

2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa

Iwona Hus, Dariusz Wołowicz

2.5.1. Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — poza limfatycznymi. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku CLL należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się obwodowych limfocytów B.

2.5.2. Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2/100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety; CLL jest chorobą osób starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 67–72 lata. Osoby w wieku powyżej 65. roku życia stanowią ponad 70% chorych na CLL, a 10–15% pacjentów ma mniej niż 50 lat. Opisano rodzinne występowanie CLL — ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszej linii jest 2,5–8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby.

2.5.3. Patogeneza

Patogeneza CLL jest bardzo złożona i nadal nie została w pełni wyjaśniona. Komórki białaczkowe odpowiadają subpopulacji immunoniekompetyentnych limfocytów B i cechują się charakterystycznym wzorem ekspresji antygenów powierzchniowych ze współwystępowaniem markerów linii B (CD19, CD20 i CD23) i antygeny CD5. Wykazano, że 99% komórek białaczkowych krwi obwodowej zatrzymanych jest w fazie G0/G1 cyklu komórkowego i wykazuje wydłużenie czasu przeżycia. Wynika to z zahamowania apoptozy związanego ze zwiększoną ekspresją białek antyapoptotycznych, przede wszystkim z rodzin BCL2 i IAP, i zmniejszoną ekspresją proapoptotycznych białek z rodzin BAX i BAK.

Wcześniej CLL uważano za chorobę związaną przede wszystkim z akumulacją komórek białaczkowych, obecnie wiadomo jednak, że limfocyty białaczkowe proliferują głównie w węzłach chłonnych, w mniejszym stopniu w szpiku. Wzrost i proliferacja są w bardzo dużym stopniu zależne od mikrośrodowiska w układzie chłonnym, które dostarcza sygnałów sprzyjających klonalnej ekspansji i rozwojowi oporności na leczenie. Są one przekazywane przez receptor limfocyty B (BCR, *B-cell receptor*) — prowadzą do aktywacji dróg sygnałowych, zwłaszcza kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/kinazy serynowo-treoninowej (PI3K/AKT, *phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase*), aktywatora kinazy ERK/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MEK/ERK, *ERK activator kinase/extracellular signal-regulated kinase*) i jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*), ważnych dla przeżycia i/lub proliferacji komórek białaczkowych.

Uważa się, że jednym z kluczowych zjawisk w rozwoju CLL jest przewlekła aktywacja BCR. Nie wyjaśniono, czy ma ona charakter autonomiczny, związany z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest wywołana przez antygeny endogenne lub egzogenne. Poznanie roli, jaką zaburzenia apoptozy oraz sygnały przekazywane z mikrośrodowiska przez BCR odgrywają w patogenezie CLL, przyczyniło się do opracowania nowych strategii terapii celowanych w postaci antagonistów BCL2 i inhibitorów kinazy tyrozynowej blokujących przewodnictwo przez BCR.

2.5.4. Diagnostyka

2.5.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Początek choroby jest zwykle bezobjawowy, stwierdza się jedynie nieprawidłowości w morfologii krwi w postaci leukocytozy z limfocytozą. W bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych obserwuje się: limfadenopatię, hepatomegalię i splenomegalię, nawracające zakażenia związane z upośledzeniem odporności typu komórkowego i humoralnego, osłabienie, bladeść powłok, skazę krwotoczną. Niekiedy występują objawy ogólne: utrata masy ciała, nocne poty, gorączka i osłabienie.

2.5.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W morfologii krwi u chorych na CLL stwierdza się leukocytozę z limfocytozą. U części pacjentów występują również niedokrwistość i/lub małopłytkowość, które mogą wynikać z nacieczenia szpiku komórkami nowotworowymi lub ze zjawisk autoimmunizacyjnych. Limfocyty białaczkowe przypominają morfologią prawidłowe, dojrzałe limfocyty B. Są to

małe komórki o wąskim rąbku cytoplazmy, zbitym jądrze z brakiem wyraźnego jąderka i zagęszczoną chromatyną. Oprócz nich można również znaleźć większe atypowe limfocyty lub prolimfocyty, ich odsetek nie może jednak przekraczać 55%, ponieważ wówczas rozpoznaje się przewlekłą białaczkę prolimfocytową.

W rozmazie krwi typowe dla CLL są fragmenty rozpadłych komórek, tak zwane cienie Gumprechta. U chorych z niedokrwistością hemolityczną stwierdza się zwiększoną liczbę retikulocytów, wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) — odczynu Coombsa — zwykle jest dodatni. U chorych na CLL często występuje hipogammaglobulinemia, która może dotyczyć wszystkich klas immunoglobulin (Ig). Niekiedy zwiększają się: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i stężenie β_2 -mikroglobuliny, co jest rokowniczo niekorzystne. W badaniach obrazowych można stwierdzić miejscową lub uogólnioną limfadenopatię i/lub hepatosplenomegalię.

2.5.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W badaniu cytologicznym szpiku obserwuje się zwiększony odsetek limfocytów, przekraczający zwykle 30%. W zaawansowanych stadiach klinicznych prawidłowy układ krwiotwórczy jest wyparty przez klon białaczkowy. W trepanobiopsji naciekanie szpiku przez komórki nowotworowe może mieć charakter guzkowy, śródmiąższowy lub rozlany, co ma znaczenie rokownicze. W ocenie patomorfologicznej węzła chłonnoego stwierdza się rozlane nacieki z małych limfocytów B, obraz zaś odpowiada chłoniakowi z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*).

W ostatnich latach ustalono czynniki rokownicze, które stały się podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych. Należą do nich: markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38), oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej *IgHV* (*immunoglobulin heavy chain variable*) i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych. Zaburzenia cytogenetyczne występują u ponad 80% chorych przy rozpoznaniu CLL [1]. Najczęstsza z nich jest delecja 13q14, występująca u około 55% pacjentów, głównie ze zmutowaną konfiguracją *IgHV*. Rzadziej obserwuje się delecję 11q (ok. 18%), której obecność koreluje z masywną limfadenopatią, młodszym wiekiem i krótszym czasem przeżycia. Trisomia chromosomu 12., o pośrednim znaczeniu rokowniczym, występuje u około 16% chorych. Najrzadziej, u około 7% pacjentów (zwykle z postacią niezmutowaną *IgVH*), przy rozpoznaniu choroby występuje delecja 17p (del17p), w której przebiegu dochodzi do mono- lub biallelicznej utraty *TP53* i oporności na chemioterapię (leki alkilujące i analogi nukleozydów puryn). Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją CLL.

2.5.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawowym kryterium diagnostycznym CLL jest stwierdzenie we krwi obwodowej monoklonalnych limfocytów B w liczbie co najmniej 5 G/l [2]. Klonalność limfocytów białaczkowych powinna być potwierdzona za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich kappa i lambda metodą cytometrii przepływowej. Komórki białaczkowe cechują się koekspresją antygenów CD5, CD19 i CD23 oraz brakiem lub małą ekspresją CD22, CD79b i FMC7. Ekspresja powierzchniowych Ig oraz antygenów CD20 i CD79b na komórkach CLL jest

mniejsza niż na prawidłowych limfocytach B. W przypadku stwierdzenia we krwi obwodowej klonalnych limfocytów o fenotypie CLL w liczbie poniżej 5 G/l przy równoczesnej limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii należy rozpoznać SLL [2]. Rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym węzła chłonного lub innej zajętej tkanki. W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim brać pod uwagę: białaczkę prolimfocytową B-komórkową (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*), chłoniaka z komórek strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), a także białaczkę włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*) i chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). W przypadkach wątpliwych pomocne są badania histopatologiczne i cytogenetyczne, na przykład w kierunku translokacji t(11;14), typowej dla MCL.

