

Optimalizacja pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową

Optimizing first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

Iwona Hus¹, Magdalena Górską-Kosicka¹, Krzysztof Warzocha²

¹Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Wybór opcji terapeutycznych stosowanych obecnie w leczeniu pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) jest szeroki i obejmuje: leki alkilujące, bendamustynę, analogi purynowe, stosowane w monoterapii lub schematach skojarzonych, immunoterapię oraz immunochemioterapię z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Wybór odpowiedniego schematu wymaga indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, z uwzględnieniem zarówno korzyści terapeutycznych, jak i ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że większość chorych z CLL to osoby w starszym wieku. Ustalając optymalny sposób postępowania terapeutycznego, należy wziąć pod uwagę wiek i stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące oraz czynniki prognostyczne. W pracy przedstawiono schematy stosowane obecnie w praktyce klinicznej w pierwszej linii leczenia chorych z CLL oraz czynniki, które należy uwzględnić przy kwalifikacji do określonej metody terapii.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, leczenie pierwszej linii

Hematologia 2011; 2, 3: 233–245

Abstract

The choice of treatment options currently used in the first-line therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) is extensive and includes alkylating agents, bendamustine, purine analogs in monotherapy or in combination therapies, immunotherapy and immunochemotherapy with monoclonal antibodies. Choosing the right scheme requires an individual approach to each patient, taking into account both the therapeutic benefit as well as the risk of side effects, especially considering the fact that most patients with CLL are in advanced age. In determining the optimal therapeutic intervention one should take into account the age and general condition of the patient, comorbidities, and prognostic factors. This paper presents therapeutic approaches currently used in clinical practice in the first-line treatment of patients with CLL and factors to be taken into account in the eligibility of patients for specific therapies.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, first-line therapy

Hematologia 2011; 2, 3: 233–245

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytoza (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej diagnozowaną białaczką u dorosłych osób w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Według aktualnych wytycznych definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej, wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona fluorocytometrycznie, w tym: CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa [1].

Charakterystyczną cechą CLL jest heterogeny przebieg kliniczny. Część pacjentów nigdy lub przez wiele lat nie wymaga leczenia, u innych choroba postępuje bardzo agresywnie, w niektórych przypadkach prowadząc do śmierci w krótkim czasie od ustalenia rozpoznania. W przeciwieństwie do wielu innych chorób nowotworowych ustalenie rozpoznania CLL nie jest jednoznaczne z rozpoczęciem terapii [2, 3]. W badaniach Dighiero i wsp. [4] wykazano, że stosowanie chlorambucylu (Chl) u chorych bez objawów w stadium A według Bineta nie wpływa na wydłużenie ich czasu przeżycia. We wczesnych stadiach CLL zalecana jest zatem jedynie obserwacja pacjenta, a o rozpoczęciu leczenia przeciwnowotworowego decyduje dopiero wystąpienie objawów progresji choroby (tab. 1).

Wprowadzenie nowych metod leczenia CLL w postaci immunochemioterapii spowodowało, że moment jego rozpoczęcia stał się ponownie tematem wielu dyskusji, nadal jednak nie ma dowodów, że wczesne rozpoczęcie leczenia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych [2, 3].

Znaczenie czynników rokowniczych przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych

Z uwagi na heterogeny przebieg kliniczny CLL istotne znaczenie ma określenie czynników prognostycznych w momencie ustalenia rozpoznania. Czynniki te podzielono na klasyczne oraz nowe (biologiczne). Do klasycznych czynników rokowniczych należą: stadium zaawansowania choroby według Rai lub Binet, typ nacieczenia szpiku przez komórki białaczkowe, odsetek prolimfocytów we krwi lub szpiku, wiek i płeć chorego, czas podwojenia limfocytozy, bezwzględna liczba limfocytów, stężenie β_2 -mikroglobuliny i aktywność dehydrogenazy mleczanowej. Do markerów biologicznych zalicza się: stan mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH), ekspresję białka ZAP-70 i antygenu CD38 oraz zaburzenia cytoogenetyczne [6–9].

Chorych na CLL można podzielić na dwie podgrupy rokownicze zależnie od obecności lub braku mutacji IgVH [10]. Uważa się, że brak mutacji w obrębie genów dla IgVH w największym stopniu, względem znanych czynników rokowniczych, koreluje z szybką progresją CLL i krótszym czasem przeżycia chorych [9–12]. Ocena stanu mutacji genów dla IgVH jest jednak trudna technicznie, kosztowna i czasochłonna, co uniemożliwia jej stosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Oznaczenie ekspresji białka ZAP-70 i antygenu CD38 jest znacznie prostsze, ponieważ można je wykonać metodą cytometrii przepływową. Białko ZAP-70 jest niereceptorową białkową kinazą tyrozynową związaną z łańcuchem zeta receptora limfocytów T i komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*) [12], która odgrywa kluczową rolę w dojrzewaniu oraz aktywacji antygenowej tych komórek [13].

Tabela 1. Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytozą według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG) (źródło: [5])

Table 1. Indications for the initiation of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia according to the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) criteria (source: [5])

1. Zaawansowany okres kliniczny (Rai 3.–4., Binet C)
2. Obecność objawów ogólnych choroby, brak innej uchwytnej przyczyny objawów^a
3. Cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku
4. Niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na kortykosteroidoterapię
5. Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia
6. Masywna (> 10 cm) lub narastająca limfadenopatia
7. Narastająca limfocytoza w stopniu > 50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w czasie krótszym niż 6 miesięcy

^aGorączka (> 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy, i/lub upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

W prawidłowych, dojrzałych limfocytach B krwi obwodowej nie stwierdza się ekspresji ZAP-70, a jej obecność w limfocytach CLL koreluje z agresywnym przebiegiem choroby [8]. Istnieją liczne doniesienia potwierdzające częstsze występowanie ekspresji ZAP-70 u chorych z brakiem mutacji genów dla IgVH [9].

Antygen CD38 jest glikoproteiną uczestniczącą w przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórki. Wykazano, że może on wpływać na wydłużenie przeżycia komórek nowotworowych poprzez zwiększanie ekspresji genu *BCL-2* [10]. Obecność ekspresji CD38 koreluje z krótszym czasem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*) chorych na CLL oraz gorszą odpowiedzią na leczenie fludarabiną (Flu) [7].

