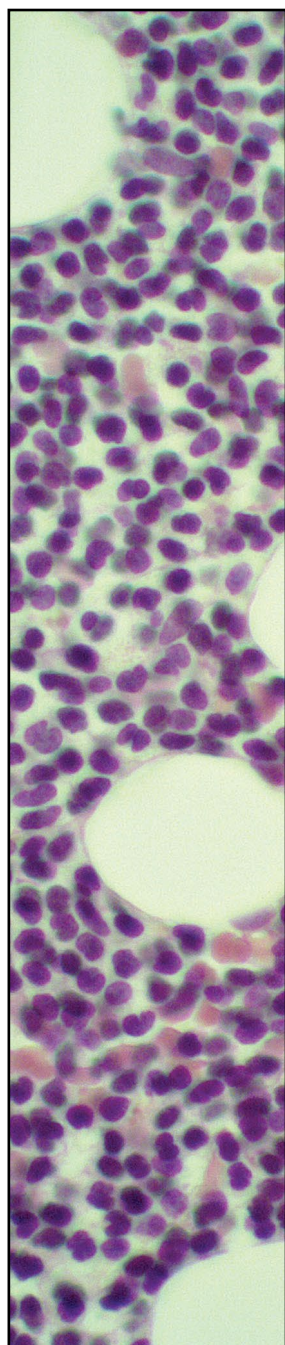


Hematologia

ISSN 2720-2240

Edukacja

rok 2021, tom 1, numer 2



STANOWISKA EKSPERTÓW

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

Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021

Iwona Hus, Krzysztof Giannopoulos, Krzysztof Jamrozik i wsp.

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania G-CSF w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem

Polish Experts' Position Statement on the use of G-CSF in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab

Elżbieta Iskierka-Jażdżewska, Krzysztof Giannopoulos, Sebastian Grosicki i wsp.

OPISY PRZYPADKÓW

Skuteczna terapia midostauryną u pacjenta z agresywną mastocytozą układową

Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis

Karolina Chromik, Patrycja Rozwadowska, Grzegorz Helbig

Zastosowanie midostauryny w leczeniu chorych z zaawansowaną mastocytozą układową

Midostaurin in advanced systemic mastocytosis

Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Justyna Kozłowska i wsp.

Zastosowanie midostauryny w agresywnej mastocytozie układowej (ASM)

Use of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis (ASM)

Alan Majeranowski, Andrzej Mital

PYTANIA TESTOWE

Hematologia

ISSN 2720-2240

Edukacja

www.journals.viamedica.pl/hematologia_edukacja

2021, tom 1, nr 2

Spis treści

STANOWISKA EKSPERTÓW

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2021 roku — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL.....49

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

Iwona Hus, Krzysztof Giannopoulos, Krzysztof Jamrozik, Jerzy Błoński, Dariusz Wołowicz, Jacek Roliński, Piotr Smolewski, Tadeusz Robak

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem81

Polish Experts' Position Statement on the use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab

Elżbieta Iskierka-Jażdżewska, Krzysztof Giannopoulos, Sebastian Grosicki, Krzysztof Jamrozik, Tomasz Wróbel, Jan Maciej Zaucha, Marek Dudziński, Łukasz Bołkuń, Ewa Bodzenta, Joanna Drozd-Sokołowska, Agnieszka Samborska, Anna Wolska-Washer, Iwona Hus

OPISY PRZYPADKÓW

Skuteczna terapia midostauryną u pacjenta z agresywną mastocytozą układową.....87

Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis

Karolina Chromik, Patrycja Rozwadowska, Grzegorz Helbig

Zastosowanie midostauryny w leczeniu chorych z zaawansowaną mastocytozą układową93

The use of midostaurin in the treatment of advanced systemic mastocytosis

Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Justyna Kosińska, Oliwia Bachanek-Mitura

Zastosowanie midostauryny u pacjentki z agresywną mastocytozą układową (ASM) z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) 101

The use of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis (ASM) with the *c-KIT* D816V mutation within the Emergency Access to Drug Technologies Programme

Alan Majeranowski, Andrzej Mital

PYTANIA TESTOWE 106



Szanowni Państwo,

numer czasopisma „Hematologia — Edukacja” zamykający rocznik 2021 otwierają zalecenia dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, chronic lymphocytic leukemia) opracowane przed ekspertów Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) oraz sekcji CLL afiliowanej przy PALG (Polish Adult Leukemia Group). Szerokie wprowadzenie nowych terapii celowanych — leków hamujących przewodzenie przez receptor komórek B (BCR, B-cell receptor) oraz inhibitorów BCL2 — wpłynęło z jednej strony na zmniejszenie roli chemioterapii, a z drugiej sprawiło, że leczenie CLL stało się bardziej spersonalizowane. Skutkuje to potrzebą wykonywania badań czynników predykcyjnych, już nie tylko del(17p)/mutacji TP53, ale również statusu mutacyjnego genów IGVH przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii. Autorzy rekomendacji przedstawiają zgodne z międzynarodowymi wytycznymi metody leczenia zależne od wyników oznaczeń genetycznych czynników predykcyjnych, jak również aktualne możliwości leczenia chorych na CLL w Polsce, co istotnie wpływa na praktyczny aspekt zaleceń. Drugą ważną z punktu widzenia praktyki klinicznej publikacją jest stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) u chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem (VenR). Schemat VenR jest obecnie bardzo często stosowany w leczeniu chorych na oporną/nawrotową CLL w Polsce, w związku ze zmianą programu lekowego B.103 z listopada 2021 roku umożliwiającą zastosowanie terapii VenR już po jednej linii wcześniejszej terapii, bez innych ograniczeń. Neutropenia to jedno z częstszych działań niepożądanych wenetoklaksu; występuje zwykle na początku terapii i może znacznie utrudniać jej prawidłowe prowadzenie, niekorzystnie wpływając na rokowanie. Autorzy stanowiska przedstawiają sytuacje kliniczne, w których stosowanie G-CSF jest zasadne i należy to zrobić, aby zachować właściwe dawkowanie wenetoklaksu. Trzy opisy przypadków w niniejszym numerze czasopisma dotyczą leczenia midostauryną chorych na agresywną mastocytozę układową. Mastocytoza pozostaje chorobą trudną zarówno pod względem diagnostycznym, jak i terapeutycznym. Autorzy przedstawiają przypadki chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie midostauryną po nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii. Jest to obecnie opcja dostępna w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i warto z niej korzystać, biorąc pod uwagę skuteczność i dobrą tolerancję leczenia opisaną przez Autorów.

Zapraszam Państwa do lektury!

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

Redaktor Naczelna

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

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

Iwona Hus^{1, 2}, Krzysztof Giannopoulos^{3, 4}, Krzysztof Jamrozak⁵, Jerzy Błoński⁶, Dariusz Wołowicz⁷, Jacek Roliński^{8, 9}, Piotr Smolewski¹⁰, Tadeusz Robak⁶

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

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

⁵Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych CSK UCK, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

⁷Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁸Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

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

¹⁰Zakład Hematologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

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

Streszczenie

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

Wprowadzenie

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

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

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

Definicja i epidemiologia

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

Kryteria diagnostyczne

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

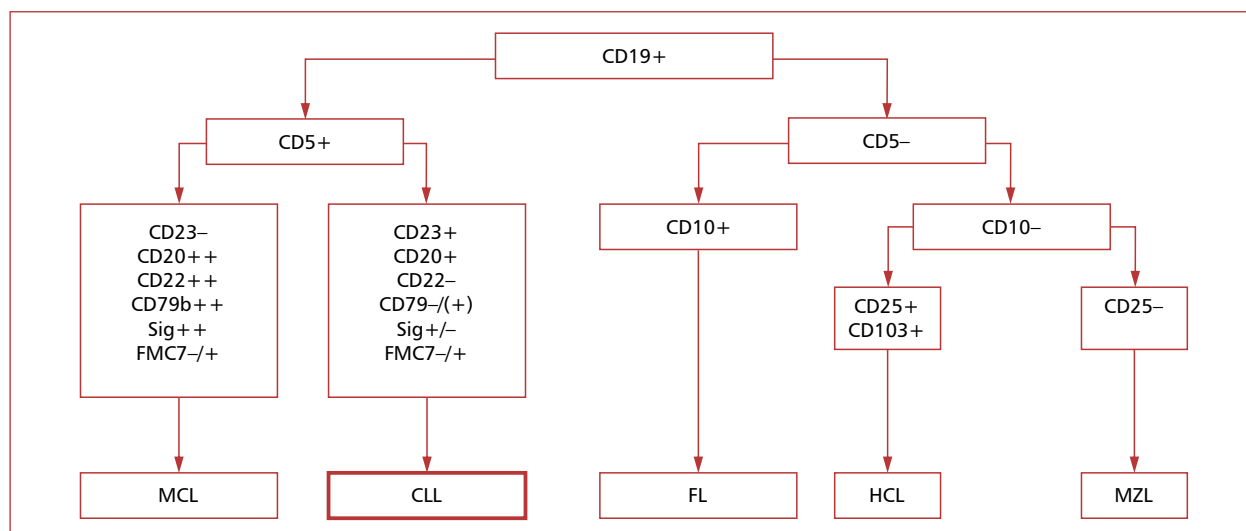
Komórki CLL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD20 oraz antygeny T-komórkowego CD5 i antygenów CD23, CD43 i CD200 [8]). Ekspresja antygenów CD20, CD79a oraz powierzchniowych immunoglobulin jest słabsza niż w prawidłowych limfocytach B. Komórki białaczki prolimfocytowej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

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

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

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

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



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

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

Ocena chorego w czasie rozpoznania CLL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Czynniki rokownicze

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

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

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

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

Wskazania do rozpoczęcia terapii

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

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

Badania przed rozpoczęciem leczenia

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

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

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

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

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

- badania obrazowe (poza badaniami klinicznymi, zależnie od potrzeby: badanie radiologiczne [RTG] klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, CT/MRI; w ramach badań klinicznych: CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej). Badania obrazowe (CT, MRI) mogą być pomocne w praktyce klinicznej w ocenie masy guza i ryzyka zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*), zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem oraz przy ocenie odpowiedzi na leczenie. U chorych starszych należy raczej rozważyć USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej niż ocenę CT [8];
 - badania wirusologiczne (antygen HBs, przeciwciała anti-HBc *total*, przeciwciała przeciw wirusowi wątroby typu C [HCV, *hepatitis C virus*], przeciw ludzkiemu wirusowi nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*]).
- Wskazane jest również wykonanie innych badań, przydatnych do oceny stopnia ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby, w tym:
- cytogenetycznych (FISH) w kierunku del17p oraz molekularnych w kierunku mutacji genu *TP53* (przy braku del17p) — co najmniej eksony 4–10, zalecane 2–11; w czasie krótszym niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem każdej linii leczenia [8];
 - stanu mutacji *IGVH* [7, 8] — przed pierwszą linią leczenia;
 - oznaczeń markery serologicznych: β_2 -mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

Leczenie

Leki przeciwbiałaczkowe stosowane u chorych na CLL

Leki alkilujące

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

Analogi puryn

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

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

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

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

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

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

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

Bendamustyna

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

Immunochemioterapia

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

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

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

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

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

Bendamustyna i rytuksymab

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

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

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

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

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

Chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20

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

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

Inhibitory przekazywania sygnału przez receptory B

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

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

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

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

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

W styczniu 2020 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uzyskał akalabrutynib — selektywny odwracalny inhibitor BTK przeznaczony do stosowania zarówno w leczeniu pierwszej linii (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem), jak i u chorych poddanych wcześniej co najmniej jednej terapii (monoterapii). W badaniu ASCEND skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu w leczeniu chorych na oporną/nawrotową CLL, u których wcześniej nie stosowano inhibitorów BTK ani BCR, porównywano ze schematem zależnym od wyboru lekarza (BR lub idelalizyb i rytuksymab). Mediana PFS była znacznie dłuższa w przypadku monoterapii akalabrutynibem (nieosiągnięta) w porównaniu z leczeniem według wyboru badacza (16,5 mies.; $p < 0,0001$). Szacowany 12-miesięczny PFS wyniósł 88% dla akalabrutynibu i 68% dla terapii według wyboru badacza [56]. W badaniu ELEVATE-TN akalabrutynib lub akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem stosowano w pierwszej linii u chorych na CLL w wieku co najmniej 65 lat lub młodszych z C1Cr między 30 a 69 ml/min lub chorobami współistniejącymi (liczba punktów w skali CIRS [*Cumulative Illness Rating Scale*] > 6). U chorych w grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem. Mediana

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

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

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

Antagoniści białka BCL2

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

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

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

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

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

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

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

Immunoterapia komórkowa

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

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

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

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

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

Tabela 6. Biochemiczne wykładniki zespołu lizy guza

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

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

Terapia CAR-T

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

Leczenie pierwszej linii

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

Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii

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

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

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

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

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

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

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

Chorzy w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących

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

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

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

Alternatywą może być ibrutynib lub schemat wenetoklaks i obinutuzumab.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi niekwalifikowani do intensywnej immunochemioterapii

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

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

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

Chorzy w dobrym stanie ogólnym bez istotnych chorób współistniejących

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

Chorzy w gorszym stanie ogólnym z chorobami współistniejącymi

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

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

Chorzy z delecją 17p/mutacją *TP53*

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

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

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

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

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

Leczenie nawrotowej/opornej CLL

Wskazania do zastosowania drugiej i kolejnych linii leczenia są takie same jak wskazania do leczenia pierwszej linii. Podobnie jak w przypadku decyzji o rozpoczęciu leczenia pierwszej linii, również u chorych z nawrotem niekorzystne rokowniczo cechy biologiczne (LDH, β_2 -mikroglobuliny, aberracje chromosomowe) nie są wskazaniem do rozpoczęcia leczenia, jeżeli chory nie spełnia wyżej

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20;