Badanie szpiku (biopsja aspiracyjna, trepanobiopsja) nie jest wymagane do rozpoznania CLL. Trepanobiopsja jest zalecana w celu zróżnicowania cytopenii autoimmunizacyjnej i związanej z wyparciem prawidłowego utkania szpiku przez komórki białaczkowe. Wykonanie trepanobiopsji w celu stwierdzenia całkowitej remisji (CR, *complete remission*) zaleca się jedynie w badaniach klinicznych, natomiast nie zawsze jest konieczne w praktyce. Biopsja węzła chłonного wskazana jest tylko w sytuacji podejrzenia transformacji CLL w bardziej agresywną postać chłoniaka (zespół Richtera [RS, *Richter's syndrome*]).

Wstępna ocena kliniczna i laboratoryjna przy rozpoznaniu CLL powinna obejmować [3]:

- wywiad, badanie przedmiotowe, ocenę stanu wydolności fizycznej;
- morfologię krwi ze wzorem odsetkowym i oceną retikulocytów;
- immunofenotyp limfocytów krwi obwodowej;
- bezpośredni test antyglobulinowy (BTA);
- rutynowe badania biochemiczne z oceną aktywności LDH, bilirubiny i stężenia Ig (IgG, IgA, IgM).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania cytogenetyczne w kierunku delecji 17p (metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [FISH, *fluorescent in situ hybridization*]), a w razie jej nieobecności — mutacji genu *TP53* (metodami biologii molekularnej). Badania w kierunku delecji 17p/mutacji *TP53* są również zalecane przed każdą kolejną linią leczenia (1A) [4]. Przed zastosowaniem immunochemioterapii zaleca się dodatkowo badania wirusologiczne w kierunku: wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*): HBsAg, przeciwciała anty-HBc, oraz typu C (HCV, *hepatitis C virus*), przeciwciała anty-HCV, cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*) i ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [3].

W praktyce klinicznej zazwyczaj nie ma potrzeby wykonywania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) w celu ustalenia stadium klinicznego ani odpowiedzi na leczenie [5]. Jest ona zwykle niezbędna w badaniach klinicznych. W praktyce klinicznej w większości przypadków wystarczy wykonać radiogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) nie ma zastosowania u chorych na CLL, z wyjątkiem przypadków transformacji Richtera lub jej podejrzenia.

2.5.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Podstawą oceny stanu zaawansowania CLL jest wprowadzona w 1975 roku klasyfikacja Raia [6] oraz przedstawiona w 1981 roku klasyfikacja Bineta [7]. Obie opracowano na podstawie wyników morfologii krwi i badania fizykalnego. Ostatnio coraz częściej stosuje się uproszczoną trzypostopniową klasyfikację Raia (tab. 2.5.1).

Opisano wiele parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które korelują z niekorzystnym rokowaniem chorych na CLL. Najważniejszym z nich pozostaje stadium zaawansowania klinicznego według Raia lub Bineta. Obie klasyfikacje nie dostarczają jednak informacji odnośnie do ryzyka progresji u chorych we wczesnych stadiach klinicznych, którzy stanowią obecnie większość przypadków nowo rozpoznanej CLL, ani nie mają znaczenia predykcyjnego co do wrażliwości na chemioterapię. Istotne znaczenie rokownicze w CLL mają ponadto parametry kliniczne (wiek, płeć, choroby współistniejące) oraz laboratoryjne (β_2 -mikroglobulina, LDH, kinaza tymidynowa, rozpuszczalny receptor CD23, czas podwojenia limfocytów, typ naciekania szpiku przez białaczkowe limfocyty).

Obecnie za jeden z czynników o największym znaczeniu rokowniczym w CLL uważa się stan mutacyjny genów *IgVH*. Nieobecność mutacji jest związana z krótkim przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz całkowitym przeżyciem

Tabela 2.5.1. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Raia i Bineta (źródła [6, 7])

Parametr	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l	0
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Bineta	
Zajęcie ≤ 2 obszarów narządów chłonnych**	A
Zajęcie > 2 obszarów narządów chłonnych**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	C
Uproszczona klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl i/lub małopłytkowość (< 100 G/l)*	Wysokie ryzyko

*Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową; **jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

(OS, *overall survival*) [8]. Izolacja DNA oraz określenie sekwencji *IgVH* to trudna, pracochłonna i kosztowna technika, z tego powodu jest trudno dostępna w codziennej praktyce klinicznej w polskich warunkach. Niezależne znaczenie prognostyczne w CLL mają również: ekspresja białka ZAP-70 w komórkach białaczkowych oraz antygenu CD38 na ich powierzchni. Oba parametry są oceniane metodą cytometrii przepływowej, ich zastosowanie w praktyce klinicznej nie jest jednak zalecane z powodu braku standaryzacji metod wykonywania.

Spośród wszystkich czynników prognostycznych największe znaczenie praktyczne, wpływające na wybór opcji terapeutycznej u chorych na CLL, mają zaburzenia cytogenetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym: delecja 11q, a przede wszystkim delecja 17p. Wprowadzenie rytuksymabu do leczenia CLL istotnie przyczyniło się do poprawy rokowania u chorych z del11q. W wynikach badania CLL8 wykazano, że dołączenie rytuksymabu do schematu fludarabina + cyklofosfamid (FCR) sprawia, że rokowanie u osób z del11q staje się takie samo jak u chorych bez tej anomalii cytogenetycznej [9]. Grupę o najgorszym rokowaniu nadal stanowią pacjenci z delecją 17p/mutacją *TP53*, choć wprowadzenie do leczenia inhibitorów BCR przyczyniło się do istotnego wydłużenia ich przeżycia.

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano niekorzystne znaczenie rokownicze złożonego kariotypu (≥ 3 niezależne aberracje cytogenetyczne) [10, 11]. Nowoczesne metody biologii molekularnej, między innymi sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), umożliwiły określenie nowych zaburzeń związanych z niekorzystnym rokowaniem, takich jak mutacje genów *NOTCH1*, *MYD88*, *SF3B1* i *BIRC3*. Ocena klinicznego znaczenia tych mutacji jest nadal przedmiotem badań i ich oznaczanie nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej.

2.5.5. Leczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii — podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego — są kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Dlatego pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia *wait & watch*) (1A) [2]. Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych na CLL [2] przedstawiono w tabeli 2.5.2.

Trzeba pamiętać, że liczba limfocytów nieraz wykazuje znaczne wahania, na przykład w odpowiedzi na infekcję lub też bez uchwytnych przyczyn. Dlatego wykazanie istotnego podwyższenia limfocytozy zawsze wymaga kontroli w celu upewnienia się, że jest to wyraz stałej tendencji do progresywnego zwiększania się liczby limfocytów, a nie zjawisko jednorazowe.

Postęp, jaki się dokonał w ostatnich latach w poznaniu biologii CLL, przyczynił się do wprowadzenia nowych leków do terapii tej choroby, co wpłynęło na zmianę obowiązujących standardów leczenia. W tabeli 2.5.3 przedstawiono wybrane badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia CLL [9, 12–19], a w tabeli 2.5.4 — wybrane schematy zalecane w leczeniu CLL [9, 13–27].