Zaburzenia cytogenetyczne wykrywa się za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) u ponad 80% chorych na CLL [11]. Najczęstszą nieprawidłowością jest delecja 13q, która — jeśli występuje jako izolowana zmiana — wiąże się z łagodniejszym przebiegiem choroby, ze średnim czasem przeżycia około 11 lat. Trisomia chromosomu 12 występuje w około 16% przypadków i koreluje z pośrednim rokowaniem — pacjenci z tą zmianą przeżywają średnio około 9 lat [8, 9, 11]. Delecja 11q występuje u około 25% chorych i wiąże się z młodszym wiekiem pacjentów, masywną limfadenopatią i krótkim czasem przeżycia (średnio 6–7 lat) [8, 14]. Najgorsze znaczenie rokownicze ma delecja 17p13, zlokalizowana w *locus* genu *p53*, która występuje u około 7% chorych w momencie rozpoznania i wiąże się z szybką progresją CLL, krótkim czasem przeżycia chorych oraz opornością na leki alkilujące i analogi puryn (PNA, *purine analogues*). Leki z grupy PNA powodują śmierć komórek białaczkowych w mechanizmie zależnym od białka p53. W badaniach *in vitro* wykazano, że komórki CLL z nieprawidłową funkcją białka p53 są odporne na działanie PNA. Wyniki te potwierdzono także w badaniach klinicznych II i III fazy [9, 15, 16].

Oznaczenie czynników prognostycznych przy rozpoznaniu CLL ma istotne znaczenie, ponieważ pozwala na wyodrębnienie chorych z grupy wysokiego ryzyka. Należy jednak podkreślić, że — według aktualnych zaleceń — obecność lub brak czynników niekorzystnych rokowniczo nie wpływa na decyzję o rozpoczęciu leczenia, wobec braku jednoznacznych dowodów, że chorzy z grupy wysokiego ryzyka odniosą korzyść z wczesnego wdrożenia terapii. Z uwagi na możliwość szybszej progresji CLL

zaleca się ich dokładniejsze monitorowanie i częstsze wizyty kontrolne. Dopóki nie będą dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych [17, 18], u pacjentów bez objawów choroby, niespełniających standardowych kryteriów rozpoczęcia terapii, nie powinno się jej wdrażać tylko z powodu niekorzystnego rokowania (tab. 1). Jedynym spośród czynników rokowniczych, który ma wpływ na decyzje terapeutyczne, jest delecja 17p. U chorych z tą nieprawidłowością należy rozważyć zastosowanie alemtuzumabu w pierwszej linii leczenia przeciwnowotworowego.

Schematy stosowane w leczeniu pierwszej linii

Wybór opcji terapeutycznych stosowanych obecnie w pierwszej linii leczenia chorych z CLL jest dość szeroki i obejmuje leki alkilujące, PNA w monoterapii lub schematach skojarzonych, bendamustynę, immunoterapię oraz immunochemioterapię z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Decydując się na określony schemat, należy — z jednej strony — uwzględnić możliwe korzyści terapeutyczne, z drugiej zaś, stan biologiczny chorego i związane z nim ryzyko działań niepożądanych.

Leki alkilujące

Chlorambucyl stosowany w monoterapii lub w połączeniu z prednizonem stanowił przez wiele lat standard terapii chorych z CLL. Leczenie takie pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów u 30–70% pacjentów, lecz całkowitą remisją (CR) obserwuje się u nielicznych chorych (2–10%). Zalety Chl to niewielka toksyczność, niski koszt terapii oraz możliwość podawania doustnego. Długotrwała terapia tym lekiem zwiększa ryzyko rozwoju zespołów mielodysplastycznych i ostrych białaczek [2, 17–19]. Obecnie lek ten ma nadal ugruntowane miejsce w terapii CLL, zwłaszcza u osób starszych z licznymi chorobami współistniejącymi, i w złym stanie ogólnym.

Cyklofosfamid, który cechuje się aktywnością zbliżoną do Chl i rzadko bywa stosowany w monoterapii (u chorych nietolerujących Chl), wchodzi w skład wielu schematów leczenia skojarzonego [2]. W badaniach randomizowanych nie wykazano korzyści terapeutycznej takich schematów, jak COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CAP (cyklofosfamid, adriamycyna, prednizon) i CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w porównaniu z monoterapią Chl [10].

Bendamustyna

Bendamustyna jest lekiem cytostatycznym łączącym właściwości PNA i związków alkilujących. Częśćeczkę bendamustyny zsyntetyzowano w Niemczech w 1963 roku, jednak dopiero w ostatnim dziesięcioleciu rozpoczęto stosowanie tego leku w badaniach klinicznych, które przyczyniły się do rejestracji bendamustyny w leczeniu CLL — w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku, a następnie, w 2010 roku, w krajach Unii Europejskiej. Podstawowy mechanizm działania bendamustyny polega na indukcji śmierci komórek nowotworowych poprzez uszkodzenie DNA, które zachodzi w sposób zależny od *p53*, w wyniku aktywacji białek p21, Wip1, NOXA, BTG2 oraz białek z rodziny czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). W porównaniu z lekami alkilującymi uszkodzenia nici DNA wywołane przez bendamustynę są liczniejsze i bardziej trwałe. Dodatkowo lek ten zaburza prawidłowy przebieg podziałów komórkowych, prowadząc do śmierci w wyniku katastrofy mitotycznej. Ten mechanizm działania jest niezależny od *p53*. Bendamustyna wykazuje unikatowy w stosunku do innych alkilatorów profil aktywności *in vitro* [20]. Leczenie jest dobrze tolerowane, a najczęściej występujące objawy niepożądane wiążą się z zaburzeniami funkcji przewodu pokarmowego, pod postacią nudności i wymiotów, oraz z supresją szpiku, w postaci małopłytkowości, neutropenii, niedokrwistości i powikłań infekcyjnych [21–23].

Wyniki pierwszego badania klinicznego z zastosowaniem bendamustyny u nieleczonych wcześniej chorych z CLL opublikowano w 1975 roku. Było to badanie III fazy obejmujące 39 pacjentów. Wykazano w nim istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w porównaniu z chorymi leczonymi cyklofosfamidem (82% *v.* 32%), w tym odsetek CR (32% *v.* 3%). Jednak dopiero badania kliniczne przeprowadzone w ostatnich latach przyczyniły się do rejestracji bendamustyny w leczeniu chorych z CLL. W jednym z nich bendamustynę zastosowano u 23 chorych (w tym u 10 z nawrotową postacią CLL) zależnie od wieku w dawce 50 lub 60 mg/m² przez 5 dni, w cyklach co 28 dni. W wyniku leczenia ORR wyniósł 75%, a CR — 36%. Leczenie wiązało się z istotną mielotoksycznością, gdyż odsetek leukopenii w stopniu 3.–4. odnotowano u 51% chorych, spośród których 3 zmarło w wyniku posocznicy [24].