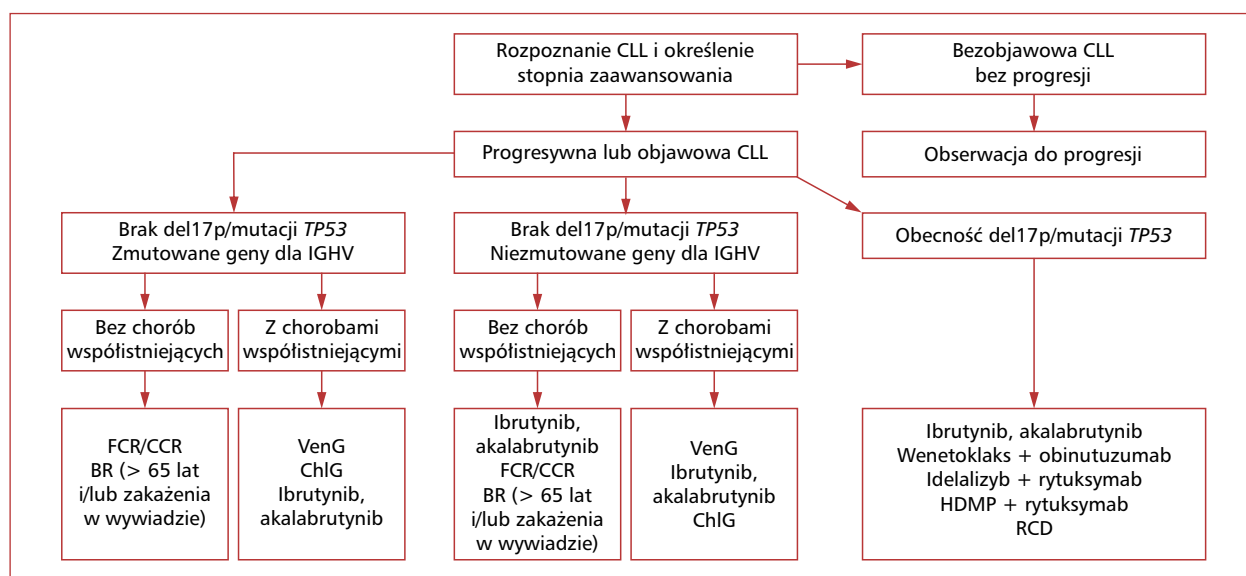
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja CLL między 6. a 24. mies. od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

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

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

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

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



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

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

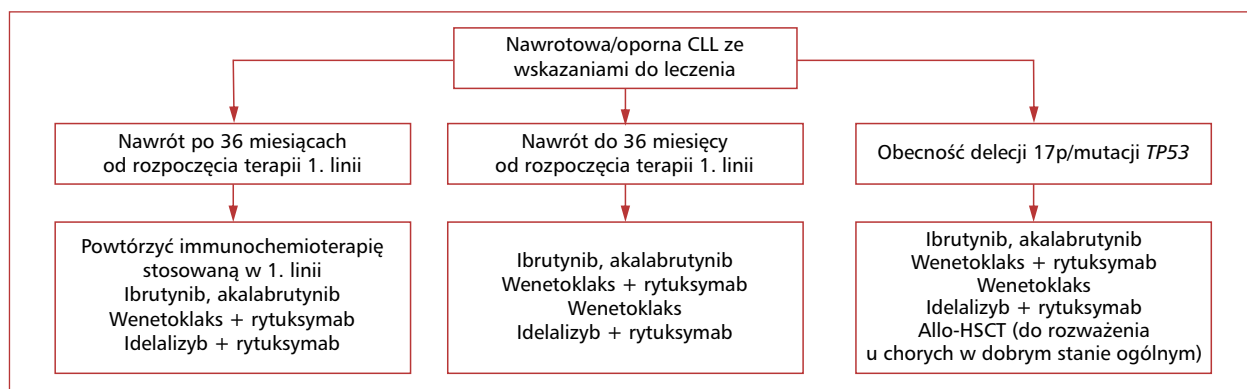
Podsumowując dostępne opcje terapeutyczne, w leczeniu kolejnych linii powinno się rozważyć zastosowanie inhibitorów BCR i BCL2 (połączeniu z rytuksymabem lub w monoterapii), jeśli są one dostępne. U chorych nieobciążonych czynnikami podwyższonego ryzyka (genetycznego lub klinicznego) można stosować schematy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

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

Postępowanie w zespole Richtera

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

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



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

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

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

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

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

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

Wiek (kontrowersyjne)

Czynniki środowiskowe

Reaktywacja EBV (kontrowersyjne)

Leczenie analogami puryn (kontrowersyjne)

Czynniki zależne od biologii białaczki

Kariotyp (brak del13q14)

Niezmutowane geny *IGVH*

Stereotypowe BCR

Krótkie telomery

Wysoka ekspresja CD38

Czynniki kliniczne

Limfadenopatia > 3 cm

Stadium zaawansowania wg Rai III/IVa

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

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

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

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

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

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

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

Diagnostyka i leczenie powikłań autoimmunizacyjnych

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

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

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

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

Podstawą leczenia AIHA są glikokortykosteroidy; najczęściej prednizon lub prednizolon w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, w dawce 1 mg/kg mc., zwiększonej do 1,5 mg/kg mc. w przypadku braku odpowiedzi. Leczenie prednizonem pozostaje skuteczne u większości pacjentów, zaleca się wówczas utrzymanie dawki leczniczej kortykosteroidu przez 2–6 tygodni, a następnie stopniowe odstawienie leku w ciągu 3 miesięcy. Aby uzyskać szybszą odpowiedź na leczenie, można stosować metyloprednizolon w jednorazowej dawce 1,0 g lub immunoglobuliny *i.v.* w dawce 0,4 g/kg mc./dobę przez 4–5 dni. Nie ma ogólnie przyjętego standardu leczenia drugiej linii u chorych nieodpowiadających na leczenie prednizonem lub z nawrotem hemolizy przy próbie jego odstawienia. W takich przypadkach proponuje się cztery cotygodniowe podania rytuksymabu w dawce 375 mg/m² (jeśli nie podawano go w 1. linii leczenia), cyklosporynę w dawce 5–8 mg/kg mc./dobę do uzyskania surowiczego stężenia leku wynoszącego 100–150 ng/ml lub mykofenolan mofetylu. Można stosować również doustnie cyklofosfamid lub azatioprynę [106–108]. Nieskuteczność farmakoterapii jest wskazaniem do splenektomii. Dearden [106] zaproponowała algorytm postępowania u pacjentów nieodpowiadających na kortykosteroidoterapię lub z nawrotem hemolizy przy próbie zmniejszenia dawki. W przypadku nieskuteczności dwutygodniowego podawania prednizonu w dawce 1,5 mg/kg mc. należy zastosować rytuksymab w dawce 375 mg/m², a po uzyskaniu odpowiedzi — leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu. Nieskuteczność rytuksymabu uzasadnia natomiast zaproponowanie pacjentowi usunięcia śledziony. Nawrót hemolizy podczas zmniejszania dawki prednizonu można próbować opanovać

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

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

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

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

Zespół autoimmunohemolityczny nieodpowiadający lub źle kontrolowany leczeniem immunosupresyjnym jest wskazaniem do leczenia cytoredukcyjnego. Preferuje się schematy o zwiększonym potencjale immunosupresyjnym, opracowane dla innych chorób limfoproliferacyjnych. Najczęściej stosuje się RCD (rytuksymab 375 mg/m² i.v. 1. dnia, cyklofosfamid 750 mg/m² 2. dnia, deksametazon 12 mg i.v. 1. i 2. dnia, a następnie p.o. w dniach 3.–7., cykle powtarzane co 3–4 tygodnie) lub R-COP (cyklofosfamid 750 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m², maksymalnie 2 mg, rytuksymab 375 mg/m² 1. dnia, prednizon 40 mg/m² w dniach 1.–5. co 21 dni) [109, 110]. Leczenie analogami puryn w monoterapii może zwiększać ryzyko wystąpienia AIHA, zwłaszcza jeśli są stosowane w monoterapii [36]. Obserwowano jednak przypadki ustąpienia hemolizy i/lub negatywizacji DAT podczas leczenia według schematów zawierających analogi puryn [111]. Znaczną skuteczność wykazuje też skoja-

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

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

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

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

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

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

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

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą zaliczaną do wtórnych niedoborów odporności.

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

Profilaktyka zakażeń

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

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

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

Profilaktyczne i terapeutyczne stosowanie immunoglobulin

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

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

Szczepienia ochronne

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

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

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

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

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

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

Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych

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

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

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

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

Leczenie zakażeń

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

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

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

Piśmiennictwo

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

10. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219–234, indexed in Pubmed: [1139039](#).
11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48(1): 198–206, doi: [10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v](#), indexed in Pubmed: [7237385](#).
12. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, ed. *Chronic lymphocytic leukemia: recent progress and future directions*. Liss, New York 1987: 253–264.
13. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–1916, doi: [10.1056/NEJM200012283432602](#), indexed in Pubmed: [11136261](#).
14. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(29): 4473–4479, doi: [10.1200/JCO.2009.27.8762](#), indexed in Pubmed: [20697090](#).
15. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1164–1174, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](#), indexed in Pubmed: [20888994](#).
16. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018; 131(17): 1910–1919, doi: [10.1182/blood-2017-10-810044](#), indexed in Pubmed: [29437592](#).
17. Jones J, Mato A, Coutre S, et al. Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials. *Br J Haematol*. 2018; 182(4): 504–512, doi: [10.1111/bjh.15421](#), indexed in Pubmed: [29873072](#).
18. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](#), indexed in Pubmed: [29715056](#).
19. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380(23): 2225–2236, doi: [10.1056/NEJMoa1815281](#), indexed in Pubmed: [31166681](#).
20. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94(6): 1848–1854, indexed in Pubmed: [10477713](#).
21. Lin K, Sherrington PD, Dennis M, et al. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 100(4): 1404–1409, doi: [10.1182/blood-2001-11-0066](#), indexed in Pubmed: [12149224](#).
22. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). Genetic and chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*. 2002; 16(6): 993–1007, doi: [10.1038/sj.leu.2402537](#), indexed in Pubmed: [12040431](#).
23. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006; 24(6): 969–975, doi: [10.1200/JCO.2005.03.7184](#), indexed in Pubmed: [16418492](#).
24. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016; 127(2): 208–215, doi: [10.1182/blood-2015-06-651125](#), indexed in Pubmed: [26486789](#).
25. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(25): 2425–2437, doi: [10.1056/NEJMoa1509388](#), indexed in Pubmed: [26639149](#).
26. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019; 381(5): 432–443, doi: [10.1056/NEJMoa1817073](#), indexed in Pubmed: [31365801](#).
27. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2517–2528, doi: [10.1056/NEJMoa1812836](#), indexed in Pubmed: [30501481](#).
28. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43–56, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](#), indexed in Pubmed: [30522969](#).
29. Ghia P, Rawstron A. Minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia: a way for achieving more personalized treatments. *Leukemia*. 2018; 32(6): 1307–1316, doi: [10.1038/s41375-018-0109-x](#), indexed in Pubmed: [29700386](#).
30. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 980–988, doi: [10.1200/JCO.2011.36.9348](#), indexed in Pubmed: [22331940](#).
31. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016; 128(24): 2770–2773, doi: [10.1182/blood-2016-05-714162](#), indexed in Pubmed: [27697770](#).
32. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](#), indexed in Pubmed: [29562156](#).
33. Kater AP, Kipps T, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (tx). *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 19–21, doi: [10.1182/blood-2020-136109](#).
34. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil — still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11(Suppl 1): S2–S6, doi: [10.1016/j.clml.2011.02.006](#).
35. Robak T, Blonski JZ, Jamrozik K, et al. A randomized, multicenter study (PALG CLL4/ML 21283) of maintenance treatment with rituximab versus observation after induction treatment with rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) regimen in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia: interim analysis. *Blood*. 2013; 122(21): 1640, doi: [10.1182/blood.v122.21.1640.1640](#).
36. Dearden C, Wade R, Else M, et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI), Haematological Oncology Clinical Studies Group, NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008; 111(4): 1820–1826, doi: [10.1182/blood-2007-07-101303](#), indexed in Pubmed: [18055869](#).
37. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor

- to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8–32, doi: [10.1016/j.ejca.2010.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.10.013), indexed in Pubmed: [21095116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095116/).
38. Lukenbill J, Kalaycio M. Fludarabine: a review of the clear benefits and potential harms. *Leuk Res*. 2013; 37(9): 986–994, doi: [10.1016/j.leukres.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.05.004), indexed in Pubmed: [23787174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787174/).
 39. Robak T, Błoński J, Skotnicki AB, et al. Rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) induction with rituximab maintenance in chronic lymphocytic leukemia: PALG-CLL4 (ML21283) trial. *Eur J Haematol*. 2018; 100(5): 465–474, doi: [10.1111/ejh.13042](https://doi.org/10.1111/ejh.13042), indexed in Pubmed: [29427355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427355/).
 40. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1863–1869, doi: [10.1200/JCO.2009.25.9630](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9630), indexed in Pubmed: [20212251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212251/).
 41. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Célgny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1756–1765, doi: [10.1200/JCO.2009.26.4556](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4556), indexed in Pubmed: [20194844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194844/).
 42. Robak T, Smolewski P, Cebula B, et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2006; 107(7): 1542–1550, doi: [10.1002/cncr.22196](https://doi.org/10.1002/cncr.22196), indexed in Pubmed: [16948126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16948126/).
 43. Fisher K, Kramer P, Busch R, et al. German CLL Study Group. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(26): 3559–3566, doi: [10.1200/JCO.2010.33.8061](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061), indexed in Pubmed: [21844497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844497/).
 44. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26): 3209–3216, doi: [10.1200/JCO.2011.39.2688](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688), indexed in Pubmed: [22869884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869884/).
 45. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. international group of investigators, German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 928–942, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1), indexed in Pubmed: [27216274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216274/).
 46. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–1110, doi: [10.1056/NEJMoa1313984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984), indexed in Pubmed: [24401022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401022/).
 47. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015; 29(7): 1602–1604, doi: [10.1038/leu.2015.14](https://doi.org/10.1038/leu.2015.14), indexed in Pubmed: [25634683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634683/).
 48. Goede V, Fischer K, Dyer M, et al. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study Study EHA Congress, 2018. Abstract S151.
 49. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873–1883, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60027-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60027-7).
 50. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 32–42, doi: [10.1056/NEJMoa1215637](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637), indexed in Pubmed: [23782158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782158/).
 51. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 213–223, doi: [10.1056/NEJMoa1400376](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376), indexed in Pubmed: [24881631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881631/).
 52. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(15): 3918–3927, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2856](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2856), indexed in Pubmed: [32209572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209572/).
 53. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019; 94(12): 1353–1363, doi: [10.1002/ajh.25638](https://doi.org/10.1002/ajh.25638), indexed in Pubmed: [31512258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/).
 54. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood*. 2020; 135(25): 2266–2270, doi: [10.1182/blood.2020004782](https://doi.org/10.1182/blood.2020004782), indexed in Pubmed: [32244251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244251/).
 55. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020; 34(3): 787–798, doi: [10.1038/s41375-019-0602-x](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x), indexed in Pubmed: [31628428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628428/).
 56. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2849–2861, doi: [10.1200/JCO.19.03355](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355), indexed in Pubmed: [32459600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/).
 57. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232): 1278–1291, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2), indexed in Pubmed: [32305093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/).
 58. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 997–1007, doi: [10.1056/nejmoa1315226](https://doi.org/10.1056/nejmoa1315226).
 59. Zinzani PL, Rambaldi A, Gaidano G, et al. Infection control in patients treated for chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology. *Leuk Res*. 2019; 81: 88–94, doi: [10.1016/j.leukres.2019.04.016](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.04.016), indexed in Pubmed: [31055248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055248/).
 60. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018; 132(23): 2446–2455, doi: [10.1182/blood-2018-05-850461](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850461), indexed in Pubmed: [30287523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287523/).
 61. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
 62. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840), indexed in Pubmed: [29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/).
 63. Jones J, Mato A, Wierda W, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 65–75, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9).