Tabela 2.5.2. Wskazania do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (IA)* (źródło [2])

Postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku objawiająca się niedokrwistością (stężenie Hb < 10 g/dl) i/lub małopłytkowością (liczba PLT < 100 G/l)*
 Znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
 Znaczne (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych
 Progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu < 6 miesięcy)
 Niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane kortykosteroidoterapią
 Wystąpienie ≥ 1 z objawów systemowych:
 — niezamierzone zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu poprzedzających 6 miesięcy
 — znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG)
 — gorączka > 38°C niespowodowana infekcją i trwająca ≥ 2 tygodnie
 — nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc
 Objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozawęzłowych

*Można odstąpić od leczenia w przypadku, gdy liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) wynosząca < 100 G/l utrzymuje się na stabilnym poziomie przez długi okres; Hb — hemoglobina; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*

2.5.5.1. Leczenie pierwszej linii

Wybór schematu leczenia zależy od:

- stanu wydolności fizycznej pacjenta;
- czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (de17p/mutacja *TP53*);
- czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów *IGH*).

Uwzględniając, że najlepsze wyniki uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, należy wyodrębnić chorych, którzy mogą otrzymać leki z tej grupy w pełnych dawkach, a więc względnie młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących (*fit*). Drugą grupę stanowią osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (*unfit*). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii (*frail*).

Zaliczenie chorego do grupy *fit* opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania mu analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, *German CLL Study Group*) to [28]: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak istotnych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (*Cumulative Index Rating Scale*) powyżej 6 [28, 29]. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii CLL przedstawiono na rycinie 5.1.

2.5.5.1.1. Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53*

Pacjenci bez innych chorób współistniejących (*fit*)

Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię według schematu FCR (IA) [3, 30], który pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynoszący około 90%, w tym odsetek CR powyżej 40%, jak również dłuższe przeżycie wolne od wznowy w stosunku do schematu FC (tab. 2.5.3). Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla

Tabela 2.5.3. Wyniki wybranych badań klinicznych III fazy dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, chronic lymphocytic leukemia)

Badanie	Protokół	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR (%)	CR (%)	PFS	OS	Piśmien- nictwo
Pierwsza linia leczenia								
CLL8 Hallek (2010)	FC	409	61	80	22	33 miesiące	86 miesięcy	[9, 12]
	FCR	408	61	90*	44*	52 miesiące * (mediana obserwacji 59 miesięcy)	nie osiągnięto*	
CLL10 Eichhorst (2016)	FCR	282	62	95	40	55,2	91% po 3 latach	[13]
	BR	279	61	96	31*	41,7* Brak różnicy u chorych > 65. rż.	92% po 3 latach	
CLL11 Goede (2014)	Chl	118	72	31,4	0	11,1 miesiąca	Nie osiągnięto	[14]
	R+Chl	233	73	65,7	7,3	16,3 miesiąca	Nie osiągnięto	
	G+Chl	238	74	77,7	22,3	26,7 miesiąca	Nie osiągnięto	
COMPLEMENT-1 Hillmen (2015)	Chl	226	69	69	1	13,1 miesiąca	BD	[15]
	Ofa+Chl	221	70	82	14	22,4 miesiąca	BD	
RESONATE-2 Burger (2015)	Chl	133	73	35	2	18,9 miesiąca	85% (po 24 miesiącach)	[16]
	lbrutyrib	136	72	86	4	Nie osiągnięto	98% (po 24 miesiącach)	
Leczenie opornej/nawrotowej CLL								
NCT01539512 Furman 2014	Rytuksymab	110	71	13	0	5,5	80	[17]
	Idelalizyb + rytuksymab	110	71	81	0	Nie osiągnięto (po 24 tygo- dniach)	92 (po 12 miesiącach)	
RESONATE (Byrd 2014)	Ofa	196	67	4	0	8,1	81	[18]
	lbrutyrib	195	67	63	0	Nie osiągnięto (mediana obser- wacji 9,4 miesiąca)	90 (po 12 miesiącach)	
MURANO	BR	195	66	67,7	8,2	17 miesięcy	86,6	[19]
	Wenetoklaks + rituksymab	194	64,5	93,3	26,8	Nieosiągnięty	91,9 (po 24 miesiącach)	

*Różnica istotna statystycznie; ORR (overall response rate) — odsetek odpowiedzi; CR (complete response) — odpowiedź całkowita; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji; OS (overall survival) — całkowite przeżycie; Chl — chlorambucyl; F — fludabina; C — cyklofosfamid; R — rytuksymab; B — bendamustyna; G — obinituzumab; Ofa — ofatumumab; BD — brak danych

Tabela 2.5.4. Wybrane schematy stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Schemat/leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Piśmienictwo
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4–0,8 mg/mc. 10 mg/m ² 40 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe 1. i 15. 1.–7. 1.	Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni	[21]
FCR F C R	25/40 mg/m ² 250 mg/m ² 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.–6.)	<i>i.v./p.o.</i> <i>i.v., p.o.</i> <i>i.v.</i>	1.–3. 1.–3. 1. 1.	Cykle 28 dni	[9]
CCR Cl C R	0,12 mg/kg mc. 650 mg/m ² 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.–6.)	<i>p.o.</i> <i>p.o.</i> <i>i.v.</i>		Cykle 28 dni	[21]
BR B R	90 mg/m ² * (70 mg/m ² ***) 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.–6.)	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	1.–2. 1. 1.	Cykle 28 dni	[13, 22]
Alemtuzumab	30 mg	<i>i.v.</i>	3 × w tygodniu	Do 12 tygodni	[23]
Alemtuzumab + MP	30 mg 1 g/m ²	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	3 × w tygodniach 1.–5.	Do 16 tygodni co 28 dni	[24]
Chlorambucyl + rytuksymab	0,5 mg/kg mc. 375 mg/m ² (cykl 1.) 500 mg/m ² (cykle 2.–6.)	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	1., 15. 1.	Cykle 28 dni, do 6 cykli	[14]
Chlorambucyl + obinutuzumab	0,5 mg/kg mc. 1000 mg	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	1., 15. 1., 8., 15. (1. cykl) 1. (cykle 2.–6.)	Cykle 28 dni, do 6 cykli 1. wlew rozłożony na 2 dni	[14]
Chlorambucyl + ofatumumab	10 mg/m ² 300 mg 1000 mg 1000 mg	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	1.–7. Dzień 1., cykl 1. Dzień 8., cykl 1. Dzień 1., cykl 2.–12.	Cykle 28 dni, 3–12 cykli lub do najlepszej odpowiedzi	[15]
Ibrutinib	420 mg/d.	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[18]