Kolejne badania I i II fazy przeprowadzono z zastosowaniem innych dawek bendamustyny, tj. 70 mg/m² lub 100 mg/m² w dniach 1. i 2., w cyklach co 28 dni. Uzyskane odsetki odpowiedzi mieściły się w przedziałach 56–67% dla ORR i 13–29% dla CR

[25–34]. Uzyskane wyniki pozwoliły na przeprowadzenie badania randomizowanego, w którym bendamustynę (100 mg/m² w dniach 1. i 2., w cyklach co 28 dni) porównano z Flu (25 mg/m² w dniach 1.–5., w cyklach co 28 dni) u 96 pacjentów z pierwszym nawrotem choroby, nieleczonych wcześniej za pomocą PNA. Uzyskane wyniki były nieznacznie lepsze w grupie leczonej bendamustyną, w tym w zakresie ORR (78% *v.* 65%), CR (29% *v.* 10%) i mediany PFS (83 tygodnie *v.* 64 tygodnie). Nie było istotnych różnic pod względem toksyczności w obu badanych grupach [35].

Bendamustyna okazała się również bardzo skuteczna u pacjentów wcześniej nieleczonych. Knauf i wsp. [30, 36] przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego w 45 ośrodkach w Europie, dotyczącego porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania bendamustyny i Chl u nieleczonych wcześniej chorych z zaawansowaną postacią CLL (stadium B lub C wg Bineta). Bendamustynę stosowano w dawce 100 mg/m², w dniach 1. i 2., a Chl w dawce 0,8 mg/kg mc. w dniach 1. i 15., w cyklach powtarzanych co 28 dni. Autorzy wykazali większą skuteczność bendamustyny stosowanej w leczeniu pierwszej linii niż Chl. Całkowity odsetek odpowiedzi (68% *v.* 31%), jak również odsetki CR (31% *v.* 2%), były istotnie wyższe w grupie leczonej bendamustyną w porównaniu z grupą leczoną Chl. Różnice ORR dotyczyły zarówno chorych w stadium B (71% *v.* 34%), jak i chorych w stadium C według Bineta (61% *v.* 22%). Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy u chorych leczonych bendamustyną (21,2 miesiący *v.* 8,8 miesiący). Odsetek odpowiedzi u osób starszych (> 65 rż.) był podobny jak u chorych młodszych. Mimo że bendamustyna częściej powodowała toksyczność hematologiczną stopnia 3.–4., to odsetek poważnych infekcji był niski w obu badanych grupach (8% *v.* 3%). Należy podkreślić, że w przypadku bendamustyny infekcje występowały zwykle w trakcie przejściowej neutropenii pojawiającej się po chemioterapii i nie zależały od długotrwałej deplecji limfocytów T, którą obserwuje się po stosowaniu PNA [30, 36]. Dane dotyczące skuteczności bendamustyny u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby i w starszym wieku są szczególnie istotne, w świetle wyników badania Eichhorst i wsp. [37], w którym nie wykazano większej skuteczności Flu w porównaniu z Chl w leczeniu pierwszej linii chorych z CLL w starszym wieku.

Istotnej poprawy efektów leczenia za pomocą bendamustyny można oczekiwać po jej zastosowaniu w połączeniu z rytuksymabem (BR). W badaniach II fazy wykazano podobną skuteczność sche-

matu BR jako leczenia pierwszej linii w porównaniu z FCR, przy równoczesnej mniejszej toksyczności, zwłaszcza hematologicznej [38, 39]. Danych dotyczących bezpośredniego porównania obu schematów w leczeniu pierwszej linii CLL dostarczą wyniki, prowadzonego przez grupę niemiecką, badania III fazy (NCT00769522). W protokole tego badania bendamustynę podaje się w dawce 90 mg/m² w dniach 1. i 2. z rytuksymabem (375 mg/m² w dniu 0. pierwszego cyklu i w dniu 1. w cyklach 2.–6.). W podobnym badaniu (NCT01056510) porównywany jest schemat BR z Chl stosowanym łącznie z rytuksymabem u 600 nieleczonych wcześniej chorych. W trakcie badań są również inne kombinacje bendamustyny, w tym z alemtuzumabem, ofatumumabem czy połączenie Flu ze schematem BR [40].

Analogi purynowe

Do cytostatyków wykazujących największą skuteczność w leczeniu CLL należą PNA, w tym przede wszystkim Flu, kladrybina (2-CdA) i pento-statyna. Leki te — poprzez hamowanie aktywności polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej — powodują apoptozę komórek docelowych [41, 42]. W badaniu klinicznym, przeprowadzonym u ponad 500 wcześniej nieleczonych chorych z CLL, wykazano, że próby łącznego podawania Flu z Chl przyczyniły się jedynie do zwiększenia toksyczności Flu, bez wpływu na jej skuteczność. W porównaniu chorych otrzymujących jedynie Chl (n = 181) lub Flu (n = 170) w grupie leczonej Flu wykazano natomiast wyższy ORR (37% v. 63%), wydłużenie czasu trwania remisji (14 miesięcy v. 25 miesięcy) i PFS (14 miesięcy v. 20 miesięcy), bez istotnych różnic w zakresie OS [43]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia Chl i terapii 2-CdA [44]. Aktualizacja badania Rai i wsp. [45], przedstawiona w trakcie konferencji ASH (*American Society for Hematology*) w 2009 roku, wykazała istotnie dłuższy OS u chorych leczonych Flu w porównaniu z Chl. Najważniejsze działania niepożądane PNA to niedokrwistość autoimmunohemolityczna oraz zwiększona zapadalność na infekcje oportunistyczne (*Pneumocystis carinii*, wirus cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], *Herpes zoster*, *Varicella zoster*) związana z mielo- i immunosupresją [46]. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest wyższe u chorych w starszym wieku.

Jak już wspomniano, w randomizowanym badaniu III fazy, przeprowadzonym przez Eichhorst i wsp. [37], nie wykazano korzyści terapeutycznej leczenia Flu w porównaniu z Chl u chorych powyżej 65. roku życia. Leczeniem objęto 193 pacjentów o średniej wieku wynoszącej 70 lat. Wśród osób

otrzymujących Flu uzyskano większy ORR, ale nie wiązało się to z wydłużeniem OS (46 miesięcy dla Flu i 64 dla Chl) ani PFS. Wyniki te wskazują, że monoterapia Flu nie jest optymalną opcją terapeutyczną dla chorych z CLL w podeszłym wieku [37].

W innym badaniu obejmującym 938 nieleczonych chorych z CLL (Binet B i C) porównywano Flu z chemioterapią zawierającą antracykliny (CAP, CHOP). Odsetek ORR wynosił odpowiednio 71,1%, 58,2% i 71,5%, w tym CR, odpowiednio: 40,1%, 15,2% i 29,6%. Różnice te były istotne statystycznie, przy czym nie odnotowano istotnych zmian w zakresie OS [47]. W badaniach tych potwierdzono wysoką skuteczność PNA w leczeniu CLL, przy stosunkowo niewielkiej toksyczności hematologicznej i immunologicznej. Mimo różnic w odsetku uzyskiwanych remisji i czasu jej trwania, w żadnym badaniu nie wykazano istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Należy jednak wziąć pod uwagę wieloletni przebieg choroby zasadniczej, w trakcie którego dokonywano późniejszych zmian leczenia o charakterze krzyżowym [43, 44, 47].