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

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

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

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

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem

Polish Experts' Position Statement on the use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab

Elżbieta Iskierka-Jażdżewska¹, Krzysztof Giannopoulos², Sebastian Grosicki³,
Krzysztof Jamrozik⁴, Tomasz Wróbel⁵, Jan Maciej Zaucha⁶, Marek Dudziński⁷, Łukasz Bołkuń⁸,
Ewa Bodzenta³, Joanna Drozd-Sokołowska⁹, Agnieszka Samborska¹⁰,
Anna Wolska-Washer¹, Iwona Hus⁴

¹Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁵Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁷Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 w Rzeszowie

⁸Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹⁰AbbVie, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Iskierka-Jażdżewska E, Giannopoulos K, Grosicki S, et al. Polish Experts' Position Statement on the use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of chronic lymphocytic leukemia with venetoclax combined with rituximab. Hematol Clin Pract. 2021; 12 (2): 67–71, DOI: 10.5603/HCP2021.0008. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą postacią białaczki u dorosłych w krajach półkuli zachodniej. Wenetoklaks, inhibitor BCL2, w połączeniu z rytuksymabem stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, zatwierdzoną do leczenia opornej i nawrotowej CLL. Neutropenia stwierdzona przed rozpoczęciem lub w trakcie powyższej terapii stanowi istotny problem kliniczny, który niejednokrotnie wiąże się z koniecznością zmniejszenia dawki lub czasowego odstawienia wenetoklaksu w początkowym okresie terapii.

Zdaniem ekspertów stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) podczas skojarzonego leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem jest uzasadnione u chorych

Adres do korespondencji: Elżbieta Iskierka-Jażdżewska, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: elaiskierka@gmail.com

z wyjściową liczbą neutrocytów poniżej 1000–500/mm³ oraz obecnością czynników wysokiego ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań. Drugą ważną grupą, w której podawanie G-CSF wydaje się uzasadnione, są chorzy, u których podczas zwiększania dawki wenetoklaksu obserwuje się bezobjawową neutropenię 3. stopnia. Stosowanie G-CSF może wówczas zapobiegać wystąpieniu zdarzeń uniemożliwiających utrzymanie zalecanej dawki wenetoklaksu oraz ciągłości leczenia.

Słowa kluczowe: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, neutropenia, przewlekła białaczka limfocytowa, rytuksymab, wenetoklaks

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 81–86

Abstract

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common adult leukaemia in western countries. Venetoclax, a BCL2 inhibitor, in combination with rituximab is an effective therapeutic option approved for the treatment of refractory and relapsed CLL. Neutropenia diagnosed before or during the above-mentioned therapy is a significant clinical problem, which often involves the need to reduce the dose or temporarily discontinue venetoclax in the initial period of therapy.

In Experts' opinion, the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) during venetoclax-rituximab combined therapy is reasonable in patients with baseline neutrocyte count < 1000–500/mm³ and with high-risk neutropenia. The second important group for the use of G-CSF are patients developing grade 3 asymptomatic neutropenia during venetoclax dose escalation.

Using G-CSF can prevent episodes that affect the maintenance of the venetoclax dose intensity and treatment continuity.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia, rituximab, venetoclax

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 81–86

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszą białaczką u dorosłych w krajach rozwiniętych i stanowi 25–30% wszystkich białaczek [1]. Zachorowalność na CLL wynosi 4–5 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Jest to choroba osób starszych; średni wiek chorych w chwili rozpoznania CLL wynosi 72 lata [2]. Ze względu na starzenie się populacji Polski liczba tych chorych w kolejnych latach będzie wykazywała tendencję wzrostową. Jednym z najważniejszych klinicznie niekorzystnych czynników prognostycznych przebiegu tej choroby pozostaje delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p). Jej następstwem jest monolub bialleliczna utrata genu supresorowego *TP53* w komórkach nowotworowych. Delecja w regionie 17p występuje u 5–8% chorych kwalifikowanych do pierwszej linii leczenia oraz u 23–44% pacjentów z nawrotową CLL [3]. Aberracja ta skutkuje szybszym postępowaniem choroby, opornością na leczenie i skróceniem czasu przeżycia [4].

Wenetoklaks i rytuksymab w leczeniu CLL

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem został zarejestrowany do leczenia chorych na nawrotową lub oporną CLL na podstawie wyników badania MURANO [5]. Celem tego otwartego randomizowanego badania klinicznego III fazy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego wenetoklaksem i rytuksymabem (VenR) z wynikami leczenia bendamustyną z rytuksymabem (BR). W grupie chorych otrzymujących VenR wskaźnik 2-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniósł 84,9%, zaś wśród chorych leczonych według schematu BR — 36,3% ($p < 0,001$). Podobne różnice obserwowano w podgrupie chorych z del17p, w której wskaźnik 2-letniego PFS wyniósł 81,5% u leczonych według schematu VenR i 27,8% u chorych otrzymujących BR (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,13; 95-proc przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,05–0,29) [5].

W Polsce leczenie wenetoklaksem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia obejmuje chorych na:

- oporną lub nawrotową CLL po co najmniej jednej linii immunochemioterapii;
- oporną lub nawrotową CLL z del17p lub mutacją *TP53*;
- CLL z delecją w regionie 17p lub mutacją *TP53*, u których leczenie ibrutynibem okazało się nieskuteczne [6].

Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów w profilaktyce neutropenii — wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO)

W badaniu MURANO najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 60,8% chorych z grupy leczonych VenR i 44,1% chorych z grupy otrzymujących BR [5]. Neutropenia u pacjentów z CLL zazwyczaj jest efektem naciekania szpiku kostnego przez komórki nowotworowe oraz mielotoksycznego działania stosowanych terapii (stopnie nasilenia neutropenii według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [NCI CTCAE] v. 5.0 przedstawiono w tab. 1) [7].

Neutropenia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej — stanu zagrażającego życiu, wymagającego hospitalizacji i leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania [8]. Wystąpienie gorączki neutropenicznej często prowadzi do zmniejszenia dawki leku lub opóźnienia leczenia, co może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność terapii [9]. W profilaktyce neutropenii można stosować czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Pobudza on namnażanie i różnicowanie komórek prekursorowych neutrofilów. Leki z tej grupy skracają okres neutropenii, wydłużają przeżycie komórek i poprawiają właściwości fagocytarne neutrofilów [10]. W praktyce klinicznej podawanie G-CSF prowadzi do:

- zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej;
- skrócenia okresu neutropenii 4. stopnia;
- zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu zakażeń;
- ograniczenia konieczności zmniejszenia dawki leku u chorych na nowotwór [10].

Podczas badania MURANO można było podawać G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej na podstawie wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American*

Tabela 1. Stopnie nasilenia neutropenii według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) v. 5.0 (źródło [7])

Stopień	Liczba neutrofilów
1	< ULN–1500/mm ³
2	< 1500–1000/mm ³
3	< 1000–500/mm ³
4	< 500/mm ³

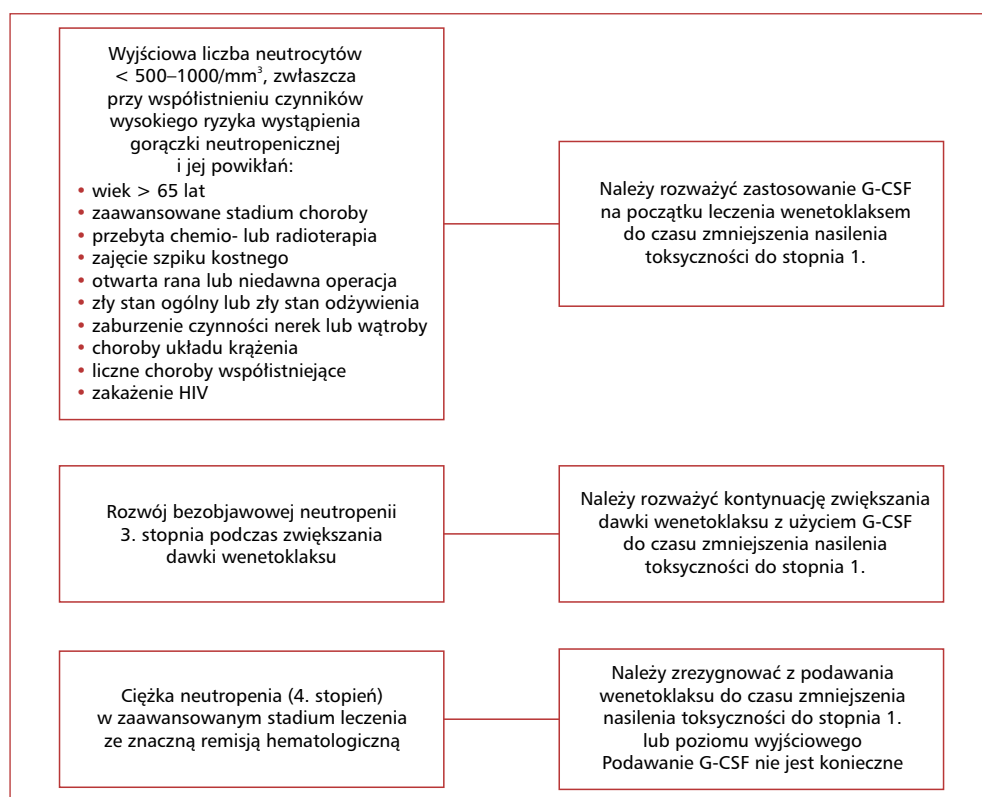
LLN (*lower limit of normal*) — dolna granica normy

Society of Clinical Oncology) lub doświadczenia i standardów poszczególnych ośrodków [11]. Zgodnie z zaleceniami ASCO zastosowanie profilaktyki pierwotnej z użyciem G-CSF zaleca się u chorych, u których ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej związanej z terapią wynosi co najmniej 20%. Dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań są:

- wiek powyżej 65 lat;
- zaawansowane stadium choroby;
- przebyta chemio- lub radioterapia;
- zajęcie szpiku kostnego;
- współistnienie otwartej rany lub niedawno przebyta operacja;
- zły stan ogólny lub zły stan odżywienia;
- zaburzenie czynności nerek lub wątroby;
- współistnienie choroby układu sercowo-naczyniowego;
- współistnienie wielu chorób;
- zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [11].

Stosowanie G-CSF w profilaktyce wtórnej zaleca się u chorych, u których w poprzednim cyklu leczenia wystąpił epizod neutropenii. Celem podania G-CSF jest wówczas obniżenie ryzyka wystąpienia neutropenii i gorączki neutropenicznej w kolejnym cyklu, a także uniknięcie konieczności zmniejszenia dawki leku lub przerwania terapii, co istotnie pogarsza skuteczność stosowanego leczenia. Z kolei u chorych z gorączką neutropeniczną nie należy rutynowo stosować G-CSF, ale można rozważyć jego podanie pacjentom obciążonym czynnikami związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań. Do czynników tych należą:

- spodziewana przedłużona (> 10 dni) i głęboka (< 0,1 × 10⁹/l) neutropenia;
- wiek powyżej 65 lat;
- niekontrolowana choroba pierwotna;
- współistnienie zapalenia płuc, nadciśnienia tętniczego, posocznicy lub inwazyjnego zakażenia grzybiczego;
- wystąpienie gorączki w trakcie hospitalizacji [11].



Rycina 1. Algorytm wykorzystania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem

Stanowisko ekspertów

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) wskazaniem do przerywania leczenia wenetoklaksem lub zmniejszenia jego dawki jest stwierdzenie bezobjawowej neutropenii 4. stopnia lub współistnienie neutropenii 3. lub 4. stopnia z gorączką lub innymi cechami infekcji. Należy wówczas rozważyć włączenie leczenia wspomagającego z zastosowaniem G-CSF.

Zdaniem ekspertów celem podawania G-CSF powinno być zarówno zapobieganie wystąpieniu gorączki neutropenicznej, jak i zmniejszenie nasilenia neutropenii. Takie postępowanie ma kluczowe znaczenie dla utrzymania odpowiedniego dawkowania wenetoklaksu, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Podawanie chorym zmniejszonej dawki wenetoklaksu ogranicza skuteczność leczenia i zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii.

Zdaniem ekspertów stosowanie G-CSF jest uzasadnione u chorych:

- z wyjściową liczbą neutrocytów poniżej 1000–500/mm³ (neutropenia ≥ 3. stopnia), zwłaszcza z neutropenią obarczoną wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej po-

wikłań zgodnie z wytycznymi ASCO; leczenie G-CSF należy kontynuować do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1.;

- z bezobjawową neutropenią 3. stopnia pojawiającą się podczas zwiększania dawki wenetoklaksu; leczenie G-CSF należy kontynuować do czasu zmniejszenia nasilenia toksyczności do stopnia 1.

Jeśli ciężka neutropenia (4. stopnia) wystąpi w zaawansowanym stadium leczenia, to po uzyskaniu istotnej remisji hematologicznej należy przerwać stosowanie wenetoklaksu, a podawanie G-CSF nie jest konieczne. Gdy nasilenie toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, można wznowić leczenie wenetoklaksem w dotychczasowej dawce.

Na podstawie doświadczenia ekspertów opracowano algorytm wykorzystania G-CSF w leczeniu CLL za pomocą wenetoklaksu (ryc. 1).

Eksperti podkreślają, że:

- neutropenia jest częstym i istotnym klinicznie zdarzeniem niepożądanym w trakcie terapii wenetoklaksem;
- celami profilaktyki neutropenii są zapobieganie wystąpieniu gorączki neutropenicznej

oraz utrzymanie odpowiedniej intensywności dawkowania leku, co ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia;

- należy ściśle monitorować przebieg leczenia G-CSF.

Podsumowanie

Ze względu na niejednorodny charakter CLL leczenie należy dostosować indywidualnie z uwzględnieniem czynników prognostycznych, w tym del17p. Jedną z opcji terapeutycznych w opornej i nawrotowej CLL jest inhibitor BCL2 — wenetoklaks — stosowany w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem. Neutropenia, będąca jednym z najczęstszych powikłań terapii z użyciem wenetoklaksu, stanowi istotny problem kliniczny. Zastosowanie G-CSF może zapobiegać wystąpieniu neutropenii, zmniejszyć jej nasilenie lub skrócić okres jej trwania, a także obniżyć ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej i jej powikłań. Ponadto podaż G-CSF zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania właściwego dawkowania wenetoklaksu, co korzystnie wpływa na skuteczność terapii. Ostateczną decyzję o podaniu G-CSF w trakcie terapii wenetoklaksem powinien podjąć lekarz na podstawie stanu klinicznego chorego.