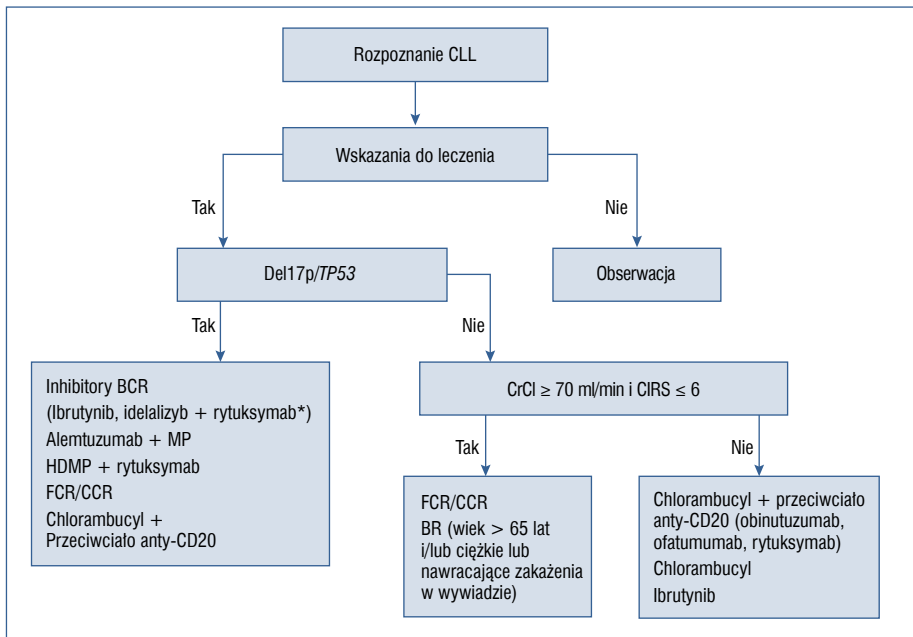


Tabela 2.5.4. cd. Wybrane schematy stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Schemat/ leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Písmien- nictwo
Idelalazyb + rytuksy- mab	2 × 150 mg 375 mg/m ² (1. dawka) 500 mg/m ² (kolejne dawki)	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i>	Leczenie ciągłe 5 dawek co 2 tygodnie, następnie 3 dawki co 4 tygodnie (do 8 dawek łącznie)	Do progresji lub nieak- ceptowalnej toksyczności	[17]
HDMP + rytuksy- mab	1 g/m ² 375 mg/m ² 500 mg/m ²	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	Dni 1.–5. Cykl 1., dzień 1. Cykl 1., dzień 5. Cykl 2., dni: 1. i 5. Cykle 3.–6., dzień 1	Cykle 28 dni	[25]
RCD Rytuksy- mab Cyklofos- famid Deksame- tazon	375 mg/m ² 750–1000 mg/m ² 12 mg	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	Dzień 1. Dzień 2. Dni 1.–7.	Cykle 21 dni	[26]
Weneto- klaks	400 mg	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieak- ceptowalnej toksyczności	[27]
VR Weneto- klaks + rytuksy- mab	400 mg (po stopnio- wej eskalacji dawki od 20 do 400 mg w ciągu 5 tygodni jej zwiąk- szania) 375 mg/m ² 500 mg/m ²	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	24 miesiące Cykl 1., dzień 1. Cykle 2.–6., dzień 1.	Do progresji lub nieakceptowal- nej toksyczności Cykle po 28 dni	[19]

*Pierwsza linia leczenia; **kolejna linia leczenia; F — fludarabina; FC — fludarabina, cyklofosfamid; C — kładrybina; P — prednizon; CC — kładrybina, cyklofosfamid; CMC — kładrybina, mitoksantron; Cy — cyklofosfamid, cyklofosfamid; A — alemtuzumab; B — bendamustyna; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; MP — metylprednizonol; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie

IGVH [12], natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów *IGVH* jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (IIB) [3, 31]. Zaleca się podanie 6 cykli leczenia — zwiększa to prawdopodobieństwo uzyskania eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), która stanowi niezależ-



Rycina 2.5.1. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); *chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia; CrCl (*creatinine clearance*) — klirens kreatyniny; CIRS — *Cumulative Index Rating Scale*; MP — metylprednizolon; HDMP (*high-dose methylprednisolone*) — duże dawki metylprednizolonu; BCR (*B-cell receptor*) — receptor limfocyta B; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; CCR — kladybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab

ny czynnik predykcyjny dłuższych PFS i OS [32]. Warunkiem podania pełnego zaplanowanego leczenia jest jego dobra tolerancja. Do najczęstszych i najpoważniejszych działań niepożądanych należy zaliczyć mielotoksyczność (granulocytopenię, małopłytkowość) oraz immunosupresję, prowadzące do zwiększonej skłonności do infekcji. U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) (IB) [3, 13]. W wynikach badania CLL10 wykazano, że u chorych powyżej 65. roku życia skuteczność schematu BR jest porównywalna do FCR w odniesieniu do CR i PFS przy istotnie mniejszej toksyczności (ciężka neutropenia i zakażenia) [13] (tab. 2.5.2).

Pacjenci ze współistniejącymi innymi chorobami (*unfit*)

Do niedawna z powodu braku randomizowanych badań klinicznych nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie również w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem

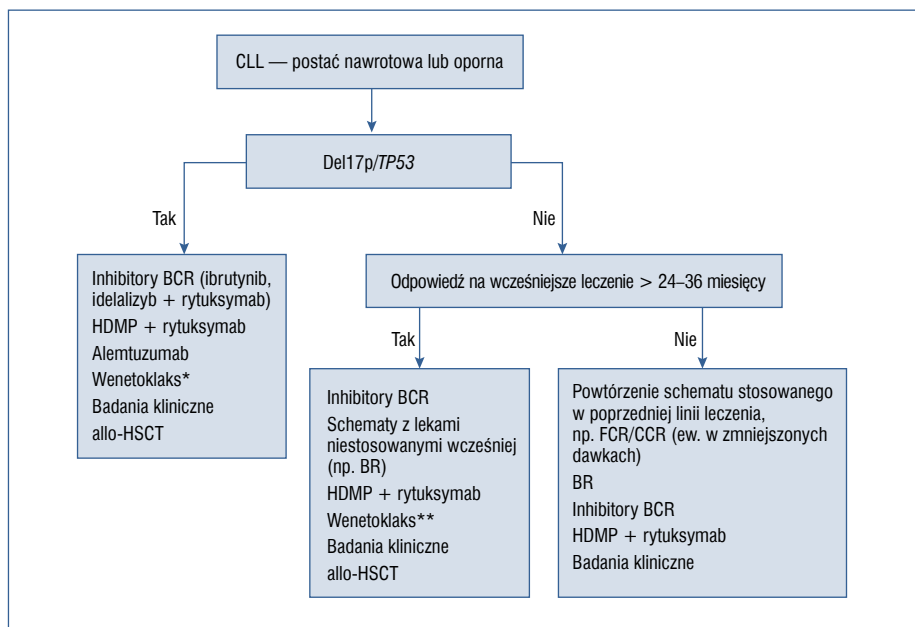
anty-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (IA) [3, 30, 33]. W badaniu CLL11 prowadzonym przez niemiecką grupę wykazano, że immunochemioterapia zarówno z obinutuzumabem, jak i z rytuksymabem wydłuża OS w porównaniu z monoterapią chlorambucylem. Obinutuzumab był skuteczniejszy niż rytuksymab w odniesieniu do odsetków odpowiedzi (ORR, CR), PFS oraz eradykacji MRD, przy czym uzyskanie eradykacji MRD korelowało z dłuższym PFS [14]. Istotne zwiększenie odsetków odpowiedzi oraz wydłużenie PFS dzięki immunochemioterapii obserwowano również w badaniu COMPLEMENT-1 (*Clinical Trial of Ofatumumab in Patients with CLL as Initial Treatment*), w którym dokonano porównania schematu chlorambucyl i ofatumumab z monoterapią chlorambucylem [15]. W 2016 roku opublikowano wyniki badania RESONATE-2, w którym w pierwszej linii leczenia CLL zastosowano ibrutynib, wykazując jego istotnie większą skuteczność w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS w porównaniu z chlorambucylem [16]. Na podstawie wyników tego badania ibrutynib można obecnie rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC) [34].

2.5.5.1.2. Chorzy z delecją 17p/mutacją TP53

Wprowadzenie do leczenia CLL leków hamujących przekazywanie sygnałów z receptora limfocyta B wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych na CLL z delecją 17p/mutacją TP53. Wcześniej jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami w obrębie genu TP53 w wyniku jego mutacji lub delecji 17p uważano alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD52 [24]. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 jest jednak krótka, ponadto obecnie lek ten nie jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w CLL i dostępny jedynie (nieodpłatnie) w ramach programu prowadzonego przez producenta leku, firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*).