Celem późniejszych badań była poprawa wyników leczenia PNA poprzez ich łączenie z innymi cytostatykami. W tym celu wykorzystano przede wszystkim leki alkilujące, które w badaniach *in vitro* wykazywały synergizm działania cytotoksycznego wobec komórek białaczkowych. W badaniu III fazy, w którym porównywano 6 cykli Flu z 6 cyklami Flu w połączeniu z cyklofosfamidem u wcześniej nieleczonych chorych z CLL (Binet C i progresywna postać Binet A/B), wykazano istotnie wyższe odsetki ORR (84,1% v. 95,3%) i CR (8,6% v. 20,3%) oraz wydłużenie PFS (21 miesięcy v. 46,7 miesięcy) w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu [48]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia za pomocą 2-CdA, stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem [49]. Wczesna analiza wyników badania klinicznego prowadzonego przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*), w którym porównywano skuteczność i toksyczność leczenia chorych z CLL według schematów Flu/cyklofosfamid i 2-CdA/cyklofosfamid, nie wykazała istotnych różnic w zakresie skuteczności i toksyczności w obu badanych grupach [42].

Immunochemioterapia z zastosowaniem rytuksymabu

Po wykazaniu największej skuteczności chemioterapii pierwszej linii w CLL w oparciu o PNA, bez lub w połączeniu z cyklofosfamidem, naturalną kontynuacją prób poprawy jej skuteczności było

dołączenie rytuksymabu. Zastosowanie rytuksymabu u wcześniej nieleczonych chorych z CLL umożliwiło uzyskanie 51% ORR, w tym 4% CR. Odsetek chorych bez progresji choroby po 1 i 2 latach od początku leczenia wynosił odpowiednio 62% i 49% [50]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [51, 52], co wskazywało na ograniczoną skuteczność rytuksymabu w monoterapii CLL, której poprawy można było się spodziewać po jego łącznym zastosowaniu z chemioterapią [53, 54].

Wyniki badań II fazy były w tym zakresie obiecujące. Keating i wsp. [54, 55] leczyli 6 cyklami immunochemioterapii, składającej się z Flu (25 mg/m² przez 3 dni), cyklofosfamidu (250 mg/m² przez 3 dni) i rytuksymabu (375 mg/m², jednorazowo, 1. dnia każdego cyklu), 244 chorych i uzyskali 95% ORR, co było wynikiem istotnie lepszym w stosunku do historycznej grupy leczonej według schematu FC, w tym w odniesieniu do odsetka CR (70% *v.* 35%), mediany PFS (nieosiągnięta *v.* 47 miesięcy) i OS (nieosiągnięta *v.* 73 miesiące) [54, 55]. W innym badaniu chorzy otrzymywali 6 comiesięcznych kursów Flu w połączeniu z rytuksymabem (FR) i następczym leczeniem konsolidującym rytuksymabem, co porównano z leczeniem indukującym Flu i dalszą konsolidacją rytuksymabem. W obu badanych grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek ORR (90% *v.* 77%), w tym CR (47% *v.* 28%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 miesiące mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte [53]. Uzyskane za pomocą immunochemioterapii wyniki były istotnie lepsze niż osiągnięte w historycznej grupie chorych leczonej jedynie Flu, w tym w odniesieniu do odsetków ORR (84% *v.* 63%), CR (38% *v.* 20%) oraz 2-letniego PFS (67% *v.* 45%) i OS (93% *v.* 81%) [56].

Wyniki badań retrospektywnych potwierdzono w prospektywnym badaniu randomizowanym III fazy grupy niemieckiej, porównującym skuteczność i toksyczność schematu Flu/cyklofosfamid (FC) ze schematem FC stosowanym łącznie z rytuksymabem (FCR) u 817 wcześniej nieleczonych chorych. Obie grupy były zrównoważone pod względem kliniczno-laboratoryjnej charakterystyki chorych i czynników rokowniczych. Odsetek chorych w stopniu zaawansowania Binet A stanowił 5%, Binet B — 64%, a Binet C — 32%. Średnia liczba podanych cykli immunochemioterapii FCR wynosiła 5,2 w porównaniu z 4,8 cyklu FC ($p = 0,006$). W całej grupie badanych chorych 74% otrzymało 6 planowanych wcześniej cykli FCR, a 67% — schemat FC. Zmniejszenie dawki chemioterapii w stopniu przekraczającym 10% było udziałem 43% chorych leczonych FCR i 30% otrzymujących FC. Całkowity

odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie leczonej według schematu FCR (95%) niż FC (88%) ($p = 0,001$), w tym także odsetek CR (52% *v.* 27,0%; $p < 0,0001$). Po 2 latach PFS wynosił 76,6% w grupie leczonej według schematu FCR w porównaniu z 62,3% u chorych leczonych za pomocą FC ($p < 0,0001$). Ponadto zaobserwowano trend w kierunku wydłużenia OS u chorych leczonych FCR (91% *v.* 88% po 2 latach; $p = 0,18$). Podkreślenia wymaga fakt, że największą korzyść z leczenia FCR, w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych CR, OR i PFS, odnieśli pacjenci z mniej zaawansowaną chorobą, tj. Binet A ($p = 0,01$) i Binet B ($p < 0,0001$) [57]. Pełna publikacja wyników tego badania, zawierająca aktualizację danych po 3 latach od randomizacji, ukazała się w czasopiśmie „Lancet” w 2010 roku [58]. U chorych leczonych według schematu FCR obserwowano nie tylko dłuższy PFS (51,8 *v.* 32,8 miesiące), ale również istotnie większy odsetek chorych pozostających przy życiu (87% *v.* 83%), co wskazuje na możliwy wpływ schematu leczenia na wydłużenie OS. Największą korzyść z dołączenia rytuksymabu do schematu FC uzyskali chorzy z del 11q. Niestety, chorzy z del 17p, u których nie osiągnięto ani wydłużenia PFS, ani OS, pozostają grupą o najgorszym rokowaniu.

Schemat FCR cechował się większym odsetkiem powikłań hematologicznych, zwłaszcza neutropenii, ale nie miało to odzwierciedlenia w większej częstości zakażeń [58, 59]. Na podstawie przedstawionych badań schemat FCR stał się obecnie standardem leczenia pierwszej linii u chorych z CLL. Zalecenie to nie dotyczy jednak wszystkich chorych, lecz jedynie młodszych pacjentów, w dobrym stanie wydolności fizycznej, bez schorzeń towarzyszących. Powodem jest stosunkowo duża toksyczność leczenia, obserwowana zwłaszcza u starszych pacjentów, przy czym należy pamiętać, że w badaniu, którego wyniki opublikowali Keating i wsp. [60] w 2005 roku, wiek powyżej 70 lat był jednym z najważniejszych czynników złego rokowania u chorych leczonych zgodnie ze schematem FCR.