Oświadczenie

Firma AbbVie sfinansowała i zorganizowała spotkanie ekspertów, na podstawie którego powstała niniejsza publikacja. Wsparcie w napisaniu i redagowaniu publikacji zapewнили Dorota Szymańska i Michał Piotrowski z *Proper Medical Writing* w Warszawie (Polska). Pomoc redakcyjną sfinansowała firma AbbVie. Firma AbbVie uczestniczyła w przeglądzie i zatwierdzeniu treści. Autorzy mieli dostęp do wszystkich istotnych danych i spełniają kryteria autorstwa według ICMJE. Nie wypłacano honorariów za autorstwo publikacji.

Konflikt interesów

Anna Wolska-Washer, Ewa Bodzenta, Sebastian Grosicki, Łukasz Bołkun deklarują brak konfliktu interesów. Jan Maciej Zaucha: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Takeda, Roche, Janssen, BMS, Abbvie, Roche, Amgen; badania kliniczne: BMS, Takeda. Tomasz Wróbel: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Janssen. Joanna Drozd-Sokołowska: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Janssen. Iwona

Hus: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie. Krzysztof Jamrozak: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Janssen, Astra Zeneca, Roche, AbbVie; honoraria za prelekcje: AbbVie, Janssen, Astra Zeneca, Roche; wsparcie badawcze: AbbVie, Janssen. Krzysztof Giannopoulos: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead, Sandoz, Pfizer, Teva; finansowanie badań przez: TG Therapeutics, Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bei-Gene, Janssen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Takeda, Roche, Karyopharm, GSK, Gilead. Marek Dudziński: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: AbbVie, Roche, Janssen. Elżbieta Iskierka-Jażdżewska: konsultant/członek komitetu doradczego/prelegent: Amgen, Abbvie, Janssen, Sandoz, Novartis. Agnieszka Samborska: pracownik AbbVie, może być w posiadaniu akcji lub opcji firmy AbbVie.

Piśmiennictwo

1. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009; 94(4): 550–565, doi: [10.3324/haematol.2008.002451](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.002451).
2. Hallek M, Shanafelt T, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018; 391(10129): 1524–1537, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30422-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30422-7).
3. Tam CS, Stilgenbauer S. How best to manage patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion and/or TP53 mutation? *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(3): 587–593, doi: [10.3109/10428194.2015.1011641](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1011641).
4. Jaśkowiak K, Golicki D. Biała księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. HealthQuest, Warszawa 2017. <https://docplayer.pl/47519942-Biala-ksiega-przewlekla-bialaczka-limfocytowa.html> (September 20, 2021).
5. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: 29562156.
6. Załącznik B.103. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1). https://hematoonkologia.pl/upload/programy-lekowe/B103_od_01-2019.pdf (September 20, 2021).
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (September 20, 2021).
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106(10): 2258–2266, doi: [10.1002/cncr.21847](https://doi.org/10.1002/cncr.21847), indexed in Pubmed: 16575919.

9. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, et al. Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU). Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer*. 2008; 16(11): 1299–1309, doi: [10.1007/s00520-008-0430-4](https://doi.org/10.1007/s00520-008-0430-4), indexed in Pubmed: [18351398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18351398/).
10. Sławiński J. Growth factors in the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Hematologia*. 2014; 5(4): 272–284.
11. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199–3212, doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488), indexed in Pubmed: [26169616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169616/).

Skuteczna terapia midostauryną u pacjenta z agresywną mastocytozą układową

Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis

Karolina Chromik¹, Patrycja Rozwadowska², Grzegorz Helbig¹

¹Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe, Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Chromik K, Rozwadowska P, Helbig G. Effective midostaurin treatment in a patient with aggressive systemic mastocytosis. Hematol Clin Pract. 2021; 12 (2): 72–76, DOI: 10.5603/HCP.2021.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) jest rzadką chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, której przyczyną jest mutacja somatyczna w obrębie genu *KIT*, prowadząca do nadmiernej proliferacji patologicznych komórek tucznych. Skutkuje to nieprawidłowym gromadzeniem się mastocytów w skórze lub innych narządach. Wyróżnia się SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN), agresywną SM (ASM) i białaczkę z komórek tucznych (MCL), wszystkie powyższe określane są jako zaawansowana SM (AdvSM). Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu ASM w Polsce pozostaje kladrybina, która jednak nie posiada rejestracji w tym wskazaniu w odróżnieniu od inhibitora wielokinazowego — midostauryny oraz imatynibu. Ten ostatni lek może być zastosowany w przypadku pacjenta, u którego nie stwierdza się mutacji *c-KIT* D816V lub status tej mutacji pozostaje nieznan.

W pracy opisano 61-letnią kobietę z ASM, której towarzyszyła pancytopenia, hepatosplenomegalia i włóknienie szpiku z uogólnioną sklerotyzacją struktur kostnych. Chora rozpoczęła leczenie kladrybiną, jednak ze względu na brak efektu po 3 cyklach, w kolejnej linii zastosowano midostaurynę. Początkowo u chorej wystąpiła neutropenia, co było powodem redukcji dawki leku. Na dalszych etapach leczenia obserwowano poprawę parametrów morfotycznych krwi i regresję zmian narządowych. Pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie, a lek był dobrze tolerowany. Midostauryna stanowi obiecującą opcję leczenia u pacjenta z ASM i nieskutecznością kladrybiny.

Słowa kluczowe: agresywna mastocytoza układowa, kladrybina, midostauryna

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 87–92

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare neoplastic disease of the haematopoietic system characterized by the presence of a somatic mutation in the *KIT* gene, leading to excessive proliferation of pathological mast cells. This results in abnormal growth of mast cells in the skin and other organs. There are following variants of SM: SM with an associated haematological neoplasm (SM-AHN),

aggressive SM (ASM) and mast cell leukaemia (MCL), they all are referred to as advanced SM (AdvSM). The drug of choice in the treatment of ASM in Poland is cladribine, which, however, is not approved in this indication, unlike the multikinase inhibitor — midostaurin and imatinib. The latter drug can be used when c-KIT D816V mutation remains negative or unknown.

A 61-year-old female with ASM, accompanied by pancytopenia, hepatosplenomegaly and bone marrow fibrosis with sclerotic bone lesions was reported. The patient was initially treated with cladribine, but due to lack of efficacy after 3 cycles, midostaurin was used as a second option. Initially, the patient developed neutropenia, which led to dose reduction. Treatment continuation resulted in improvement of blood counts and regression of organ changes. Finally, the patient achieved a partial response and the drug was well tolerated. Midostaurin remains a promising treatment option in a patient with ASM and cladribine ineffectiveness.

Key words: aggressive systemic mastocytosis, cladribine, midostaurin

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 87–92

Wprowadzenie

Mastocytoza jest rzadką chorobą nowotworową układu krwiotwórczego, która zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 r. należy do grupy nowotworów mieloidalnych [1]. Dokładna częstość występowania i chorobowość nie jest znana, ale na podstawie retrospektywnych europejskich badań szacuje się, że mastocytoza występuje u 1 na 10 000 osób [2]. Objawy u pacjentów z mastocytozą są różnorodne i w zależności od postaci choroby mogą ograniczać się do zmian skórnych lub mogą mieć charakter układowy, wynikający z nacieczenia narządów z ich dysfunkcją. Wśród mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) wyróżniamy następujące postaci: indolentną mastocytozę układową (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tlącą się mastocytozę układową (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*), mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*), agresywną mastocytozę układową (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) i białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*). Postacie SM-AHN, ASM i MCL zaliczamy do zaawansowanej SM (AdvSM, *advanced systemic mastocytosis*) [1]. U niemal wszystkich pacjentów, niezależnie od podtypu choroby, stwierdza się obecność autoaktywującej mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT*. W 90% przypadków jest to mutacja D816V. Pozostałe mutacje genu *KIT* (tj. V560G, D815K, D816Y) występują sporadycznie [3]. Kryteria mastocytozy układowej przedstawiono w tabeli 1 [1]. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta na podstawie obecności lub braku tak zwanych objawów B i C — tabela 2 [1].

Lekiem pierwszego wyboru w terapii pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową na świecie jest midostauryna, natomiast w Polsce — kladrybina, która nie ma rejestracji w tym wskazaniu. Inne możliwości terapeutyczne obejmują peginterferon alfa, imatynib (gdy nie stwierdza się obecności mutacji *c-KIT* D816V lub status tej mutacji pozostaje nieznany) albo hydroksykarbamid [4].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 61, po raz pierwszy została przyjęta na oddział hematologii w czerwcu 2019 roku z powodu pancytopenii. W wywiadzie obfite, przedłużone krwawienie po planowym zabiegu ginekologicznym w 2006 roku, od tamtej pory pacjentka pozostawała pod kontrolą lekarza hematologa. Z powodu nasilających się dolegliwości bólowych o charakterze ucisku pod lewym łukiem żebrowym w październiku 2014 roku zgłosiła się do lekarza internisty, w badaniu przedmiotowym śledziona wystająca na około 3 cm spod łuku żebrowego. W wykonanej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczniło się powiększoną śledzionę (w wymiarze dwubiegunowym 153 mm), poza tym wynik badania w normie. W kontrolnym badaniu CT w marcu 2019 roku, przy dodatkowo w badaniu przedmiotowym wy-czuwalnej wątrobie, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 140 mm, wątroba znacznie powiększona, w wymiarze przednio-tylnym (AP, *anterior-posterior*) 203 mm. Ponadto w ocenie miednicy uwagę zwracała uogólniona sklerotyzacja struktur kostnych dotycząca głównie kości biodrowych, a w klatce piersiowej pojedyncze podopłucnowe guzki w obu płucach oraz dość liczne niepowiększo-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) [1]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze
Obecność wieloogniskowych nacieków z komórek tucznych (≥ 15 w agregacie) w materiale biopsyjnym szpiku kostnego lub innych narządów poza skórą	Nieprawidłowa morfologia (komórki wrzecionowate) $> 25\%$ komórek tucznych w trepanobiopsji szpiku lub innym narządzie poza skórą lub $> 25\%$ wszystkich komórek tucznych w aspiracie szpiku kostnego, które wykazują morfologię niedojrzałą lub atypową
	Obecność aktywującej mutacji w kodonie 816 genu <i>c-KIT</i> (zwykle mutacja D816V) w szpiku kostnym, krwi obwodowej lub materiale pobranym z innego narządu poza skórą
	Ekspresja antygenu CD25 z lub bez obecności antygenu CD2 na powierzchni komórek tucznych izolowanych ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub innego narządu poza skórą
	Zwiększone stężenie tryptazy w surowicy krwi > 20 ng/ml (z wyjątkiem przypadków, w których stwierdzono obecność towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego)
Rozpoznanie SM: 1 kryterium duże + 1 małe lub 3 małe	

Tabela 2. Objawy B i C [1]

Objawy B	Objawy C
Obecność nacieku z komórek tucznych w obrębie szpiku ($> 30\%$) w formie ogniskowych, gęstych agregatów ze stężeniem całkowitym tryptazy we krwi > 200 ng/ml	Nieprawidłowa funkcja szpiku pod postacią jedno- lub wieloliniowej cytopenii (PLT $< 100 \times 10^9/l$, Hb < 10 g/dl ANC $< 1 \times 10^9/l$)
Obecność objawów dysplazji lub mieloproliferacji w linii innej niż linia komórek tucznych, niespełniających jednak kryterium rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego przy prawidłowych wynikach morfologii i rozmazu krwi	Hepatomegalia w badaniu przedmiotowym ze wzrostem aktywności enzymów wątrobowych z wodobrzuszem i/lub nadciśnieniem wrotnym
Hepatomegalia bez zaburzenia funkcji wątroby i/lub splenomegalia w badaniu przedmiotowym bez cech hipersplenizmu i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (> 2 cm)	Powiększenie śledziony w badaniu przedmiotowym z cechami hipersplenizmu
	Zajęcie układu kostnego z dużymi ogniskami osteolizy z towarzyszącymi patologicznymi złamaniami lub bez nich (osteoporoza z złamaniami kości nie jest objawem typu C)
	Zaburzenia wchłaniania z utratą masy ciała
	Zagrażające życiu uszkodzenie innego narządu lokalnym naciekiem komórek tucznych

ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilii; Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

ne węzły chłonne w śródpiersiu do 7 mm w osi krótkiej. Od maja 2019 roku w morfologii obserwowano pancytopenię [płytki krwi (PLT, *platelets*) = $120 \times 10^9/l$, hemoglobina (Hb) = 9,7 g/dl, białe krwinki (WBC, *white blood cells*) = $2,9 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC, *absolute neutrophil count*) = $1,34 \times 10^9/l$]. W toku badań wykluczono niedobory witaminy B12, kwasu foliowego i żelaza. Celem poszerzenia diagnostyki, z podejrzeniem nowotworu układu krwiotwórczego, pacjentka została skierowana na oddziału hematologii.

W trakcie pierwszej hospitalizacji w czerwcu 2019 roku w morfologii obserwowano dalsze spadki

wartości morfotycznych krwi (PLT = $100 \times 10^9/l$, Hb = 8,5 g/dl, WBC = $2,4 \times 10^9/l$, ANC = $1,15 \times 10^9/l$). W rozmazie krwi obwodowej i wynikach badań biochemicznych nie stwierdzono istotnych odchyień. Palpacyjnie śledziona wystająca na 5 cm spod łuku żeberowego. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej powiększona śledziona (w wymiarze dwubiegunowym 178 mm), wątroba o wymiarach jak poprzednio. Aspiracja szpiku trudna, szpik bezgrudkowy, nie do oceny cytologicznej, wykonano trepanobiopsję szpiku. Immunofenotypowo wykluczono obecność komórek blastycznych, stwierdzono 28,6% mastocytów o patologicznym

fenotypie CD117+, CD2+/CD25+. W ocenie histopatologicznej szpiku we wszystkich przestrzeniach międzybełczkowych stwierdzono rozlane włóknienie retikulinowe III stopnia oraz ogniskowe włóknienie kolagenowe I stopnia (Masson +). Ponadto około 80% szpiku zajmowały gęste, rozlane, wieloogniskowe nacieki z komórek tucznych (CD117+), w których dominowały komórki wrzecionowate. W badaniu z zastosowaniem reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) krwi obwodowej wykluczono obecność onkogenów JAK2 V617F i BCR/ABL.