Zalecaną aktualnie opcją terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalizib (IIA) [3, 30, 33], przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją TP53 idelalizib może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia [34]. Leki te działają wybiórczo na limfocyty B. Łączą się one kowalentnie z odpowiednimi kinazami, hamują je i kierują komórki docelowe na drogę apoptozy niezależnej od genu TP53, dzięki czemu są skuteczne u chorych z jego inaktywacją. Ibrutynib stosowany jest jako monoterapia, idelalizib podaje się w połączeniu z rytuksymabem. Inhibitory BCR cechują się istotnie większą skutecznością u chorych z del17p/mutacją TP53 w porównaniu z innymi stosowanymi wcześniej metodami leczenia [17, 18, 35–37]. W badaniu II fazy, RESONATE-17, w którym uczestniczyło 144 chorych na oporną/nawrotową CLL z del17p, odpowiedź uzyskano u 64% badanych. Po 24 miesiącach PFS wynosił 63%, a OS — 75% [37]. Do najważniejszych klinicznie działań niepożądanych ibrutynibu należą: migotanie przedsionków i powikłania krwotoczne, idelalizibu zaś — zapalenie jelit oraz zapalenie płuc (prawdopodobnie o charakterze autoimmunizacyjnym), zwiększenie aktywności aminotransferaz i powikłania infekcyjne (zwłaszcza *Pneumocystis jiroveci* i reaktywacja zakażenia CMV).

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą (IVC): alemtuzumab w połączeniu z metylprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów



Rycina 2.5.2. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); *chorzy na CLL z delecją 17p/mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorami receptora limfocyta B (BCR, *B-cell receptor*) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; **chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR; MP — metylprednizolon; HDMP (*high-dose methylprednisolone*) — duże dawki metylprednizolonu; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; CCR — kładrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

(metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem [30, 33].

2.5.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Wybór schematu leczenia u chorych ze wznową CLL zależy przede wszystkim od obecności del17p/mutacji *TP53* oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Istotne znaczenie — podobnie jak przy leczeniu pierwszej linii — mają również stan wydolności fizycznej i choroby współistniejące. Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL przedstawiono na rycinie 2.5.2. U chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53* można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy (IIB) [3]. Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy (IIB) (ryc. 2.5.2). W badaniach klinicznych opisano wysoką skuteczność inhibitorów BCR u chorych

z nawrotową/oporną postacią CLL [17, 18, 35, 36]. U osób, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, można rozważyć: podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach (HDMP, *high-dose methylprednisolone*) i/lub rytuksymab [25] lub schemat RCD (cyklofosamid, rytuksymab, deksametazon), zalecany zwłaszcza u pacjentów z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (IVC) [26].

U chorych, u których stwierdzono delecję 17p/mutację TP53, zalecaną opcją terapeutyczną (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) [3, 30, 33] (IIA). Nową opcją leczenia opornej/nawrotowej CLL jest antagonistą BCL2 — wenetoklaks (IIB) [3], którego mechanizm działania polega na indukcji apoptozy w komórkach białaczkowych. Lek został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w grudniu 2016 roku w leczeniu chorych na CLL z delecją 17p/mutacją TP53, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, oraz u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR. Podstawą rejestracji były wyniki badania I/II fazy, w którym uczestniczyło 116 chorych na oporną/nawrotową CLL. Odpowiedź uzyskano u 80% badanych, w tym u 20% CR (eradykacja MRD u 5%). Leczenie było skuteczne u chorych z del17p (ORR było równe 71%, CR — 16%) oraz opornością na fludarabinę (ORR wynosiło 79%, CR — 16%) [27]. Wenetoklaks pozwala uzyskać odpowiedź u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR. We wrześniu 2018 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uzyskał nowy schemat — połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem w grupie chorych na oporną/nawrotową CLL po co najmniej jednej linii leczenia. Terapia ta, w przeciwieństwie do nowych terapii celowanych zalecanych jak leczenia ciągłe, stosowana przez określony czas 24 miesiące, pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej oraz eliminacji MRD [19].

W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (IVC) [33].

Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do przesunięcia procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) do późniejszych etapów leczenia CLL. W 2016 roku opublikowano zalecenia ekspertów dotyczące nowych wskazań do allo-HSCT u chorych na CLL [38]. Obecnie u pacjentów grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji TP53, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR (IVB). U osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) allo-HSCT jest zalecana po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również ją stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź (IVB). U chorych na CLL poddawanych allo-HSCT kondycjonowanie powinno mieć zmniejszoną intensywność.

2.5.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych na CLL powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) opu-

blikowanymi w 2018 roku, które uwzględniają różnice w ocenie odpowiedzi w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych [2]. Wprowadzenie do leczenia CLL inhibitorów BCR wymagało opracowania nowej kategorii odpowiedzi: odpowiedź częściowa z limfocytozą (PR-L, *partial response with lymphocytosis*) [39]. U chorych leczonych inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków. U większości pacjentów leczonych ibrutinibem limfocytota ustępuje w ciągu 8 miesięcy, ale u niektórych może się utrzymywać ponad 12 miesięcy, co nie wpływa na zwiększenie ryzyka nawrotu. Odpowiedź PR-L stwierdza się u chorych z odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii) z utrzymującą się limfocytozą (w przypadku nieobecności innych wykładników progresji choroby). Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 2.5.5 [2, 39].

Istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia CLL jest negatywizacja minimalnej choroby resztkowej. W badaniach III fazy grupy niemieckiej GCLLSG wykazano, że uzyskanie eradykacji MRD koreluje z istotnie dłuższym PFS i OS [14, 32]. W ocenie MRD wykorzystuje się ilościową reakcję polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) i wielokolorową cytometrię przepływową — obie metody są standaryzowane. Ocena MRD jest aktualnie zalecana w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych (w zależności od rodzaju leku) (IB) [4], nie jest natomiast zalecana w praktyce klinicznej, z wyjątkiem monitorowania po allo-HSCT.

2.5.6. Obserwacja po leczeniu

Po uzyskaniu odpowiedzi będącej podstawą decyzji o przerwie w leczeniu pacjent powinien pozostać pod kontrolą lekarską. Wskazania do jego wznowienia są takie same jak do podjęcia leczenia pierwszej linii.

2.5.7. Rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się bardzo heterogennym przebiegiem klinicznym. Czas przeżycia chorych waha się między mniej niż rok czy 2 lata do ponad 15 lat, a leczenie — z wyjątkiem allo-HSCT — nie prowadzi do jej wyleczenia. Chorobowość i śmiertelność z powodu CLL nie wynikają jedynie z samej choroby, ale również jej powikłań, przede wszystkim zakażeń, powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Częstość występowania nowotworów narządowych u chorych na CLL jest około 2-krotnie większa niż w ogólnej populacji i cechuje je bardziej agresywny przebieg.

Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Ich leczenie jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na CLL, ale ważna jest świadomość zarówno hematologów/onkologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu oraz samych pacjentów w zakresie czynników ryzyka i wagi odpowiedniej profilaktyki.

