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 2018; 131(17): 1987–1989, doi: [10.1182/blood-2018-01-826495](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826495), indexed in Pubmed: 29490923.
  137. Pawlowska M, Flisiak R, Gil L, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol.* 2019; 5(3): 195–202, doi: [10.5114/ceh.2019.87631](https://doi.org/10.5114/ceh.2019.87631), indexed in Pubmed: 31598555.
  138. Ryan CE, Cheng MP, Issa NC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia and institutional prophylaxis practices in CLL patients treated with BTK inhibitors. *Blood Adv.* 2020; 4(7): 1458–1463, doi: [10.1182/loodadvances.2020001678](https://doi.org/10.1182/loodadvances.2020001678), indexed in Pubmed: 32282880.
  139. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 2018; 131(17): 1955–1959, doi: [10.1182/blood-2017-11-818286](https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-818286).
  140. Besa EC. Use of intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med.* 1984; 76(3A): 209–218, doi: [10.1016/0002-9343\(84\)90344-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90344-9), indexed in Pubmed: 6424454.
  141. Griffiths H, Brennan V, Lea J, et al. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood.* 1989; 73(2): 366–368, indexed in Pubmed: 2492832.
  142. Wasserman RL, Church JA, Peter HH, et al. IgPro10 in PID Study group. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 37(3–4): 272–278, doi: [10.1016/j.ejps.2009.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.02.014), indexed in Pubmed: 19491015.
  143. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, et al. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol.* 2010; 30(Suppl 1): S84–S89, doi: [10.1007/s10875-010-9400-y](https://doi.org/10.1007/s10875-010-9400-y), indexed in Pubmed: 20387103.
  144. Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman IM, Ellebroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37(5): 396–404, doi: [10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.027), indexed in Pubmed: 21276714.
  145. Provan D, Chapel HM, Sewell WA, et al. UK Immunoglobulin Expert Working Group. Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of Department of Health guidelines. *BMJ.* 2008; 337: a1831, doi: [10.1136/bmj.a1831](https://doi.org/10.1136/bmj.a1831), indexed in Pubmed: 18936060.
  146. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia.* 2020; 34(9): 2354–2363, doi: [10.1038/s41375-020-0959-x](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0959-x), indexed in Pubmed: 32647324.
  147. Hosoda T, Harada S, Okamoto K, et al. COVID-19 and fatal sepsis caused by hypervirulent klebsiella pneumoniae, Japan, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(2): 556–559, doi: [10.3201/eid2702.204662](https://doi.org/10.3201/eid2702.204662), indexed in Pubmed: 33320080.

148. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3), indexed in Pubmed: [32171076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/).
149. Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol*. 1992; 89(3): 374–377, doi: [10.1111/j.1365-2249.1992.tb06965.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb06965.x), indexed in Pubmed: [1516254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1516254/).
150. Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44(4): 649–652, doi: [10.1080/1042819031000063408](https://doi.org/10.1080/1042819031000063408), indexed in Pubmed: [12769342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12769342/).
151. Sinisalo M, Vilpo J, Itälä M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2007; 26(1): 82–87, doi: [10.1016/j.vaccine.2007.10.053](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.053), indexed in Pubmed: [18053620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18053620/).
152. Pollyea DA, Brown JMY, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2481–2490, doi: [10.1200/JCO.2009.26.6908](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.6908), indexed in Pubmed: [20385981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385981/).
153. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*. 2001; 19(13–14): 1671–1677, doi: [10.1016/s0264-410x\(00\)00409-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00409-6), indexed in Pubmed: [11166890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166890/).
154. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011; 96(2): 307–314, doi: [10.3324/haematol.2010.032664](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.032664), indexed in Pubmed: [20971824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971824/).
155. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*. 2011; 118(26): 6769–6771, doi: [10.1182/blood-2011-08-372649](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372649), indexed in Pubmed: [22058114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22058114/).
156. Garassino MC, Vyas M, de Vries EGE, et al. European Society for Medical Oncology. The ESMO call to action on COVID-19 vaccinations and patients with cancer: Vaccinate. Monitor. Educate. *Ann Oncol*. 2021; 32(5): 579–581, doi: [10.1016/j.annonc.2021.01.068](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.068), indexed in Pubmed: [33582237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33582237/).