Podczas kolejnego pobytu w morfologii stabilna pancytopenia (PLT = $114 \times 10^9/l$, Hb = 9,7 g/dl, WBC = $3,4 \times 10^9/l$, ANC = $2,6 \times 10^9/l$), rozmaz krwi obwodowej w normie. W wynikach badań biochemicznych zwracała uwagę nieznacznie zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP, *alkaline phosphatase*) = 154,5 j.m./l, N: 30–120). Potwierdzono u chorej obecność mutacji D816V w obrębie genu *KIT* w szpiku kostnym za pomocą RT-PCR oraz stwierdzono zwiększone stężenie tryptazy w surowicy (245 ng/ml, N: < 11,4 ng/ml). U pacjentki w leczeniu I linii zastosowano kładrybinę (2-CdA) w dawce 0,14 mg/kg m.c. przez 5 dni (50 mg kładrybiny/cykl). Leczenie było dość dobrze tolerowane, jednak pacjentka w okresie pomiędzy hospitalizacjami wymagała substytucji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Po 3 cyklach terapii 2-CdA w morfologii wykazano pogłębiającą się pancytopenię (PLT = $88 \times 10^9/l$, Hb = 8,1 g/dl, WBC = $2,56 \times 10^9/l$, ANC = $1,28 \times 10^9/l$), pacjentka częściej pozostawała zależna od przetoczeń KKCz, w ciągu 8 tygodni wymagała podania 4 j. KKCz. W wynikach badań dodatkowych zwracały uwagę cechy hemolizy: zwiększone stężenie bilirubiny wolnej (23,54 $\mu\text{mol/l}$, N: 1,7–17,7), zmniejszone stężenie haptoglobiny (< 0,07 g/l, N: 0,3–2), zwiększona retikulocytoza (6,94%, N: 0,5–2). W badaniu palpacyjnym śledziona sięgająca dołu biodrowego. W USG jamy brzusznej stwierdzono progresję wielkości śledziony (220 mm), wątroba AP 160 mm. Z powodu hemolizy do leczenia włączono prednizon w dawce 20 mg/dobę. Kontrolne stężenie tryptazy po 3 cyklach leczenia kładrybiną 142 $\mu\text{g/l}$.

Wobec cech progresji mastocytozy w połowie maja 2020 roku zmieniono leczenie na midostaurynę w dawce 2 $\times$ 100 mg/dobę. Po miesiącu stosowania leku w morfologii stwierdzono PLT = $112 \times 10^9/l$, Hb = 9,3 g/dl, WBC = $1,7 \times 10^9/l$, ANC = $0,98 \times 10^9/l$. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL)

z powodu neutropenii odstawiono lek na okres dwóch tygodni, a po osiągnięciu wartości ANC > $1,0 \times 10^9/l$ włączono ponownie midostaurynę w dawce zredukowanej 2 $\times$ 50 mg/dobę. Tolerancja leczenia dobra; pacjentka nie wymagała przetoczeń krwi i jej składników. Ponadto nie zaobserwowano u chorej podczas pół roku stosowania leku żadnych działań niepożądanych. Chora pozostaje pod kontrolą poradni hematologicznej, monitorowana co najmniej raz w miesiącu. Podczas ostatniej oceny stanu choroby stwierdzono stabilne wartości parametrów morfotycznych, w USG jamy brzusznej znaczną regresję wielkości wątroby i śledziony (wątroba w wymiarze AP 115 mm, śledziona w wymiarze dwubiegunowym 132 mm). Pacjentka neguje jakiegokolwiek dolegliwości i skutki uboczne leku. Wobec dobrego efektu leczenia przy braku działań niepożądanych utrzymano dawkę leku 2 $\times$ 50 mg/dobę. Chora aktualnie nie wyraża zgody na zaproponowaną procedurę allotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dyskusja

Agresywna mastocytoza układowa jest rzadką postacią mastocytozy układowej, stanowiącą około 5% wszystkich przypadków SM [5]. Rozpoznanie ASM niejednokrotnie stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne nawet dla doświadczonych klinicystów, ponieważ u większości chorych nie występują typowe zmiany skórne, a objawy układowe są mało charakterystyczne. Rokowanie w tym podtypie jest znacznie gorsze niż w ISM czy SSM. Mediana przeżycia wynosi około 41 miesięcy, a ryzyko transformacji do ostrej białaczki 5% [6].

U każdego pacjenta z podejrzeniem SM należy ocenić rozmaz krwi obwodowej celem wykluczenia obecności towarzyszącego/innego nowotworu hematologicznego lub w poszukiwaniu komórek tucznych. W opisywanym przypadku we krwi obwodowej nie stwierdzono odchyleń. Następnym krokiem w ocenie przyczyny pancytopenii i hepatosplenomegalii jest badanie szpiku kostnego. Typowo u pacjentów z SM w badaniu histopatologicznym stwierdza się wrzecionowate komórki tuczne, a nacieki mastocytami są przeplatane komórkami limfohistiocytarnymi, granulocytami eozynofilowymi i komórkami plazmatycznymi. Nacieki często gromadzą się wokół naczyń krwionośnych, a towarzyszy im gęsta sieć włókien retikulin. U większości chorych w naciekach komórek tucznych obserwuje się nadmierną angiogenezę. Składnik limfocytarny może być bardzo wyraźny w niektórych przypadkach, tak że począt-

kowo można błędnie podejrzewać rozpoznanie indolentnego chłoniaka nieziarniczego, zwłaszcza w postaci ISM. Pacjenci z jednym z agresywnych podtypów SM mogą wykazywać liczniejsze, większe i czasami zlewające się nacieki mastocytarne. Rozległej infiltracji szpiku kostnego może towarzyszyć cytopenia, obejmująca wszystkie elementy komórkowe krwi [7]. Wykazano, że nowotworowe mastocyty szpiku kostnego wytwarzają czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, co jest zgodne z opisanym powyżej stwierdzeniem nadmiernej angiogenezy. Włóknienie szpiku jest szczególnie nasilone w postaciach AdvSM, co zaobserwowano u opisywanej pacjentki [8]. Hepatosplenomegalia występuje u połowy pacjentów z SM, a jej diagnostyka stanowi trudność, ponieważ jako objaw niespecyficzny może świadczyć o innych chorobach układowych niż nowotwory układu krwiotwórczego, wliczając w to schorzenia autoimmunologiczne, sercowo-naczyniowe, lite nowotwory/przerzuty czy choroby infekcyjne [9]. Wyniki badań obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) czy TK są mało charakterystyczne dla mastocytozy, a podejrzane nowotworowo zmiany w wątrobie bądź śledzionie w pierwszej kolejności wymagają różnicowania ze zmianami metastatycznymi. Hepatosplenomegalia występująca u pacjentki wynikała najpewniej z naciekania wątroby i śledziony przez komórki tuczne, co pogorszyło funkcje tych narządów. W efekcie uszkodzenia wątroby obserwowano podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej. To odchylenie często występuje u pacjentów z SM [10]. Naukowcy z Mayo przeanalizowali 580 pacjentów z SM. Liczba płytek $< 150 \times 10^9/l$, niedokrwistość poniżej normy skorygowanej o płeć i zwiększona aktywność ALP to 3 niezależne od wieku i kategorii morfologicznej czynniki ryzyka, które determinowały przeżycie zarówno w przypadku ISM/SSM, jak i zaawansowanej SM [11].

Należy zwrócić uwagę na występowanie u opisywanej chorej uogólnionej sklerotyzacji struktur kostnych, ponieważ zmiany te występują tylko w około 1/3 przypadków ASM [10]. W każdym przypadku wymagałyby one jednak potwierdzenia histologicznego.

W terapii, niezależnie od rodzaju SM, należy przede wszystkim unikać czynników, które mogą aktywować komórki tuczne, między innymi substancji uczulających, oraz leczyć pacjentów objawowo. Midostauryna jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej FLT3 i wykazuje aktywność przeciwko zmutowanym formom kinazy tyrozynowej receptora protoonkogenu *KIT* w zaawansowanych posta-

ciach choroby [12]. Pacjentka w pierwszej kolejności była leczona kładrybiną (2-CdA). Kładrybina do czasu pojawienia się na rynku midostauryny była lekiem I wyboru ze względu na dużą skuteczność obserwowaną we wszystkich wariantach AdvSM. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie wynoszą 50–60% w zależności od wariantu SM i są nieco wyższe u chorych na SM-AHN w porównaniu z chorymi na ASM. Dotychczas nie przeprowadzono badań, które umożliwiłyby bezpośrednie porównanie kładrybiny z midostauryną co do skuteczności leczenia AdvSM [13]. Pacjentka dobrze tolerowała wlew leku, jednak pomiędzy kolejnymi cyklami obserwowano pogłębiającą się pancytopenię, a pacjentka stała się zależna od przetoczeń KKCz. Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych wystąpiła hemoliza. Cechy progresji mastocytozy zadecydowały o zmianie leczenia i przejściu na terapię midostauryną. Po miesiącu jej stosowania z powodu neutropenii lek musiał zostać czasowo odstawiony. U opisywanej pacjentki neutropenia ciężka III stopnia była jedynym objawem niepożądanym leczenia midostauryną. Objaw ten występuje u 24% pacjentów. Statystycznie leczeniu midostauryną najczęściej towarzyszą objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka), w drugiej kolejności cytopenie obwodowe [14]. W badaniu rejestracyjnym midostauryny, obejmującym 89 chorych (16 na ASM, 57 na SM-AHN oraz 16 na MCL), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i biegunka o niskim nasileniu. Nowa lub pogarszająca się neutropenia III lub IV stopnia, niedokrwistość i trombocytopenia wystąpiły odpowiednio u 24%, 41% i 29% pacjentów, głównie u osób z wcześniej występującą cytopenią. Całkowity odsetek odpowiedzi w tym badaniu wyniósł 60%. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 28,7 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji 14,1 miesiąca [15].

Podsumowanie

Midostauryna pozostaje skutecznym lekiem u pacjenta z zaawansowaną mastocytozą i wcześniejszą nieskutecznością kładrybiny.

Piśmiennictwo

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: 27069254.
2. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014; 166(4): 521–528, doi: [10.1111/bjh.12916](https://doi.org/10.1111/bjh.12916), indexed in Pubmed: 24761987.

3. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006; 108(7): 2366–2372, doi: [10.1182/blood-2006-04-015545](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-015545), indexed in Pubmed: [16741248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741248/).
4. Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 790–794, doi: [10.1002/ajh.21561](https://doi.org/10.1002/ajh.21561), indexed in Pubmed: [19890907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19890907/).
5. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(7): 692–699, doi: [10.1002/ajh.24382](https://doi.org/10.1002/ajh.24382), indexed in Pubmed: [27060898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060898/).
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727–5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237), indexed in Pubmed: [19363219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363219/).
7. Horny HP, Valent P. Histopathological and Immunohistochemical Aspects of Mastocytosis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002; 127(2): 115–117, doi: [10.1159/000048180](https://doi.org/10.1159/000048180).
8. Horny HP, Valent P, Horny HP, et al. Recent advances in mastocytosis research. Summary of the Vienna Mastocytosis Meeting 1998. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 120(1): 1–7, doi: [10.1159/000024214](https://doi.org/10.1159/000024214), indexed in Pubmed: [10529583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529583/).
9. Pardanani A, Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol*. 2010; 17(2): 125–132, doi: [10.1097/MOH.0b013e3283366c59](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283366c59), indexed in Pubmed: [20075725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075725/).
10. Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, et al. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016; 30(12): 2342–2350, doi: [10.1038/leu.2016.190](https://doi.org/10.1038/leu.2016.190), indexed in Pubmed: [27416984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416984/).
11. Pardanani A, Shah S, Mannelli F, et al. Mayo alliance prognostic system for mastocytosis: clinical and hybrid clinical-molecular models. *Blood Adv*. 2018; 2(21): 2964–2972, doi: [10.1182/bloodadvances.2018026245](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018026245), indexed in Pubmed: [30413432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413432/).
12. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, et al. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2018; 32(2): 470–478, doi: [10.1038/leu.2017.234](https://doi.org/10.1038/leu.2017.234), indexed in Pubmed: [28744009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28744009/).
13. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(3): 363–377, doi: [10.1002/ajh.25371](https://doi.org/10.1002/ajh.25371), indexed in Pubmed: [30536695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536695/).
14. Stone RM, Manley PW, Larson RA, et al. Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2018; 2(4): 444–453, doi: [10.1182/bloodadvances.2017011080](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017011080), indexed in Pubmed: [29487059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487059/).
15. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, Akin C, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513098), indexed in Pubmed: [27355533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355533/).

Zastosowanie midostauryny w leczeniu chorych z zaawansowaną mastocytozą układową

The use of midostaurin in the treatment of advanced systemic mastocytosis

Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Justyna Kozińska, Oliwia Bachanek-Mitura

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Hus M, Szudy-Szczyrek A, Kozińska J, et al. The use of midostaurin in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12 (2): 72–76, DOI: 10.5603/HCP.2021.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Mastocytoza układowa (SM) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN), charakteryzującym się klonalnym rozrostem i gromadzeniem się komórek tucznych w różnych narządach, głównie w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie czy węzłach chłonnych. W zaawansowanej postaci SM prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Przebieg kliniczny jest wysoce różnorodny, od powolnego do bardzo agresywnego z postępującą niewydolnością wielonarządową i istotnym ryzykiem transformacji białaczkowej. Rozpoznanie zaawansowanej SM stanowi wskazanie do podjęcia terapii cytoredukcyjnej. Dotychczas stosowano różne strategie leczenia, w tym kladrybinę (2-CDA), imatynib, interferon alfa (IFN- α), a także klasyczne cytostatyki (hydroksykarbamid, cytarabina lub fludarabina). Żadne z wymienionych opcji nie przynosiły jednak zadowalających wskaźników odpowiedzi. Obecnie największe nadzieje budzi midostauryna — wielotorowy inhibitor kinazy tyrozynowej. Lek został zatwierdzony do terapii zaawansowanych postaci SM przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w kwietniu 2017 roku na podstawie wyników badania klinicznego II fazy #CPKC412D2201. W niniejszej pracy przedstawiliśmy opisy przypadków dwojga chorych z rozpoznaniem agresywnej SM (ASM) oraz SM z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) leczonych midostauryną w ramach programu wczesnego dostępu do leku.

Słowa kluczowe: mastocytoza układowa, agresywna mastocytoza układowa, mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem hematologicznym, midostauryna

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 93–100

Abstract

Systemic mastocytosis (SM) is a rare myeloproliferative neoplasms (MPN) characterized by clonal growth and accumulation of mast cells in various organs, mainly in the skin, bone marrow, liver, spleen, and lymph nodes. In its advanced form, SM leads to impairment of their function. The clinical course is highly variable, ranging from slow to very aggressive with progressive multi-organ failure and a significant risk of leukemic transformation. Advanced SM is an indication for cytoreductive therapy. So far, various treatment strategies have been used, including cladribine (2-CDA), imatinib, interferon alpha (IFN- α), as well as classic cytostatics (hydroxycarbamide, cytarabine or fludarabine). However, none of the options mentioned provided satisfactory response rates. Currently, high hopes are related to midostaurin — a multi-pathway tyrosine kinase inhibitor.