Tabela 2.5.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) (na podstawie [2, 39])

Parametr	CR	PR	SD	PD
Grupa A*				
Wymiary węzłów chłonnych	Wszystkie < 1,5 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do $+49\%$	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Wymiary wątroby i/lub śledziony	Wątroba w/n, śledziona < 13 cm	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do $+49\%$	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Objawy systemowe	Nieobecne	≥ 1	≥ 1	≥ 1
Limfocytoza we krwi obwodowej	w/n	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zmiana w zakresie od -49% do $+49\%$	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Grupa B**				
Liczba płytek krwi	≥ 100 G/l	≥ 100 G/l lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie od -49% do $+49\%$	Zmniejszenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej wtórnie do CLL
Stężenie hemoglobiny	≥ 11 g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	≥ 11 g/dl lub zwiększenie $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej	Zwiększenie do < 11 g/dl lub < 50% powyżej wartości wyjściowej lub zmniejszenie o < 2 g/dl	Wtórnie do CLL zmniejszenie o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej
Szpik kostny	Normokomórkowy, nieobecność komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B	Obecność komórek białaczkowych lub grudek z komórek limfoidalnych B albo badanie niewykonane	Bez zmian w stopniu nacieczenia szpiku	Zwiększenie odsetka komórek CLL o $\geq 50\%$ w kolejnych badaniach

*Kryteria grupy A określają masę guza; **kryteria grupy B określają wydolność szpiku; CR (*complete remission*) — remisja całkowita: muszą być spełnione wszystkie kryteria; PD (*progressive disease*) — choroba progresywna: musi być spełnione ≥ 1 kryterium grupy A lub grupy B; PR (*partial remission*) — remisja częściowa: wymagana poprawa ≥ 2 spośród wyjściowo nieprawidłowych parametrów z grupy A i jednego z grupy B; jeśli przed leczeniem nieprawidłowy jest jeden parametr z obu grup A i B, to wymagana jest poprawa tylko jednego; SD (*stable disease*) — choroba stabilna: wszystkie kryteria muszą być spełnione, izolowane objawy systemowe nie wystarczają do rozpoznania PD; w/n — w normie

2.5.8. Szczególne sytuacje kliniczne

2.5.8.1. Powikłania autoimmunizacyjne

Najczęstszym powikłaniem autoimmunizacyjnym w przebiegu CLL jest niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, *acquired autoimmunohemolytic anemia*) spowodowana obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwytrocytarnej, najczęściej typu ciepłego klasy IgG; częstość jej występowania ocenia się na 5–10%. Czynnikiem sprzyjającym jej pojawieniu się jest obecność autoprzeciwciał, które wykrywa się bezpośrednim testem antyglobulinowym. Dodatni wynik testu nie przesądza jednak o wystąpieniu AIHA, podobnie jak ujemny jej nie wyklucza. Leczeniem pierwszej linii u chorych z obecnością przeciwciał typu ciepłego są kortykosteroidy (IIIB) — prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez 3–4 tygodnie (następnie stopniowe zmniejszenie i odstawienie po 1–2 miesiącach), wysokodawkowany metyloprednizolon lub deksametazon. Odpowiedź można uzyskać u około 2/3 pacjentów. W razie konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (masywna hemoliza) można zastosować dożylne Ig (1 g/kg mc. przez 2 dni) [40]. W przypadku braku skuteczności kortykosteroidów należy rozważyć inne leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu (IVB). W przypadkach opornych można zastosować rytuksymab (4 cotygodniowe podania w dawce 375 mg/m²) (IIIB) lub schemat RCD [40, 41]. Nieskuteczność wymienionych metod jest wskazaniem do splenektomii. U pacjentów z przeciwciałami typu zimnego kortykosteroidy są mało skuteczne (odpowieź jedynie u ok. 15% chorych), rytuksymab jest wówczas zalecany jako pierwsza linia leczenia [41].

Małopłytkowość immunologiczna (IT, *immune thrombocytopenia*) jest rozpoznawana rzadziej niż AIHA — u 1–5% pacjentów. W praktyce klinicznej nie istnieją wystarczająco czułe metody wykrywania przeciwciał przeciw płytkowych, dlatego diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne IT: szybkie (< 2 tygodni) i znaczne obniżenie się liczby płytek krwi (< 100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości), prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, nieobecność splenomegalii oraz niepoddanie pacjenta leczeniu cytostatycznemu w poprzedzającym miesiącu. Leczenie jest podobne jak w samoistnej małopłytkowości autoimmunologicznej oraz AIHA i obejmuje: kortykosteroidy, rytuksymab, immunoglobuliny, a w razie nieskuteczności leczenia zachowawczego — splenektomię [40, 41]. U chorych na CLL z oporną IT wykazano skuteczność agonistów receptora trombopoetyny (romiplostm, eltrombopag) (IVC) [42, 43].

Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są aplazja czystoczerwono-nokrwinkowa (PRCA, *pure red cells aplasia*) oraz neutropenia immunologiczna (IN, *immune neutropenia*). Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobiopatu szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii polekowej. W leczeniu proponuje się kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i rytuksymab ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat RCD). Nie ma jednoznacznie ustalonego sposobu postępowania w IN.

2.5.8.2. Powikłania infekcyjne

Nawracające zakażenia obserwuje się u około 50% chorych na CLL i stanowią najczęstszą przyczynę zgonu pacjentów. Przyczynami są zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, współistniejącymi chorobami (np. cukrzyca, niewydolność nerek) i leczeniem przeciwnowotworowym. Zaburzenia odporności występują u większości chorych na CLL. Dotyczą zarówno odporności humoralnej (zahamowanie proliferacji limfocytów B, zaburzenia odpowiedzi na bodźce antygenowe, zmniejszone wytwarzanie przeciwciał — hipogammaglobulinemia), jak i komórkowej (nieprawidłowa liczba i funkcja limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności [NK, *natural killer*], zaburzenia funkcji fagocytarnej, chemotaktycznej i bakteriobójczej oraz zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszone wytwarzanie enzymów: lizozymu, mieloperoksydazy i β -glukuronidazy przez monocyty) oraz układu dopełniacza (zaburzenia funkcji, zmniejszenia stężenia jego składowych) [44]. Zaburzenia w układzie odporności wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów.

Spektrum zakażeń zależy od etapu klinicznego choroby. U pacjentów nieleczonych lub otrzymujących leki alkilujące dominują przede wszystkim zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Stosunkowo częsta jest reaktywacja zakażeń wirusami *Herpes*, najczęściej *H. zoster*. Analogi puryn istotnie zwiększają ryzyko zakażeń bakteryjnych, grzybiczych (*Candida*, *Aspergillus*), wirusowych (*Herpes*), *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*. Bendamustyna w mniejszym stopniu wpływa na zwiększenie ryzyka infekcji niż analogi puryn, ale powikłaniem leczenia mogą być również zakażenia bakteryjne, wirusowe i oportunistyczne, szczególnie u wcześniej leczonych chorych. Przeciwciała monoklonalne anty-CD20 zwiększają ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leucoencephalopathy*) wywołanej wirusem JC (Johna Cunninghama). Leczenie idelalizbem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zakażeń, zwłaszcza pneumocystydozy i reaktywacji zakażenia CMV. W trakcie leczenia alemtuzumabem i po jego zakończeniu istnieje zwiększone ryzyko zakażenia wirusami CMV, *Herpes*, grzybami (*Candida*, *Aspergillus*) oraz *Pneumocystis jiroveci*.

Chorych na CLL należy zaszczepić przeciw *Streptococcus pneumoniae* (szczepionka skoniugowana + nieskoniugowana) i *Haemophilus influenzae* typu B jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, nie krócej niż 2 tygodnie przed leczeniem rytuksymabem i po 6 miesiącach po zakończeniu terapii. Szczepienie przeciw grypie należy stosować raz w roku, przy czym u chorych nieodpowiadających zalecane są dwie dawki [5]. U chorych na PBL należy unikać szczepień żywymi szczepionkami, takimi jak przeciw polio, przeciwko wirusowi półpaśca i żółtej febrze [5].