Aby zmniejszyć toksyczność schematu FCR, ale jednocześnie zachować jego skuteczność, Foon i wsp. [61] zmniejszyli dawkę Flu z 25 do 20 mg/m² i cyklofosfamidu z 250 do 150 mg/m², zwiększając jednocześnie dawkę rytuksymabu (w pierwszym cyklu 375 mg/m² 1. dnia i 500 mg/m² 14. dnia, natomiast od drugiego cyklu 500 mg/m² w 1. i 14. dniu) — tak zwany schemat FCR-*Lite*. U wszystkich chorych uzyskano odpowiedź na leczenie, w tym u 77% CR. W porównaniu ze schematem FCR obserwowano znacznie mniej powikłań w postaci neutropenii

[61]. Schemat ten można zatem rozważyć u chorych w gorszej kondycji fizycznej, niekwalifikujących się do FCR.

Immunoterapia z zastosowaniem alemtuzumabu

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi CD52 obecnemu na prawidłowych oraz nowotworowych limfocytach B i T [62]. Ekspresję CD52 stwierdzono również na komórkach NK, monocytach, makrofagach i eozynofilach. Alemtuzumab działa niezależnie od białka p53, dlatego wykazuje skuteczność u chorych z delecją 17p czy mutacją p53 [6].

Pilotażowe badanie, w którym stosowano alemtuzumab w monoterapii u 9 wcześniej nieleczonych chorych z CLL, pozwoliło na uzyskanie 3 CR i 5 częściowych remisji (PR, *partial remission*), a w badaniu II fazy u 41 chorych udokumentowano 87% ORR, w tym 19% CR i 68% PR [49, 63]. W randomizowanym badaniu III fazy, CAM307, którego wyniki opublikowali Hillmen i wsp. w 2005 roku, porównano skuteczność alemtuzumabu (30 mg 3 × w tygodniu przez 12 tygodni) i Chl (40 mg/m² doustnie co 28 dni przez 12 tygodni) jako leczenia pierwszej linii u chorych z CLL. Znacząco lepsze odsetki odpowiedzi uzyskano w grupie pacjentów leczonych alemtuzumabem (ORR 83% v. 55%, CR 24% v. 2%; p < 0,0001). Istotnie dłuższy był także PFS, jednak bez wpływu na OS. U 11 spośród 37 chorych z CR po leczeniu alemtuzumabem stwierdzono eradykację minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). W badaniu tym potwierdzono skuteczność alemtuzumabu u chorych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi; odpowiedź uzyskano u 64% chorych z delecją 17p i 87% z delecją 11q, niestety bez istotnego wpływu na wydłużenie okresu wolnego od objawów choroby. Podobnie u chorych powyżej 65. roku życia odpowiedź na alemtuzumab była lepsza niż na Chl, jednak bez wpływu na PFS. Wyniki badania CAM307 stanowiły podstawę do rejestracji alemtuzumabu we wszystkich liniach leczenia CLL, zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach Unii Europejskiej. Najpoważniejszym objawem niepożądanym alemtuzumabu była reaktywacja zakażenia CMV, związana z silnym działaniem immunosupresyjnym leku [64]. Dlatego w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu należy stosować profilaktykę przeciwinfekcyjną (kortymoksazol, acyklowir) oraz monitorować stan reaktywacji zakażenia CMV, najlepiej ilościową metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*).

W badaniach klinicznych oceniana jest także skuteczność alemtuzumabu w połączeniu z Flu, rytuksymabem oraz schematem FC (FCA) lub FCR (CFAR) [65–68]. W trakcie konferencji ASH w 2010 roku Remi i wsp. [69] przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy francuskiej grupy badawczej GOELAMS (*Groupe Ouest-Est D'études Des Leucémies Aigües Et Autres Maladies Du Sang*), porównującego schemat FCR z FCA u 178 chorych poniżej 65. roku życia. Badane grupy były zrównoważone pod względem wieku, stanu zaawansowania choroby, aberracji cytogenetycznych i stanu mutacji IgVH. W obu grupach podano 6 cykli leczenia, odpowiednio u 76,5% i 71,4% chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była przedłużająca się neutropenia (74,6% v. 79,6%), której odsetek narastał w miarę leczenia po FCA i pozostawał na tym samym poziomie po FCR. Randomizację przerwano po zrekrutowaniu 165 chorych, z powodu toksyczności obserwowanej w grupie leczonej według schematu FCA. Uzyskane odsetki odpowiedzi, w tym ORR (91% v. 85%), CR (70% v. 59%) i CR MRD(–) (40% v. 15%), nie wskazywały na przewagę skuteczności FCA wobec FCR [69].

Alemtuzumab stosowano także w okresie konsolidacji remisji (CR lub PR), uzyskanej po chemioterapii Flu, bez cyklofosfamidu lub w połączeniu z nim [70]. Możliwość uzyskania remisji molekularnej (MR, *molecular remission*) po podaniu alemtuzumabu potwierdzono w badaniu przeprowadzonym u 91 chorych, z których 44 wykazywało oporność na wcześniejszą chemioterapię z Flu. Na podkreślenie zasługuje fakt uzyskania 20% MR, co istotnie wpłynęło na wydłużenie PFS i OS u tych chorych w porównaniu z tymi, którzy uzyskali CR bądź PR, ale nie uzyskali MR [71]. W innym badaniu leczenie konsolidujące alemtuzumabem po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię pozwoliło na uzyskanie 46% ORR, w tym 38% MR [72]. Podobne wyniki, w tym wydłużenie PFS, uzyskano po zastosowaniu alemtuzumabu jako leczenia konsolidującego po chemioterapii indukującej FC [73].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że immunochemioterapia z zastosowaniem alemtuzumabu pozwala na uzyskanie wyższych odsetków i lepszej jakości odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w CLL niż wyłączna chemioterapia. Jednak, ze względu na liczne i ciężkie powikłania infekcyjne, immunochemioterapia z zastosowaniem alemtuzumabu powinna być ograniczona do chorych z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza z delecją 17p, wobec których przyjęto strategię leczenia radykalnego.