Adres do korespondencji: Marek Hus, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–080 Lublin, tel. +48 81 534 54 68, faks 81 534 56 05, e-mail: markhus@o2.pl

The drug was approved for the treatment of advanced forms of SM by the US Food and Drug Administration (FDA) in April 2017 based on the satisfactory results of phase II clinical trial #CPKC412D2201. In this paper, we present case reports of two patients diagnosed with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN) treated with midostaurin as part of the early access program.

Key words: systemic mastocytosis, aggressive systemic mastocytosis, systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm, midostaurin

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 93–100

Wprowadzenie

Mastocytoza układowa (SM, *systemic mastocytosis*) zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*). Charakteryzuje się klonalną proliferacją i gromadzeniem się komórek tucznych w różnych narządach, głównie w skórze, szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie, węzłach chłonnych. Postaci SM dzieli się na dwie zasadnicze grupy: niezaawansowaną, w której rozróżniamy indolentną/łagodną (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tłącą się (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*) oraz mastocytozę szpiku kostnego (BMM, *bone marrow mastocytosis*); a także zaawansowaną, do której zaliczamy agresywną (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) oraz białaczkę mastocytową (MCL, *mast cell leukemia*) (tab. 1) [1–3].

W patogenezie SM kluczową rolę odgrywają aktywujące mutacje protoonkogenu *KIT*, które prowadzą do niezależnej od czynnika wzrostu komórek pnia (SCF, *stem cell factor*) aktywacji receptora *KIT* i niekontrolowanego rozrostu komórek tucznych. Mutacja somatyczna w obrębie genu *KIT* w kodonie 816 obserwowana jest u większości chorych (> 90%) z SM [5–7].

Objawy chorobowe w zaawansowanej SM mogą wynikać zarówno z uwalniania mediatorów z komórek tucznych, jak i z uszkodzenia narządowego związanego z naciekiem przez mastocyty. Do klinicznych objawów wynikających z nacieczenia nowotworowego (tzw. objawów „C”) należą cytopenie, zmiany kostne, powiększenie wątroby z upośledzoną czynnością wątroby i/lub nadciśnieniem wrotnym, powiększenie śledziony z hipersplenizmem oraz utrata masy ciała z powodu zajęcia przewodu pokarmowego. Niezależnie od postaci choroby czy stężenia surowiczej tryptazy ob-

serwowane są ponadto symptomy związane z uwalnianiem mediatorów, takie jak świąd, napadowy rumień („flushing”) oraz zależne od mediatorów: nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha, epizody niedociśnienia, zmęczenie, bóle głowy, gorączka, duszność, osteopenia, osteoporoza oraz reakcje anafilaktyczne. Objawy mogą być łagodne, umiarkowane, znaczne, a nawet zagrażające życiu.

Celem terapii cytoredukcyjnej jest spowodowanie ustąpienia objawów „C”, zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez komórki tuczne, organomegalii oraz objawów związanych z mediatorami. Kluczowym jest ustalenie, czy chory jest kandydatem do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), które stanowi jedyną, jak dotychczas, opcję wyleczenia. U pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji należy dążyć do długoterminowej kontroli choroby. W każdym przypadku plan leczenia powinien być ustalony w sposób dostosowany do danego chorego [3, 8].

Opis przypadku 1.

W maju 2018 roku do Kliniki Endokrynologii w Lublinie został przyjęty 66-letni mężczyzna, z około 30-letnim wywiadem objawów sugerujących zespół rakowiaka, z powodu nagłego zaczerwienienia górnej połowy twarzy, z towarzyszącym niepokojem i gorączką do 40°C. Podobne epizody występowały wcześniej, z różną częstością, ostatnio około 6 lat temu. W wywiadzie: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, okresowo dolegliwości gastryczne, przewlekłe biegunki, splenomegalia, depresja.

Z dokumentacji chorego wynikało, że podejrzenie rakowiaka wysunięto wyłącznie na podstawie objawów klinicznych i niejednoznacznych wyników badań laboratoryjnych z 2000 roku: podwyższone stężenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) — 11,8 mg/dobę (norma 5,5–10,3) i serotonininy — 0,89 µg/ml (norma 0,55–0,75).

Tabela 1. Klasyfikacja mastocytozy układowej [4]

1. Mastocytoza skórna (CM)

Plamisto-grudkowa mastocytoza skóry MPCM/pokrzywka barwnikowa UP
 Uogólniona mastocytoza skóry DCM
 Mastocytoma

2. Niezaawansowana mastocytoza układowa

Indolentna/łagodna mastocytoza układowa (ISM)
 Mastocytoza szpiku kostnego (BMM)
 Tłąca się mastocytoza układowa (SSM)

3. Zaawansowana mastocytoza układowa

Agresywna mastocytoza układowa (ASM)
 ASM bez cech transformacji
 ASM w fazie transformacji do MCL (ASM-T)
 Układowa mastocytoza z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (nie z komórek tucznych) (SM-AHN)
 SM-AHN z nowotworem mieloidalnym
 SM-AHN z nowotworem limfoidalnym
 Białaczka mastocytowa (MCL)
 Pierwotna (*de novo*) MCL vs. wtórna MCL
 Typowa MCL vs. aleukemiczna MCL
 Ostra MCL vs. przewlekła MCL

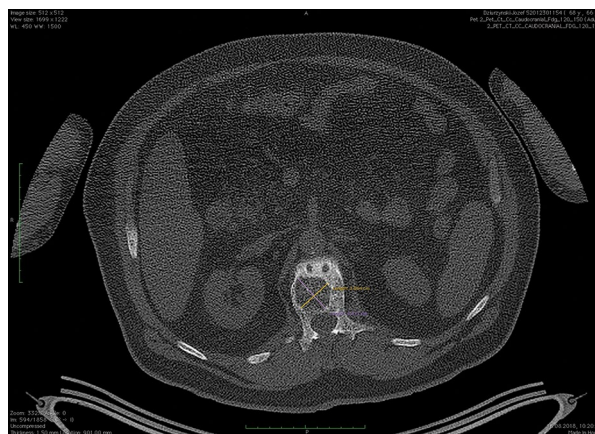
4. Mięsak z komórek tucznych (MCS)

ASM — aggressive systemic mastocytosis; ASM-T — ASM in transformation to MCL; BMM — bone marrow mastocytosis; CM — cutaneous mastocytosis; DCM — diffuse cutaneous mastocytosis; ISM — indolent systemic mastocytosis; MCL — mast cell leukemia; MCS — mast cell sarcoma; MPCM — maculopapular cutaneous mastocytosis; SM-AHN — systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm; SSM — smouldering systemic mastocytosis; UP — urticaria pigmentosa

W ciągu ostatnich kilku miesięcy pojawiły się ponadto dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej kręgosłupa, osłabienie, spadek masy ciała o kilka kilogramów. Z tego powodu w marcu 2018 wykonano badanie radiologiczne (RTG) i tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) kości, w których stwierdzono niejednorodną osteolityczno-sklerotyczną przebudowę szkieletu (ryc. 1), oraz badanie scyntygrafii, które uwidocznili podwyższone rozlane gromadzenie się znacznika (ryc. 2). Na podstawie wyników badań obrazowych sugerowano obecność zmian przerzutowych.

W kontrolnych oznaczeniach chromograniny A, neuroswoistej enolazy (NSE, *neuron specific enolase*), serotoniny i 5-HIAA uzyskano prawidłowe wyniki. W badaniu scyntygrafii receptorów somatostatynowych nie stwierdzono zmian o zwiększonej ekspresji. Uzyskane wyniki stanowiły o wykluczeniu rozpoznania rakowiaka i konieczności pogłębiania diagnostyki w kierunku ogniska pierwotnego.

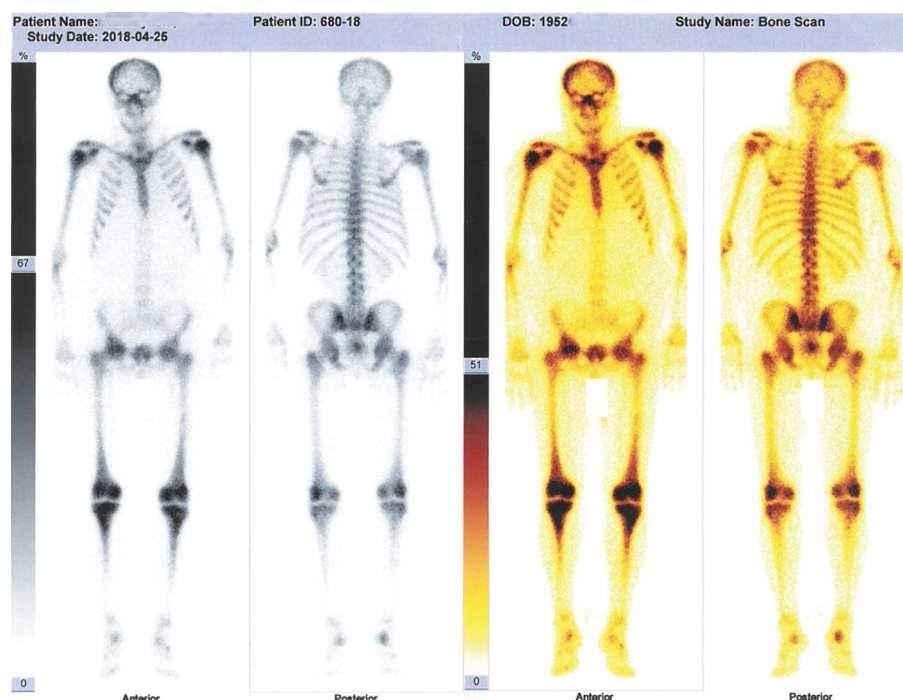
W badaniu PET-CT w sierpniu 2018 roku opisano powiększoną śledzionę (o wymiarze podłużnym 170 mm), sklerotyczną przebudowę szkieletu, rozsiane zmiany lityczne z największym ogniskiem o średnicy 29 mm w trzonie kręgu L1 oraz podwyż-



Rycina 1. Ognisko osteolityczne trzonu kręgu L1 w badaniu CT (pacjent 1.)

szoną akumulację radioizotopu w okolicy prawego stawu biodrowego (SUVmax 5,9).

W listopadzie 2018 roku wykonano diagnostyczną biopsję kości. W materiale z talerza kości biodrowej opisano liczne ogniska i pola wrzecionowatych komórek (CD117+, CD45+ słabo, panCK–) odpowiadające mastocytom.



Rycina 2. Zwiększone, rozlane gromadzenie znacznika w układzie kostnym w badaniu scyntygraficznym (pacjent 1.)

Następnie chorego zakwalifikowano do trepanobiopsji szpiku kostnego. W uzyskanym materiale stwierdzono zwiększoną komórkowość szpiku (ok. 70–80% powierzchni jamek), układy czerwonekrwinkowy (glikoforyna+) i granulocytarny (MPO+, CD34+ w pojedynczych komórkach < 1%) proporcjonalnie reprezentowane z zachowanym dojrzewaniem. Megakariocyty (FVIII+) po kilka w jamce, rozproszone, komórki średniej wielkości z wielopłatowymi jądrami. Limfocyty (CD45+) małe, rozproszone, stanowiące około 20% komórek. Wśród utkania szpiku obecne mastocyty (CD117+) o prawidłowej morfologii i wrzecionowate, tworzące duże pola lub rozproszone, z towarzyszącym przyrostem liczby włókien siateczki, stanowiły około 40% utkania.

W badaniu molekularnym wykryto mutacje *D816V KIT* oraz *D816H KIT*.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami ustalono rozpoznanie ASM (tab. 2).

W leczeniu pierwszej linii zastosowano chemioterapię kładrybiną w dawce 10 mg *i.v.* w dniach 1.–5. 28-dniowych cykli. Obserwowano dobrą tolerancję leczenia.

Ocenę zaawansowania choroby wykonano po zakończonym 3. podaniu chemioterapii. W kontrolnej trepanobiopsji nacieczenie szpiku kostnego przez mastocyty wyniosło 50%.

W ocenie immunofenotypowej stwierdzono obecność mastocytów (CD17+, CD2+, CD25+, CD33+) w odsetku 2,34% w szpiku kostnym oraz 0,23% w krwi obwodowej. Kontrolne stężenie tryptazy wynosiło 99,8 µg/l. Zdecydowano o zakończeniu leczenia kładrybiną i kwalifikacji chorego do chemioterapii drugiego rzutu.

Leczenie midostauryną chory rozpoczął w maju 2019 roku. Stosowano dawkowanie należne 2×100 mg *p.o.*, z profilaktyką choroby kostnej bisfosfonianami *i.v.* (pamidronian disodowy co 4 tygodnie). W 2. miesiącu leczenia wystąpiło zapalenie płuc w stopniu 3. z zatorowością płucną. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię szerokospektralną (ceftriakson, lewofloksacyna), leki przeciwkrzepliwe (heparyna drobnocząsteczkowa). Uzyskano poprawę stanu klinicznego, po 10-dniowej przerwie w leczeniu powrócono do chemioterapii. Objawy niepożądane w postaci nudności, wymiotów utrzymywały się przez cały okres leczenia. Korzyść kliniczną przyniosło stosowanie leków przeciwwymiotnych (ondanestron) oraz modyfikacja leczenia depresji (duloksetyna).