U chorych leczonych schematami zawierającymi fludarabinę i cyklofosfamid (FC, FCR), schematem BR (zwłaszcza w kolejnej linii leczenia) oraz alemtuzumabem należy stosować profilaktykę przeciw wirusom *Herpes* (acyklowir 400–1600 mg/d.) oraz profilaktykę przeciw *Pneumocystis jiroveci* (kotrimoksazol 960 mg 2 \times /d.; 3 dni w tygodniu) (IIIB) [3]. Czas trwania profilaktyki po zakończeniu leczenia nie jest określony, uważa się, że powinien wynosić od minimum 2 miesięcy do 6 miesięcy lub do momentu zwiększenia

liczby limfocytów CD4+ do wartości powyżej 0,2 G/l. U chorych leczonych alemtuzumabem raz w tygodniu wymagane jest badanie w kierunku reaktywacji zakażenia wirusem CMV, najlepiej ilościowe, metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), lub za pomocą oceny antygenemii pp65.

Ze względu na zwiększone ryzyko poważnych powikłań infekcyjnych związanych z leczeniem idelalizumabem w trakcie leczenia oraz w ciągu 2–6 miesięcy po jego zakończeniu niezbędne jest stosowanie profilaktyki przeciw *Pneumocystis jiroveci* (trimetoprim), monitorowanie reaktywacji zakażenia CMV oraz liczby neutrofilów [45].

U osób z nawracającymi zakażeniami i wartością IgG poniżej 500 mg/dl można rozważyć profilaktyczne zastosowanie Ig podawanych dożylnie (IA) [46, 47] lub podskórnice.

2.5.8.3. Zespół (transformacja) Richtera

Transformacja CLL do chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) występuje u 2–15% chorych [3]. Transformacja do HL jest obecnie uznawana za odrębną jednostkę chorobową, u części pacjentów obserwuje się długotrwałe remisje po leczeniu konwencjonalnymi schematami chemioterapii stosowanymi w HL. Termin „zespół Richtera” oznacza transformację do DLBCL, która wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem — czas przeżycia chorych wynosi zwykle 6–18 miesięcy. W większości przypadków do rozwoju RS dochodzi w wyniku transformacji klonu białaczkowego, ale u części pacjentów agresywny chłoniak jest innym niezależnym nowotworem, rokowanie jest wówczas lepsze [48].

Do objawów klinicznych należą: szybko postępujące, miejscowe lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub rzadziej — zmiany pozawęzłowe oraz gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego pacjenta. Często występują objawy ogólne: utrata masy ciała, gorączka, nocne poty. Rozpoznanie RS wymaga oceny histopatologicznej węzła chłonnego lub zmiany pozawęzłowej. Przy wyborze zmiany węzłowej do oceny histopatologicznej pomocne jest badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*). Ze względu na małą częstość występowania nie ma standardów leczenia; zazwyczaj stosuje się schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), u młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT [3, 48].

2.5.8.4. Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Stanowi około 1% białaczek limfoidalnych, zachorowalność wynosi 0,3/100 tys. [49]. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (1,6:1). Podobnie jak CLL, jest to choroba najczęściej występująca ludzi starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 69 lat. W momencie rozpoznania choroba jest często zaawansowana, w obrazie klinicznym dominuje splenomegalia, limfadenopatię (zwykle nieznaczną) obserwuje się u około 30% chorych, u 50% zaś występują: wysoka limfocytoza, niedokrwistość, małopłytkowość; często stwierdza się objawy ogólne [49, 50].

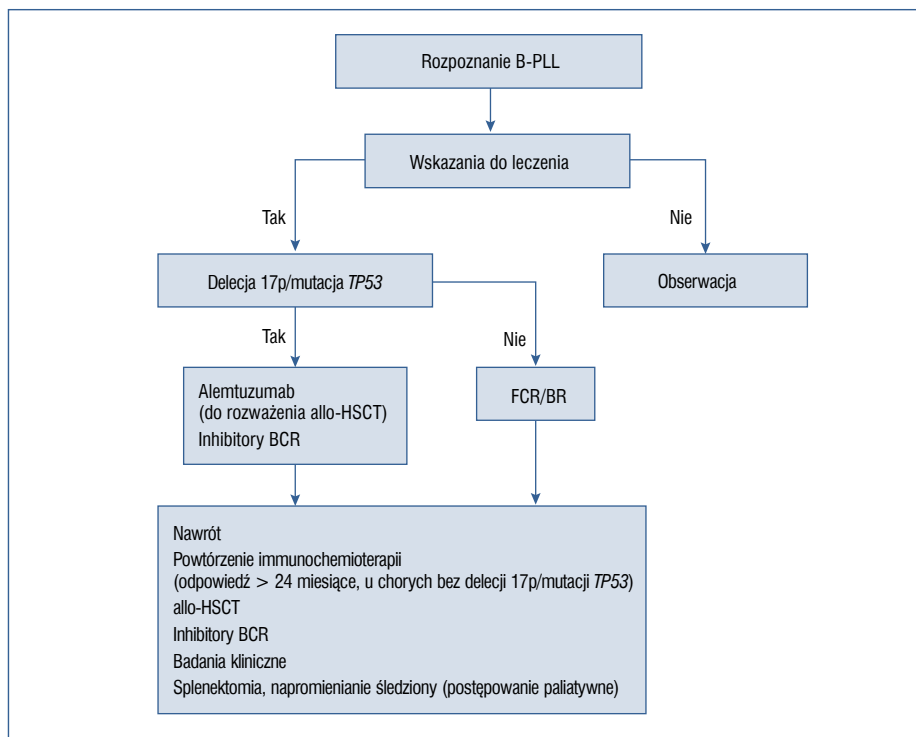
Panel badań diagnostycznych niezbędnych do ustalenia rozpoznania PLL obejmuje ocenę morfologii i immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej, badania cytogenetyczne i molekularne. Trepanobiopsja nie jest wymagana do diagnozy. Podstawowym kryterium rozpoznania jest odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej przekraczający 55% [2, 49, 50]. Prolimfocyty B są komórkami znacznie większymi niż limfocyty CLL, z zasadochłonną cytoplazmą i wyraźnie widocznym jąderkiem. Należy potwierdzić klonalność rozrostu przez wykazanie restrykcji łańcuchów lekkich (kappa lub lambda). Komórki białaczkowe cechują się silną ekspresją antygenów CD20, CD22, CD24, CD79b i FMC7. Ekspresja powierzchniowym immunoglobulin (IgM lub IgM/IgD) jest znacznie większa niż w CLL. Nie stwierdza się ekspresji CD23, w większości przypadków ekspresja CD5 jest ujemna, ale występuje u części chorych (< 30%) — przypadki te należy różnicować z białaczkową postacią chłoniaka z komórek płaszczka [50]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić CLL ze zwiększonym odsetkiem prolimfocytów, wariant przewlekłej białaczki limfocytowej (HCL-v, *hairy cell leukemia variant*), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) i białaczkę prolimfocytową T-komórkową (T-PLL, *T-cell prolymphocytic leukemia*).

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, opornością na chemioterapię i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą około 3 lat. Czynnikiem złego rokowania jest obecność delekcji/mutacji *TP53*. Leczenie nie jest zalecane we wczesnych bezobjawowych fazach choroby, przy czym indolentny przebieg B-PLL obserwuje się rzadko, jedynie u 10–15% pacjentów. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w B-PLL ze względu na rzadkie jej występowanie. Większość informacji dotyczących wyników leczenia B-PLL pochodzi z badań obejmujących bardzo małe grupy chorych lub opisy przypadków. W leczeniu B-PLL stosuje się schematy podobne jak w innych częściej występujących nowotworach wywodzących się z dojrzałych limfocytów B, zwłaszcza CLL (IVB) [50]. Należy jednak pamiętać, że rokowanie u chorych na B-PLL jest znacznie gorsze niż w CLL. Leki alkilujące cechują się bardzo małą skutecznością w B-PLL. Zasady leczenia B-PLL przedstawiono na rycinie 2.5.3. Wstępne obserwacje wskazują na skuteczność inhibitorów BCR u chorych na B-PLL [51, 52].