CIRS: Please insert the appropriate grade of illness/impairment:

Organ system	If illness/impairment present, please specify:	Score:
Heart		<input type="checkbox"/>
Blood pressure		<input type="checkbox"/>
Vascular		<input type="checkbox"/>
Respiratory		<input type="checkbox"/>
Ear/nose/throat		<input type="checkbox"/>
Upper gastrointestinal		<input type="checkbox"/>
Lower gastrointestinal		<input type="checkbox"/>
Liver		<input type="checkbox"/>
Renal		<input type="checkbox"/>
Genitourinary		<input type="checkbox"/>
Musculoskeletal		<input type="checkbox"/>
Endocrine/metabolic		<input type="checkbox"/>
Neurological		<input type="checkbox"/>
Psychiatric		<input type="checkbox"/>
	Total Score:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Rycina 1. Ocena chorób towarzyszących stosowana w badaniach *German CLL Study Group* (GCLLSG) — *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* (CIRS-G) (źródła: [74, 75])

Figure 1. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G) used in German CLL Study Group (GCLLSG) trials (sources: [74, 75])

Wybór schematu leczenia

Wiek jest bardzo istotnym kryterium wyboru leczenia, choć jego granicy jednoznacznie nie określono, a wielu autorów uważa, że stan biologiczny pacjenta jest ważniejszy niż jego wiek. Teoretycznie, sam wiek nie stanowi przeciwwskazania do stosowania Flu czy immunochemioterapii, należy jednak podkreślić, że nie wykazano przewagi monoterapii Flu nad Chl u chorych powyżej 65. roku życia. Chorzy w starszym wieku są w większym stopniu zagrożeni powikłaniami infekcyjnymi. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta jest zatem niezbędna przed rozpoczęciem terapii [17].

Badacze z grupy niemieckiej GCLLSG (*German CLL Study Group*) zaproponowali podział chorych z CLL wymagających rozpoczęcia leczenia na dwie grupy — w dobrym stanie wydolności fizycznej (*go go*) oraz obciążonych dodatkowymi schorzeniami (*slow go*). Aby zakwalifikować pacjenta do odpowiedniej grupy należy ocenić jego stan ogólny za pomocą skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz ocenić choroby współistniejące

z użyciem skali CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric*) (ryc. 1). Kryteria kwalifikacji do grupy *go go* to: prawidłowa funkcja nerek (klirens kreatyniny > 70 ml/min), niski wskaźnik CIRS-G (≤ 6), stan ogólny według skali ECOG między 0 a 2. Tym chorym należy zaproponować leczenie dające dużą szansę na uzyskanie CR, zapewniające dłuższe PFS i OS. Chorzy kwalifikujący się do grupy *slow go* powinni zostać poddani mniej toksycznej terapii [3].

Strategia leczenia powinna być opracowana w momencie rozpoznania choroby i należy w niej uwzględnić nie tylko wiek pacjenta i jego stan ogólny, ale także stopień zaawansowania klinicznego choroby na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet, obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych i cytogenetycznych, a w przypadku dostępności metod molekularnych — także stan hipermutacji somatycznej IgVH. Wybór leczenia pierwszej linii dla chorych z CLL wymaga indywidualnego podejścia także ze względu na pojawienie się nowych metod leczenia [3, 76–78]. Ponadto podstawą decyzji o wyborze terapii muszą być cele, które chce się osiągnąć. Należy jednak pamiętać, że

w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez NCI-WG i przedstawionych w tabeli 1, może on pozostać w jedynej pod obserwacją (strategia „czekaj i obserwuj”).

Grupa *go go*

W przypadku gdy stan ogólny chorego pozwala na poddanie go immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS, bez względu na wiek pacjenta. Jako leczenie pierwszej linii zaleca się wówczas immunochemioterapię według schematu FCR. Przed rozpoczęciem leczenia należy pamiętać o ocenie czynności nerek (klirens kreatyniny).

W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55 rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR i wydłużenie PFS/OS, ale także uzyskanie MR i wyleczenia. By to osiągnąć, wskazane jest zastosowanie w pierwszej linii immunochemioterapii FCR i ewentualnej konsolidacji uzyskanej remisji alemtuzumabem, bez lub w połączeniu z procedurą allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), po zastosowaniu mieloablacji o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*). Takie postępowanie należy również rozważyć u chorych z obciążającymi czynnikami rokowniczymi (ZAP-70, delecja 11q i/lub 17p, niezmutowany IgVH), zwłaszcza po wykazaniu oporności na pierwsze cykle chemioterapii zawierającej PNA.

Chorzy z CLL przebiegającą z delecją 17p czy mutacją *p53* są grupą o najgorszym rokowaniu. Należy u nich rozważyć zastosowanie alemtuzumabu jako pierwszej linii leczenia, skojarzonego w przypadku masywnej limadenopatii z dużymi dawkami metylprednizolonu. Opcją leczenia dla chorych z dużymi zmianami węzłowymi pozostaje również schemat FCR [6]. Trzeba pamiętać, że nawet jeśli uda się uzyskać odpowiedź na leczenie, jest ona krótkotrwała, dlatego u tych chorych należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT już w pierwszej remisji. W miarę możliwości chorych z delecją 17 należy kwalifikować do badań klinicznych [3, 17].

Grupa *slow go*

Biorąc pod uwagę fakt, że CLL jest chorobą osób w podeszłym wieku, większość chorych nie będzie się kwalifikować do immunochemioterapii w pełnych dawkach — średnia wieku przy rozpoznaniu wynosi 72 lata, a 2/3 chorych ma więcej niż 65 lat [79]. Wielu chorych w starszym wieku jest

w dobrej kondycji fizycznej, ale z wiekiem zwiększa się częstość występowania chorób towarzyszących (> 4 u chorych na nowotwory > 75. rż.) [80]. Celem leczenia tych pacjentów powinno być złagodzenie objawów choroby przy niewielkim ryzyku działań niepożądanych, nawet jeśli terapia stworzy mniejszą szansę na uzyskanie remisji czy przedłużenie życia. W takich sytuacjach zaleca się zmniejszenie dawek immunochemioterapii (schemat FCR-*Lite*) lub zastosowanie jedynie chemioterapii według schematu FC, Chl lub PNA w monoterapii.

Nową opcją leczniczą, dostępną już w praktyce klinicznej, jest stosowanie bendamustyny, zarejestrowanej w krajach Unii Europejskiej z przeznaczeniem do stosowania w monoterapii w leczeniu pierwszej linii chorych z CLL, którzy nie kwalifikują się do terapii według schematów zawierających PNA. Lek uwzględniono również w wytycznych ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dla tej grupy chorych i ma on szansę stać się jednym z leków stosowanych standardowo przy przeciwwskazaniach do PNA [81, 82]. W badaniu rejestracyjnym wykazano, że zarówno odsetki odpowiedzi, jak i PFS są istotnie dłuższe niż w przypadku stosowania Chl. Mimo częstszej neutropenii ryzyko wystąpienia zakażeń 3.–4. stopnia nie jest większe niż u chorych leczonych Chl. Leczenie bendamustyną nie wymaga stosowania profilaktyki przeciwniekcyjnej. Podawanie bendamustyny w pierwszej linii leczenia można rozważyć także u młodszych pacjentów obciążonych chorobami towarzyszącymi, z zaburzeniami funkcji nerek lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Należy podkreślić, że u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii leczenie należy ograniczyć do terapii objawowej.