Po 6 cyklach terapii stwierdzono istotne zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez patologiczne mastocyty do około 15% utkania w trepanobiopsji, do 0,37% w badaniu immunofenotypowym. Kontrolne stężenie tryptazy wynosiło

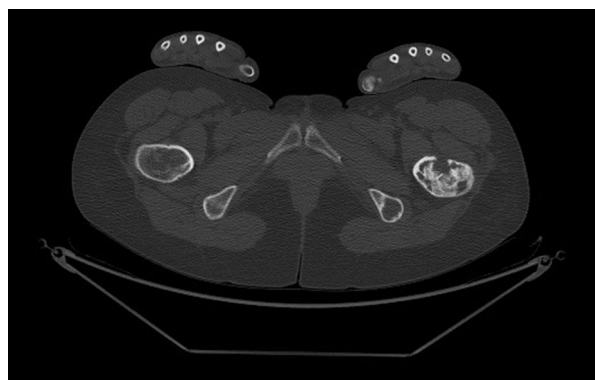
Tabela 2. Kryteria rozpoznania mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) [4]

Kryterium duże	Kryteria małe
Obecność wieloogniskowych, gęstych nacieków z komórek tucznych (≥ 15 komórek tucznych w skupisku) wykazanych w szpiku kostnym lub innym narządzie poza skórą	Stwierdzenie w biopsji szpiku kostnego lub w innym narządzie poza skórą $\geq 25\%$ wrzecionowatych lub atypowych komórek tucznych lub $> 25\%$ wszystkich komórek tucznych w aspiracie szpiku kostnego ma morfologię niedojrzałą lub atypową
	Wykrycie mutacji punktowej <i>D816V</i> genu <i>KIT</i> w szpiku, krwi obwodowej lub innym narządzie poza skórą
	Wykazanie ekspresji CD25 z lub bez CD2 na komórkach tucznych ze szpiku, krwi obwodowej lub innego narządu poza skórą
	Wykazanie zwiększonego stężenia tryptazy w surowicy krwi > 20 ng/ml (z wyjątkiem przypadków, w których stwierdzono obecność towarzyszącego nowotworu układu krwiotwórczego)
Rozpoznanie SM: 1 kryterium duże + 1 małe lub 3 małe	

21,6 $\mu\text{g/l}$. Pacjent kontynuuje leczenie w dawce należytnej. Aktualnie zakończył 17. cykl leczenia. Chory jest w dobrym stanie ogólnym, zgłasza dobre samopoczucie. Dotychczas nie obserwowano nasilonych objawów związanych z mediatorami komórek tucznych. Utrzymuje się odpowiedź kliniczna.

Opis przypadku 2.

W maju 2019 roku do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie została przyjęta 32-letnia pacjentka z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, po zakończonej chemioterapii pierwszej linii celem kwalifikacji do auto-HSCT. Pacjentka początkowo diagnozowana i leczona we Lwowie zgłosiła się bez pełnej dokumentacji medycznej. Rozpoznanie choroby było ustalone na podstawie biopsji z guza kości udowej i szpiku kostnego w grudniu 2018 roku. W leczeniu zastosowano 3 cykle chemioterapii VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). Pomimo leczenia obserwowano nadal nasilone dolegliwości bólowe kości. Celem oceny zaawansowania choroby przed planowaną procedurą auto-HSCT wykonano kontrolną trepanobiopsję szpiku kostnego i CT kości (maj 2019). W obrazie CT kości udowej uwidoczniono rozsiane ogniska osteolityczno-sklerotyczne średnicy do 28 mm w obrębie kości czaszki, trzonów kręgów szyjnych, piersiowych, lędźwiowych kręgosłupa oraz kości biodrowych. W okolicy międzykrętarżowej oraz w części bliższej trzonu kości udowej uwidoczniono największą zmianę o wymiarach około 42×31 mm zawierającą zarówno obszary sklerotycznych zagęszczeń, jak i rozrzedzeń (ryc. 3). W trepanobiopunktacie opisano ogniskowe, guzkowe i przybeleckowe skupienia mastocytów



Rycina 3. Zmiana naciekowa trzonu kości udowej lewej w badaniu CT (pacjentka 2.)

(CD117+, CD45+ słabo) o typowej morfologii i wrzecionowate, w tym > 15 komórek/skupienie, a także rozproszone poliklonalne plazmocyty. Wysunięto podejrzenie mastocytozy układowej.

W sierpniu 2019 roku wykonano biopsję guza kości udowej — w obrazie histopatologicznym stwierdzono dodatni odczyn CD138 oraz niejednoznaczny odczyn CD117. W materiale z biopsji szpiku kostnego nie stwierdzono mutacji *c-KIT*, w ocenie immunofenotypowej opisano 0,1% plazmocytołów (CD 138+) oraz 0,4% mastocytów (CD2+/CD117+/CD 25+) (norma 0,005–0,024%). W elektroforezie białek surowicy stwierdzono obecność białka M IgA kappa 0,47 g/dl, stężenia immunoglobulin oraz wolnych łańcuchów lekkich (sFLC, *serum free light chain*) w normie. Stężenie surowiczej tryptazy wynosiło 31,1 $\mu\text{g/l}$ (norma 5–11,4 $\mu\text{g/l}$). Ustalono rozpoznanie mastocytozy układowej towarzyszącej nowotworowi hematolo-

gicznemu — szpiczakowi plazmocytowemu (SM-AHN) (tab. 2). Wdrożono profilaktykę choroby kostnej bisfosfonianami (pamidronian disodowy *i.v.* co 4 tygodnie) oraz profilaktykę objawów związanych z uwalnianiem mediatorów antagonistami receptorów H_1 i H_2 (feksofenadyna + famotydyna). Pacjentkę zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii miednicy, podano dawkę 20 Gy w 5 frakcjach w grudniu 2019 roku. Wystosowano wnioski o leczenie midostauryną w ramach programu wczesnego dostępu do leku. Po szybkiej akceptacji wniosku rozpoczęto terapię midostauryną w dawce 2×100 mg *p.o.* W ciągu pierwszych 10 dni leczenia wystąpiła nasilona biegunka ze spadkiem masy ciała około 6 kg. Dawkę leku zredukowano do 2×50 mg *p.o.* Równocześnie z wdrożeniem leczenia, w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano wzrost białka M IgA kappa z 0,47 g/dl do 1,05 g/dl, sFLC kappa z 33,07 mg/l do 62,03 mg/l. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego, zdecydowano o kontynuacji leczenia midostauryną w dawce 2×50 mg *p.o.* w skojarzeniu z bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² *s.c.* w dniach 1., 4., 8., 11. oraz deksametazonem 20 mg *p.o.* w dniach 1.–4., 8.–11. w 28-dniowych cyklach.

Odpowiedź odnotowano już po 2 cyklach leczenia, nie stwierdzono białka M w surowicy, uzyskano spadek stężenia sFLC i tryptazy do wartości prawidłowych (sFLC kappa 16,34 mg/l; tryptaza do 8,4 µg/l). W trepanobiopsji wykonanej po 4. cyklu leczenia opisano szpik o zmniejszonej komórkowości, zajmujący do 5–10% powierzchni jamki. Układ granulocytarny (MP0+, CD15+, CD34+) relatywnie liczny z zachowanym dojrzewaniem. Układ czerwono-krwinkowy (glikoforyna +) skąpo reprezentowany. Megakariocyty (FVIIT+) po kilka w jamce, rozproszone komórki średniej wielkości i małe. Mastocyty (CD117+) pojedyncze w preparacie (1%). Plazmocyty (CD138+, łańcuchy lekkie immunoglobulin kappa+) rozproszone, stanowiące około 10% komórek szpiku. Limfocyty (CD45+) małe, rozproszone, około 15% wszystkich komórek. Układ włókien siateczki prawidłowy.

W trakcie leczenia obserwowano poprawę kliniczną, ustąpienie dolegliwości bólowych kości. Nie odnotowano powikłań. Leczenie było kontynuowane do 6 cykli.

Pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT od zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytowych (HLA, *human leukocyte antigens*) brata. W leczeniu kondycjonującym zastosowano schemat chemioterapii CyBuMEL (cyklofosfamid, busulfan, melfalan). W lipcu 2020 roku przeszczepiono 2 preparaty po 3×10^6 CD34+. W okresie

potransplantacyjnym obserwowano zapalenie błon śluzowych jamy ustnej w stopniu 3. Według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). W +12. dobie po allo-SCT wystąpiła ostra postać skórnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*), w leczeniu stosowano metotreksat 10 mg/kg i miejscowo glikokortykosteroidy. Obserwowano prawidłową regenerację hematopojezy, chora nie wymagała transfuzji preparatów krwiopochodnych.

W +32. dobie wykonano kontrolną biopsję szpiku. Opisano szpik średniobogatomórkowy, układy hematopojezy z zachowanym dojrzewaniem, w badaniu immunofenotypowym plazmocyty monoklonalne stanowiły 0,09%, a mastocyty 0,01%. Chimeryzm dawcy stanowił 99,8%. Stężenie tryptazy — 11 µg/l, białka M nie stwierdzono, sFLC w normie. Od +40. doby po przeszczepieniu wdrożono podtrzymujące leczenie midostauryną w dawce 2×50 mg/dobę.

We wrześniu 2020 roku pacjentka doznała patologicznego złamania podkrętarzowego lewej kości udowej bez przemieszczenia, w miejscu pierwotnej zmiany naciekowej. Odstąpiono od leczenia operacyjnego. Nie stwierdzono progresji choroby.

W ocenie w +100. dobie po allo-HSCT odnotowano 99,7% chimeryzmu dawcy oraz obraz remisji choroby. W ocenie immunofenotypowej plazmocyty monoklonalne stanowiły 0,09%, mastocytów nie stwierdzono. Obserwuje się prawidłowy obraz morfologii krwi. Pacjentka aktualnie w dobrym stanie ogólnym, nie zgłasza istotnych dolegliwości.

Dyskusja

Terapia chorych z zaawansowaną SM stanowi duże wyzwanie dla klinicystów. Brakuje nadal jasnych algorytmów postępowania terapeutycznego, a dane dotyczące doświadczeń w leczeniu są bardzo ograniczone.

Kładrybina (2-CdA) wykazała aktywność terapeutyczną we wszystkich podtypach SM, w tym MCL. W badaniu Mayo Clinic, u 22 pacjentów leczonych kładrybiną ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 55% [całkowita odpowiedź (CR, *complete response*) 5%, minimalna odpowiedź (MR, *minimal response*) 32% i odpowiedź częściowa (PR, *partial response*) 18%], przy średnim czasie trwania odpowiedzi 11 miesięcy (zakres 3–74). Główne działania niepożądane stanowiły mielosupresja i infekcje [9]. Barete i wsp. w późniejszej pracy zaobserwowali poprawę wskaźników odpowiedzi: w badaniu z udziałem

68 pacjentów (36 z ISM, i 32 z zaawansowaną SM) leczonych 2-CdA uzyskano 72% ORR, 92% u chorych z ISM (poprzez zmniejszenie objawów i zajęcia skóry), a 50% u osób z zaawansowaną SM. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 3,7 i 2,47 roku dla ISM i zaawansowanej SM. Podawana dawka wynosiła 0,14 mg/kg dożylnie lub podskórnie przez 5 dni, powtarzana po 4–12 tygodniach, przy medianie liczby cykli 3,7 (zakres 1–9). Do najpoważniejszych działań ubocznych należały leukopenia i infekcje oportunistyczne [10].

W przypadku prezentowanego przez nas chorego zastosowanie kladrybiny nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego.

Midostauryna (PKC412) jest pierwszym wielotorowym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Wykazuje zdolność hamowania szlaków przekazywania sygnału i proliferacji komórkowych drogą receptora FLT3. Indukuje mechanizmy apoptozy w komórkach białaczkowych, które wykazują mutacje w genie *FLT3* o typie duplikacji tandemowych w obrębie domeny przezbłonowej (ITD, *internal tandem duplication*) oraz mutacje domeny kinazowej (TKD, *tyrosine kinase domain*). Wykazuje zdolność hamowania szlaków sygnałowych *KIT* (typu dzikiego i mutanta *D816V*), proliferacji komórek i uwalniania histaminy oraz indukuje apoptozę w komórkach tucznych. W badaniach *in vitro* hamuje aktywność kilku innych receptorowych kinaz tyrozynowych, takich jak *PDGFRα/β*, *VEGFR2*, i rodziny kinaz PKC [11].

Do badania rejestracyjnego midostauryny CPKC412D2201 włączono 116 chorych z zaawansowaną SM. Skuteczność leczenia oceniono u 89 pacjentów, w tym u 16 z ASM, 57 z SM-AHN i 16 z MCL. Lek był stosowany w dawce 100 mg 2 razy dziennie doustnie. Mediana okresu obserwacji wynosiła 26 miesięcy (zakres 12–54). Ogółem ORR oszacowano na 60%, przy czym 45% chorych uzyskało MR, a 15% PR. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 28,7 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) 14,1 miesiąca. W grupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) wyniosła 24,1 miesiąca, a mediana OS 44,4 miesiąca, przy czym najlepszą odpowiedź obserwowano u chorych z ASM — 75%, a średni czas trwania odpowiedzi nie został osiągnięty. Odpowiedzi wystąpiły niezależnie od statusu mutacji *D816V* w genie *KIT*. W trakcie leczenia obserwowano ustąpienie hipoalbuminemii (58%), osiągnięcie niezależności od przetoczeń krwinek czerwonych (40%) i płytek krwi (100%), poprawę

funkcji wątroby (44–58%) i/lub przyrost masy ciała (25%). Zaobserwowano znaczące (> 50%) zmniejszenie nacieczenia szpiku kostnego przez mastocyty oraz spadek stężeń tryptazy. Redukcja dawki związana z działaniem toksycznym leku była konieczna u 56% pacjentów; ponowne zwiększenie dawki początkowej było możliwe u 32% chorych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, wymioty i biegunka. Powikłania hematologiczne — neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia stopnia 3. lub 4. — wystąpiły odpowiednio u 24%, 41% i 29% pacjentów, głównie tych z występującą wcześniej cytopenią [12].

Zastosowanie midostauryny w przypadku prezentowanego pacjenta z ASM przyniosło korzyść kliniczną, uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie objawów związanych z mediatorem, a także istotny spadek stężenia surowiczej tryptazy oraz nacieczenia szpiku kostnego przez nowotworowe mastocyty. Obserwowane w trakcie leczenia nudności i wymioty zdarzają się sporadycznie i najczęściej ustępują po zastosowaniu leków objawowych, tak jak w opisanym przypadku naszego chorego. Wystąpienie powikłania w postaci zatorowości płucnej nie jest typowym dla midostauryny. Niemniej jednak jest to cenna wiedza dla praktykujących klinicystów, a ewentualne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych wymaga dalszych obserwacji.

Midostaurynę w skojarzeniu z bortezomibem stosowano u chorych z rozpoznaniem odpornej/nawrotowej ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) w badaniu klinicznym I fazy NCT01174888. Chorych podzielono na dwie grupy: otrzymujących midostaurynę 50 mg dwa razy na dobę i wzrastające dawki bortezomibu (1 do 1,3 mg/m²) oraz otrzymujących midostaurynę i bortezomib po chemioterapii MEC (mitoksantron, etopozyd, cytarabina). U żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do chemioterapii midostauryną z bortezomibem nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę (DLT, *dose-limiting toxicities*) ani odpowiedzi klinicznej. Wśród pacjentów zakwalifikowanych do zintensyfikowanego leczenia DLT obejmowały neuropatię obwodową, zmniejszenie frakcji wyrzutowej i biegunkę. Zaobserwowano natomiast CR u 56,5% chorych, a ORR wynosił 82,5% (CR + CR z niepełną regeneracją neutrofilii lub płytek krwi) [13].