2.5.8.5. Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa

Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) definiowana jest jako występowanie we krwi obwodowej klonalnych limfocytów B w liczbie mniejszej niż 5 G/l u osób bez objawów chorób limfoproliferacyjnych i autoimmunizacyjnych [2]. Określenie „limfocytoza” i powyższe liczbowe kryterium rozpoznania odnosi się wyłącznie do klonalnych limfocytów B, w związku z czym u części osób z MBL ogólna liczba limfocytów we krwi obwodowej jest zwiększona, ale u części pozostaje ona w granicach normy. Dzięki wprowadzeniu bardziej czułych technik cytometrii przepływowej (cztero-, pięcio-, ośmiokolorowej) stwierdzono, że występowanie MBL w ogólnej populacji jest częstsze, niż wcześniej sądzono (odpowiednio: 3,5%, 6,7%, 12%) [53]. Częstość występowania MBL jest większa u osób starszych (zwłaszcza po 65. rż.), u mężczyzn oraz u krewnych pierwszej linii chorych na CLL.

Na podstawie immunofenotypu wyodrębniono trzy podtypy MBL (tab. 2.5.6). W większości przypadków (75%) występuje fenotyp CLL podobny [53].



Rycina 2.5.3. Zasady leczenia białaczki prolimfocytowej B-komórkowej (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) (na podstawie [49]); allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; BCR (*B-cell receptor*) — receptor limfocyту B

Tabela 2.5.6. Podtypy monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) w zależności od cech immunofenotypowych (źródło [53])

Podtyp MBL	Immunofenotyp limfocytów
CLL-like	CD5+CD23+, CD20 ^{dim}
Atypical CLL	CD5+, CD20 ^{bright}
CD5-negative	CD5-

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa

W zależności od liczby limfocytów B (< lub ≥ 0,5 G/l) wyodrębnia się MBL z małą (LC-MBL, *low count MBL*) i dużą liczbą (HC-MBL, *high count MBL*) klonalnych limfocytów B. Oba podtypy różnią się od siebie cechami biologicznymi i genetycznymi [53]. Pod względem repertuaru genów dla Ig i stereotypii BCR HC-MBL przypomina CLL, jest uważana za stan przednowotworowy, a częstość progresji do CLL wymagającej leczenia wynosi

1–2% rocznie. Dotychczas nie określono czynników ryzyka progresji. Podobnie jak u chorych na CLL, u osób z HC-MBL obserwuje się zwiększone ryzyko zakażeń oraz wtórnych nowotworów. Z kolei LC-MBL uważana jest raczej za zjawisko związane ze starzeniem się organizmu i/lub przewlekłą stymulacją antygenową. Progresja do CLL u osób z LC-MBL występuje bardzo rzadko.

Piśmiennictwo

1. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1910–1916.
2. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745–2760.
3. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. i wsp. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis., treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): 78–84.
4. Ladetto M., Buske C., Hutchings M. i wsp. the ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 2149–2160.
5. Robak T., Hus I., Błoński Z. i wsp. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. — raport Grupy Roboczej PTHIT oraz PALG-CLL. *Acta Hematol. Pol.* 2014; 45: 221–239.
6. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. i wsp. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
7. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
8. Hamblin T., Davis Z., Gardiner A., Oscier D., Stevenson F. Unmutated Ig V genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1848–1854.
9. Hallek M., Fischer K., Fischer K., Fingerte-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
10. Le Bris Y., Struski S., Guiéze R. i wsp. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol.* 2017; 35: 664–670.
11. Blanco G., Puiggros A., Baliakas P. i wsp. Karyotypic complexity rather than chromosome 8 abnormalities aggravates the outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with TP53 aberrations. *Oncotarget* 2016; 7: 80916–80924.
12. Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. i wsp. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127: 208–215.
13. Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J. i wsp. 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: 928–942.
14. Goede V., Fischer K., Busch R. i wsp. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1101–1110.
15. Hillmen P., Robak T., Janssens A. i wsp. for the COMPLEMENT1 Study Investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1873–1883.
16. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. i wsp. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2425–2437.
17. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E. i wsp. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 997–1007.

18. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. i wsp. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 213–223.
19. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. i wsp. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1107–1120.
20. Catovsky D., Else M., Richards S. Chlorambucil — still not bad: a reappraisal. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11 (supl. 1): S2–S6.
21. Robak T., Blonski J.Z., Jamrozik K. i wsp. A randomized, multicenter study (PALGCLL4/ML21283) 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: 1640.
22. Fischer K., Cramer P., Busch R. i wsp. 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: 3559–3566.
23. 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.
24. Pettitt A.R., Jackson R., Carruthers S. i wsp. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1647–1655.
25. Pileckyte R., Jurgutis M., Valceckiene V. i wsp. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52: 1055–1065.
26. Kaufman M., Limaye S.A., Driscoll N. i wsp. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 892–899.
27. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. i wsp. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 311–322.
28. Salvi F., Miller M.D., Grilli A. i wsp. 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: 1926–1931.
29. Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2010; 23: 85–96.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2017 — September 28, 2016. NCCN.org.
31. Robak T., Jamrozik K., Gora-Tybor J. i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1863–1869.
32. Böttcher S., Ritgen M., Fischer K. i wsp. 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: 980–988.
33. Robak T., Hus I., Giannopoulos K. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 2016; 47: 169–183.
34. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate September 2016. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (supl. 5): v143–v144. <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>.
35. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. i wsp. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 32–42.
36. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. i wsp. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125: 2497–2506.

37. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E. i wsp. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1409–1418.
38. Kharfan-Dabaja M.A., Kumar A., Hamadani M. i wsp. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 2117–2125.
39. Cheson B.D., Byrd J.C., Rai K.R. i wsp. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2820–2822.
40. Visco C., Barcellini W., Maura F., Neri A., Cortelezzi A., Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.* 2014; 89: 1055–1062.
41. Rogers K.A., Woyach J.A. Secondary AUTOIMMUNE cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Oncol.* 2016; 43: 300–310.
42. Chang H., Shih L.Y. Chronic lymphocytic leukemia-associated refractory immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag. *Tumori* 2015; 101: e49–e50.
43. Jolliffe E., Romeril K. Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia. *Intern. Med. J.* 2014; 44: 697–699.
44. Dasanu C.A. Intrinsic and treatment-related immune alterations in chronic lymphocytic leukaemia and their impact for clinical practice. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9: 1481–1494.
45. Cheah C.Y., Fowler N.H. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood* 2016; 128: 331–336.
46. Gale R.P., Chapel H.M., Bunch C. i wsp. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 902–907.
47. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. i wsp. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 764–772.
48. Jamroziak K., Tadmor T., Robak T., Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk. Lymphoma* 2015; 56: 1949–1945.
49. Robak T. Białaczka proliferacyjna B-komórkowa. W: Robak R., Warzocha K. (red.). *Hematologia*. Via Medica, Gdańsk 2016: 1031–1033.
50. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2015; 2015: 361–367.
51. Gordon M.J., Raess P.W., Young K., Spurgeon S.E., Danilov A.V. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2017; 179: 501–503.
52. Eyre T.A., Fox C.P., Shankara P., Went R., Schuh A.H. Idelalisib-Rituximab induces clinical remissions in patients with TP53 disrupted B cell prolymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2017; 177: 486–491.
53. Scarfò L., Ghia P. What does it mean I have a monoclonal B-cell lymphocytosis? Recent insights and new challenges. *Semin. Oncol.* 2016; 43: 201–208.