Szczególne sytuacje kliniczne

W leczeniu chorych z CLL należy pamiętać o możliwych powikłaniach choroby zasadniczej wymagających odrębnego postępowania. W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, zwykle niedokrwistości i rzadziej małopłytkowości, postępowaniem z wyboru będzie kortykosteroidoterapia. W przypadku stwierdzenia oporności należy rozważyć rozpoczęcie immunoterapii lub immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu.

W trakcie konferencji ASH w 2010 roku Michallet i wsp. [83] przedstawili wyniki leczenia cytopenii autoimmunologicznych w przebiegu CLL za pomocą schematu zawierającego rytuksymab, cyklofosfamid i deksametazon (RCD). U 48 chorych zastosowano schemat RCD do czasu uzyskania

remisji (mediana 4 cykle, zakres 3–6), w tym u 26 (54%) chorych z anemią autoimmunologiczną (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*), 9 (18,8%) z małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenia*), 8 (16,7%) z zespołem Evansa i u 5 (10,5%) z wybiórczą aplazją czerwonych (PRCA, *pure red cell aplasia*). W wyniku leczenia uzyskano 89,5% ORR (83% CR), w tym 81% w przebiegu AIHA, 89% w ITP, 75% w zespole Evansa i 100% w PRCA. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 24 miesiące i była istotnie krótsza u chorych z zespołem Evansa ($p = 0,005$), cytopeniami rozpoznanymi po co najmniej 36 miesiącach od diagnozy CLL ($p = 0,035$) oraz u chorych, u których wystąpienie cytopenii autoimmunologicznej towarzyszyło progresji CLL. U 19 spośród 48 chorych (39,5%) stwierdzono nawrót cytopenii, w tym: 23% z AIHA, 44,4% z ITP, 100% z zespołem Evansa i 20% z PRCA. Spośród tych chorych 8 ponownie otrzymało RCD i u 7 z nich (87,5%) uzyskano kolejną odpowiedź. Tolerancja leczenia za pomocą schematu RCD była bardzo dobra, w tym także u pacjentów w podeszłym wieku. W trakcie leczenia nie obserwowano gorączek neutropenicznych ani konieczności zmniejszenia dawek leków lub wydłużenia okresów między kolejnymi cyklami [83].

Należy pamiętać o tym, że w przypadku utrzymywania się aktywnego procesu hemolitycznego i/lub małopłytkowości autoimmunologicznej, a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hipersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. Do jej przygotowania niezbędne mogą się okazać immunoglobuliny do stosowania dożylnego, których podanie może być również konieczne w przypadkach bezwzględnej hipogammaglobulinemii (< 300 mg/dl) i zwiększonej skłonności do zakażeń [40, 42].

Inne metody leczenia

Inne metody leczenia chorych z CLL są dopiero w okresie wczesnych badań klinicznych. Koncentrują się one na udoskonaleniu metod immunoterapii w oparciu o ludzkie przeciwciała anty-CD20 lub przeciwciała skierowane przeciwko innym antygenom obecnym na komórkach białaczkowych (HLA-DR, CD40, CD37; receptory TRAIL, DR4 i DR5, CD37), a także na ich modyfikacji poprzez sprzężenie z toksynami (*denileukin diftitox*).

Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, których przykładem jest flavopiridol — inhibitor kinazy cyklino-zależnej. Z kolei rozwój strategii te-

rapeutycznych w oparciu o szczepionki przeciwbiałaczkowe został w znacznej mierze zahamowany z powodu powszechnego wykorzystania w leczeniu CLL leków o silnym działaniu immunosupresyjnym, w tym PNA, rytuksymabu i alemtuzumabu [84].

Podsumowanie

Ostatnie lata przyniosły wiele zmian dotyczących postępowania terapeutycznego u chorych z CLL. Optymalny sposób postępowania u pacjentów w starszym wieku obciążonych chorobami towarzyszącymi, którzy stanowią większość chorych z CLL, nie został określony. Korzystną opcją dla dużej części tych chorych stanowi bendamustyna, która pozwala uzyskać lepsze wyniki niż Chl, przy równoczesnej dobrej tolerancji. Leczeniem z wyboru u chorych ze znacznym upośledzeniem wydolności fizycznej, z licznymi chorobami towarzyszącymi, pozostaje Chl.

Immunochemioterapia z wykorzystaniem PNA, cyklofosfamidu i rytuksymabu stała się standardem leczenia pierwszej linii młodszych pacjentów w dobrym stanie wydolności narządowej. Nie ustalono optymalnego leczenia pierwszej linii dla chorych z delecją 17p lub mutacją *p53*, którzy są grupą o najgorszym rokowaniu. Do metod dostępnych w praktyce klinicznej dla tej grupy chorych należą przede wszystkim alemtuzumab i duże dawki kortykosteroidów, a w konsolidacji RIC allo-HSCT. Chorych tych w miarę możliwości należy kwalifikować do badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
2. García-Escobar I., Sepúlveda J., Castellano D., Cortés-Funes H. Therapeutic management of chronic lymphocytic leukemia. State of the art and future perspectives. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010; Dec 9 [artykuł dostępny *on-line*].
3. Pinilla-Ibarz J., McQuary A. Chronic lymphocytic leukemia: putting new treatment options into perspective. *Cancer Control.* 2010; 17: 4–15.
4. Dighiero G., Maloum K., Desablens B. i wsp. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1506–1514.
5. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. i wsp. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997.
6. Furman R.R. Prognostic markers and stratification of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010: 77–81.

7. Seung A.H. Standard of care and novel treatments for chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2010; 67: 1813–1823.
8. Shanafelt T.D. Predicting clinical outcome in CLL: how and why. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009; 421–429.
9. Zenz T., Fröhling S., Mertens D., Döhner H., Stilgenbauer S. Moving from prognostic to predictive factors in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23: 71–84.
10. Kaufman M., Rubin J., Rai K. Diagnosing and treating chronic lymphocytic leukemia in 2009. *Oncology* 2009; 23: 1030–1037.
11. Gribben J.G., O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 544–550.
12. Kokhaei P., Palma M., Mellstedt H., Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 113–123.
13. Montillo M., Hamblin T., Hallek M., Montserrat E., Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005; 90: 391–399.
14. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A., Dyer M.J., Catovsky D., Mellstedt H. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 151–153.
15. Badoux C.X., Keating M.J., Wierda W.G. What is the best front-line therapy for patients with CLL and 17p deletion? *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2011; 6: 36–46.
16. Stilgenbauer S., Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010; 481–488.
17. Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23: 85–96.
18. Hallek M., Pflug N. State of treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Rev.* 2011; 25: 1–9.
19. Foon K.A., Hallek M.J. Changing paradigms in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 500–511.
20. Leoni L.M., Bailey B., Reifert J. i wsp. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 309–317.
21. Dennie T.W., Kolesar J.M. Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2290–2311.
22. Elefante A., Czuczman M.S. Bendamustine for treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2010; 67: 713–723.
23. Knauf W.U. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 165–174.
24. Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J., Hoffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2001; 127: 48–54.
25. Aivado M., Schulte K., Henze L., Burger J., Finke J., Haas R. Bendamustine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results and future perspectives. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (4 suppl. 13): 19–22.
26. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's-lymphomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2002; 128: 603–609.
27. Bergmann M.A., Goebeler M.E., Herold M. i wsp. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica* 2005; 90: 1357–1364.
28. Lissitchkov T., Arnaudov G., Peytchev D., Merkle K. Phase-I/II study to evaluate dose limiting toxicity, maximum tolerated dose, and tolerability of bendamustine HCl in pre-treated patients with B-chronic lymphocytic leukaemia (Binet stages B and C) requiring therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2006; 132: 99–104.
29. Niederle N., Balleisen L., Heit W. Bendamustine vs fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia — first interim results of a randomized study. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 4): abstrakt 379.
30. Knauf W.U., Lissitchkov T., Aldaoud A. i wsp. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4378–4384.
31. Köppler H., Heymanns J., Pandorf A., Weide R. Bendamustine plus mitoxantrone — a new effective treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase I/II study. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 911–913.
32. Fischer K., Cramer P., Stilgenbauer S. i wsp. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstrakt 205.
33. Weide R., Pandorf A., Heymanns J., Köppler H. Bendamustine/mitoxantrone/rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2445–2449.
34. Fischer K., Stilgenbauer S., Schweighofer C. i wsp. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2008; 112: abstrakt 330.
35. Rummel M.J., Gregory S.A. Bendamustine's emerging role in the management of lymphoid malignancies. *Semin. Hematol.* 2011; 48 (2 suppl. 1): 24–36.
36. Knauf W.U., Lissitchkov T., Aldaoud A. i wsp. Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2449.
37. Eichhorst B.F., Bush R., Stilgenbauer S. i wsp. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–3391.
38. Fisher K., Cramer P., Stilgenbauer S. i wsp. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: abstrakt 205.
39. Ujjani C., Cheson B.D. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10: 1353–1365.
40. Montserrat E., Moreno C., Esteve J. i wsp. How I treat refractory CLL. *Blood* 2006; 107: 1276–1283.
41. Grever M.R., Kopecky K.J., Coltman C.A. i wsp. Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1988; 30: 457–459.
42. Robak T., Jamrozik K., Góra-Tybor J. i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclo-

- phosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1863–1869.
43. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–1757.
 44. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723–2729.
 45. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Long-term outcomes in patients with CLL better with fludarabine vs chlorambucil. *Blood* 2009; 114: abstrakt 536.
 46. Shanafelt T.D., Call T.G. Current approach to diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 388–398.
 47. Leporrier M., Chevret S., Cazin B. i wsp. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98: 2319–2325.
 48. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. i wsp. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
 49. Robak T., Błoński J.Z., Góra-Tybor J. i wsp. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006; 108: 473–479.
 50. Hainsworth J.D., Litchy S., Barton J.H. i wsp. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1746–1751.
 51. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. i wsp. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2165–2170.
 52. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S. i wsp. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153–2164.
 53. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. i wsp. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6–14.
 54. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. i wsp. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) improves complete response (CR), remission duration and survival as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J. Clin. Oncol.* 2004; 23: abstrakt 571.
 55. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
 56. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49–53.
 57. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. i wsp. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2008; 112: abstrakt 325.
 58. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A.M. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
 59. Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A. i wsp. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood* 2009; 114: abstrakt 535.
 60. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
 61. Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. i wsp. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 498–503.
 62. Bazargan A., Tam C.S. New angles of attack in the fight against chronic lymphocytic leukemia: the advent of novel non-chemotherapeutic agents. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 1596–1611.
 63. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. i wsp. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768–773.
 64. Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. i wsp. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5616–5623.
 65. Mauro F.R., Cortelezzi A., Molica S. i wsp. Efficacy and safety of a first line combined therapeutic approach for young CLL patients stratified according to the biological prognostic features: first analysis of the GIMEMA multicenter LLC0405 study. *Blood* 2008; 114: abstrakt 208.
 66. Schweighofer C.D., Wendtner C.M. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of alemtuzumab. *Oncol. Targets Ther.* 2010; 3: 53–67.
 67. Zent C.S., Call T.G., Shanafelt T.D. i wsp. Early treatment of high risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer* 2008; 113: 2110–2118.
 68. Parikh S.A., Keating M., O'Brien S. i wsp. Frontline combined chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab and rituximab (CFAR) in high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 208.
 69. Remi L., Lepretre S., Christine A. i wsp. CLL2007FMP, a phase III randomized multicentric trial of the French Cooperative Group on CLL and WM (FCGCLL/MW) and the "Groupe Ouest-Est D'etudes Des Leucémies Aigües Et Autres Maladies Du Sang" (GOELAMS): Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) yields a significantly better response than fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and MabCampath (Cam) (FCCam) in previously

- untreated B-chronic lymphocytic leukemia patients as evaluated by a sensitive 6 color flow cytometry MRD. *Blood* 2010; 116: abstrakt 698.
70. Moreton P., Kennedy B., Lucas G. i wsp. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2971–2979.
 71. Lundin J., Kimby E., Bjorkholm M. i wsp. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768–773.
 72. Wendtner C.M., Ritgen M., Schweighofer C.D. i wsp. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission—experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004; 18: 1093–1101.
 73. Schweighofer C.D., Ritgen M., Eichhorst B.F. i wsp. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 95–98.
 74. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968; 16: 622–626.
 75. Parmelee P.A., Thurax P.D., Katz I.R., Lawton M.P. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1995; 43: 130–137.
 76. Furman R.R. New agents in early clinical trials for CLL therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8: 475–476.
 77. Guarini A., Gaidano G., Mauro F.R. i wsp. Chronic lymphocytic leukemia patients with highly stable and indolent disease show distinctive phenotypic and genotypic features. *Blood* 2003; 102: 1035–1041.
 78. Hillmen P. Chronic lymphocytic leukaemia — moving towards cure? *Lancet* 2010; 376: 1122–1124.
 79. Ries L.A., Melbert D., Krapcho M. i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
 80. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997; 80: 1273–1283.
 81. Eichhorst B.F., Hallek M., Dreyling M. i wsp. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 162–164.
 82. Zelenetz A.D., Abramson J.S., Advani R.H. i wsp. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas 2010. V.I.2010 www.nccn.org
 83. Michallet A.S., Rossignol J., Oberic L. i wsp. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone (RCD) combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116: abstrakt 2451.
 84. Kokhaei P., Palma M., Mellstedt H., Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 2005; 16 (supl. 2): 113–123.