Zgodnie z najlepszą wiedzą autorów w literaturze nie ma doniesień dotyczących zastosowania midostauryny z bortezomibem i deksametazonem u chorych na SM-AHN. Wydaje się, że nasze obserwacje są pierwszymi na świecie. Należy przyznać, że samo rozpoznanie SM z towarzyszącym szpi-

czakiem plazmocytowym jest wyjątkowo rzadkie, a wiedza dotycząca strategii postępowania w tej grupie chorych oparta jest wyłącznie na pracach kazuistycznych [14, 15]. Wysoce agresywny przebieg kliniczny, obraz aktywnych obu składowych choroby, młody wiek pacjentki wymusiły zindywidualizowane podejście do leczenia. Celem terapii było uzyskanie remisji choroby z następczym allo-HSCT, co jest jedyną szansą na wyleczenie [16]. Zastosowanie skojarzonej chemioterapii midostauryną z bortezomibem i deksametazonem przyniosło satysfakcjonujący efekt, bez działań niepożądanych.

Wnioski

Rozpoznanie oraz leczenie chorych z zaawansowaną SM jest dużym wyzwaniem. Niska świadomość choroby, nietypowy, różnorodny obraz kliniczny powodują opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy. Leczenie powinno być dobierane w sposób multidyscyplinarny oraz indywidualnie dostosowany do danego pacjenta.

Źródła finansowania/udział w grantach

Nie dotyczy.

Piśmiennictwo

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. [Blood](#). 2016; 128(3): 462-463, doi: [10.1182/blood-2016-06-721662](#), indexed in Pubmed: [31659364](#).
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009; 113(23): 5727-5736, doi: [10.1182/blood-2009-02-205237](#), indexed in Pubmed: [19363219](#).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): 250-262, doi: [10.1002/ajh.23931](#), indexed in Pubmed: [25688753](#).
- Horný HP, Akin C, Arber D, et al. Mastocytosis. In WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; IARC Press: Lyon, France. ; 2017: 62-69.
- Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, et al. Mastocytosis Centre, Odense University Hospital (MastOUH). Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*. 2014; 89(5): 493-498, doi: [10.1002/ajh.23672](#), indexed in Pubmed: [24443360](#).
- Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez-Muñoz L, et al. Detection of the KIT D816V mutation in peripheral blood of systemic mastocytosis: diagnostic implications. *Mod Pathol*. 2015; 28(8): 1138-1149, doi: [10.1038/modpathol.2015.72](#), indexed in Pubmed: [26067933](#).
- Arock M, Sotlar K, Akin C, et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015; 29(6): 1223-1232, doi: [10.1038/leu.2015.24](#), indexed in Pubmed: [25650093](#).
- Ustun C, Gotlib J, Popat U, et al. Consensus Opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(8): 1348-1356, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.04.018](#), indexed in Pubmed: [27131865](#).
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 790-794, doi: [10.1002/ajh.21561](#), indexed in Pubmed: [19890907](#).
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Group AFIRMM (Association française pour les initiatives de recherche sur le mastocyte et les mastocytoses). Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)*. 2004; 52(5): 294-299, doi: [10.1016/j.patbio.2004.04.012](#), indexed in Pubmed: [15217717](#).
- Gallooly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(9): 245-261, doi: [10.1177/2040620717721459](#), indexed in Pubmed: [29051803](#).
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2530-2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](#), indexed in Pubmed: [27355533](#).
- Walker AR, Wang H, Walsh K, et al. Midostaurin, bortezomib and MEC in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(9): 2100-2108, doi: [10.3109/10428194.2015.1135435](#), indexed in Pubmed: [26784138](#).
- Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, et al. Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies. *Blood*. 2009; 114(18): 3769-3772, doi: [10.1182/blood-2009-05-220145](#), indexed in Pubmed: [19713463](#).
- Valent P, Akin C, Escibano L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(6): 435-453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](#), indexed in Pubmed: [17537151](#).
- Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2010; 116(26): 5812-5817, doi: [10.1182/blood-2010-08-292144](#), indexed in Pubmed: [20855864](#).

Zastosowanie midostauryny u pacjentki z agresywną mastocytozą układową (ASM) z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL)

The use of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis (ASM) with the *c-KIT* D816V mutation within The Emergency Access to Drug Technologies Programme

Alan Majeranowski^{1, 2}, Andrzej Mital²

¹Zakład Biologii Komórki i Immunologii, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majeranowski A, Mital A. The use of midostaurin in aggressive systemic mastocytosis (ASM) with the *c-KIT* D816V mutation within the Emergency Access to Drug Technologies Programme. Hematol Clin Pract. 2021; 12 (2): 84–88, DOI: 10.5603/HCP.2021.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Agresywna mastocytoza układowa (ASM) jest bardzo rzadką postacią choroby stanowiącą około 5% wszystkich przypadków mastocytozy układowej (SM) i wraz z układową mastocytozą z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL) zaliczana jest do grupy zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM). U pacjentów z AdvSM stosuje się różne strategie leczenia systemowego. Protokoły bazują na stosowaniu kladrybiny, interferonu, przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, polichemioterapii lub stosowaniu midostauryny — jedyne zarejestrowanego leku w terapii AdvSM. Dostępne w warunkach polskich opcje terapeutyczne — kladrybina i interferon — cechują się nietrwałym efektem, a w odniesieniu do midostauryny wciąż toczy się postępowanie refundacyjne. 5 października 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania leku Rydapt® (midostauryna) w ASM z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). Bazując na opisie przypadku, poniższe opracowanie przedstawia doświadczenia z zastosowania midostauryny u pacjentki z mutacją *c-KIT* D816V. Celami pracy są opisanie aktualnej roli midostauryny w leczeniu ASM i syntetyczne podsumowanie wyników dotychczasowych badań klinicznych opisujących jej skuteczność i bezpieczeństwo. W pracy przedstawiono przypadek kliniczny pacjentki z rozpoznaną w 2000 r. mastocytozą skórą, u której w 2015 r. nastąpiła transformacja do ASM. Stosowano kolejne linie leczenia: kladrybiną, pegylovanym interferonem alfa, dazatynibem. W trakcie każdej linii leczenia odnotowywano istotne działania niepożądane, nie uzyskując trwałej odpowiedzi na leczenie. W lipcu 2020 r. w ramach RDTL zastosowano midostaurynę, po której obserwowano istotną redukcję poziomu tryptazy i normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej, nie odnotowując działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: midostauryna, mastocytoza, mastocytoza układowa, KIT, FLT3, tryptaza, kladrybina

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 101–105

Adres do korespondencji: Alan Majeranowski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk, e-mail: alan.majeranowski@gumed.edu.pl

Abstract

Aggressive systemic mastocytosis (ASM) is a very rare subtype of systemic mastocytosis (SM) and, together with systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm (SM-AHN) and mast cell leukemia (MCL), it belongs to advanced systemic mastocytosis (AdvSM). Different strategies of systemic treatment are used in patients with AdvSM. The protocols base on the cladribine, interferon, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, polychemotherapy or the midostaurin — the only approved drug therapy in AdvSM. Options available in Poland — cladribine and interferon — are characterized by a non-lasting effect and, unfortunately, midostaurin still remains unreimbursed for patients. On October 5, 2018, The Polish Agency for Health Technology Assessment and Tariff System approved the midostaurin to be financed within The Emergency Access to Drug Technologies Programme in ASM with the c-KIT D816V mutation. Based on a case report, the following manuscript describes authors' experiences with the use of midostaurin. The aim of the article is to present an overview of the current status of midostaurin in the treatment of ASM and to summarise the results of clinical trials, focusing on its effectiveness and safety. Authors, hereby, report a case of a patient diagnosed in 2000 with cutaneous mastocytosis (CM), that developed a transformation to ASM in 2015. The following lines of treatment were used: cladribine, pegylated interferon alpha, dasatinib. Significant side effects were observed after each line, without obtaining a lasting response to treatment. In July 2020, patient began a therapy with midostaurin. Afterwards, a normalization of peripheral blood count parameters together with reduction of serum tryptase level were observed, without noticing any adverse effects.

Key words: midostaurin, mastocytosis, systemic mastocytosis, KIT, FLT3, cladribine, tryptase

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 2: 101–105

Wprowadzenie

Agresywna mastocytoza układowa (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) jest bardzo rzadką postacią choroby stanowiącą około 5% wszystkich przypadków mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) i wraz z układową mastocytozą z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (SM-AHN, *SM with an associated hematological neoplasm*) oraz białaczką mastocytarną (MCL, *mast cell leukemia*) zaliczana jest do grupy zaawansowanych układowych mastocytoz (AdvSM, *advanced SM*). Według klasyfikacji nowotworów hematologicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku ASM zaliczana jest do nowotworów mieloproliferacyjnych [1, 2].

U pacjentów z AdvSM stosuje się różne strategie leczenia systemowego. Aktualne protokoły bazują na przeprowadzeniu allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, stosowania polichemioterapii, kładrybiny (2Cd-A), interferonu lub midostauryny — jedyne zarejestrowanego leku w terapii AdvSM [3, 4]. W fazie badań klinicznych pozostają selektywne inhibitory KIT i PDGFRα — awaprytynib oraz inhibitor kinazowy — DCC-2618 [5, 6]. Dostępne w warunkach polskich opcje

terapeutyczne — kładrybina i interferon — cechują się nietrwałym efektem [7–9], a w odniesieniu do midostauryny wciąż toczy się postępowanie refundacyjne. Inne leki: dazatynib, nilotinib czy brentuksymab wedotin, mimo obiecujących wyników badań przedklinicznych, według aktualnej wiedzy nie są skuteczne w leczeniu AdvSM [10, 11]. 5 października 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pozytywnie zaopiniowała zasadność finansowania leku Rydapt® (midostauryna) w ASM z mutacją *c-KIT* D816V w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) [12]. Bazując na opisie przypadku, autorzy przedstawiają doświadczenia kliniczne z zastosowania midostauryny u pacjentki z ASM *c-KIT* D816V+ finansowanego w ramach RDTL.

Opis przypadku

Rozpoznanie

Opis przypadku dotyczy 61-letniej pacjentki, u której w 2000 r. rozpoznano mastocytozę skórą (CM). Do 2015 r. pozostawała pod opieką poradni alergologicznej i wymagała jedynie leczenia wspomagającego: inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz leków przeciwhistaminowych.

W maju 2015 r., po tym jak w rutynowym oznaczeniu morfologii krwi obwodowej odnotowano niedokrwistość (Hb 9,6 g/dl) oraz małopłytkowość (PLT $47 \times 10^9/l$), pacjentka trafiła pod opiekę poradni hematologicznej.

W trepanobiopsacie stwierdzono wieloogniskowe, gęste nacieki z mastocytów (> 15 komórek w agregacie); wykryto obecność punktowej mutacji w kodonie 816 genu *c-KIT*; mastocyty naciekały szpik kostny w 80% i wykazywały ekspresję CD25; stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 274 ng/ml. Na podstawie występowania objawów C (anemii i małopłytkowości) u pacjentki rozpoznano ASM [13] i zakwalifikowano do leczenia systemowego. Głównymi dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentkę były bóle kostne oraz zmęczenie.

Leczenie systemowe

W okresie 05.2015–09.2015 pacjentka otrzymała 5 pełnych 7-dniowych cykli: 2Cd-A 10 mg *i.v.*/dobę. Leczenie przerwano z powodu małopłytkowości i niedokrwistości wymagających przetoczeń. W kontrolnym oznaczeniu po 5. cyklu stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 200 ng/ml.

W okresie 09.2015–11.2015 pacjentka otrzymywała leczenie pegylowanym interferonem alfa w dawce 2×3 mln j./tydzień — leczenie przerwano z powodu powikłań pod postacią depresji, myśli samobójczych oraz zaburzeń kognitywnych 2. stopnia. W momencie zakończenia terapii stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 251 ng/ml, w morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $61 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hb 10,4 g/dl).

Do 06.2016 pacjentka pozostawała pod obserwacją, w okresie 06.2016–09.2016 otrzymała 3 pełne 7-dniowe cykle: 2Cd-A 10 mg *i.v.*/dobę. Leczenie przerwano z uwagi na powikłanie pod postacią małopłytkowości i niedokrwistości wymagających przetoczeń. W oznaczeniu po 3. (łącznie 8.) cyklu stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 169 ng/ml. W wykonanym kontrolnym badaniu histopatologicznym obraz trepanobiopsatu był stabilny względem trepanobiopsatu pobranego przy rozpoznaniu ASM. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $34 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hb 8,6 g/dl).

W okresie 02.2017–05.2017 pacjentka otrzymywała dazatynib w dawce 100 mg/dzień — przebieg leczenia był powikłany infekcjami górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego i powtarzającymi się epizodami anafilaksji wtórnymi do zespołu aktywacji komórek tucznych (MCAS, *mast cell activation syndrome*) [14], wobec czego zredukowano dawkę dazatynibu. W momencie

redukcji stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 196 ng/ml. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono małopłytkowość (PLT $39 \times 10^9/l$) oraz niedokrwistość (Hb 8,4 g/dl).

Pacjentka otrzymywała dazatynib w dawce 100 mg co drugi dzień w okresie 05.2017–08.2018. Pomimo redukcji przebieg leczenia także wikłał się infekcjami górnych dróg oddechowych oraz układu moczowego, dwukrotnie odnotowano MCAS. W momencie zakończenia leczenia stężenie tryptazy w surowicy wynosiło 180 ng/ml. Po raz pierwszy od rozpoznania ASM w morfologii krwi obwodowej stwierdzono normalizację poziomu hemoglobiny (Hb 12,0 g/dl), jednak utrzymywała się małopłytkowość (PLT $90 \times 10^9/l$).

Wobec wyczerpania dostępnych możliwości terapeutycznych i konieczności dalszego leczenia systemowego wystąpiono z wnioskiem do Ministerstwa Zdrowia o finansowanie midostauryny w ramach RDTL. Po uzyskaniu zgody rozpoczęto terapię produktem Rydapt w dawce należytą, tj. 2×100 mg dziennie *p.o.* Po 5 tygodniach stosowania uzyskano redukcję tryptazy do 35 ng/ml, po 10 tygodniach do 26 ng/ml. Pacjentka przyjmowała leczenie nieprzerwanie przez 16 tygodni z bardzo dobrą tolerancją. Co istotne, w opisywanym okresie nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Chora deklarowała ustąpienie zmęczenia oraz bólów kostnych, a także poprawę jakości życia obiektywizowaną narzędziem SF-12 [25]. Przez opisywany okres nie było konieczności modyfikowania dawki. Po 16 tygodniach doszło do wzrostu wartości hemoglobiny i płytek krwi (Hb 12,5 g/dl; PLT $123 \times 10^9/l$).

W związku ze szczytowym okresem pandemii COVID-19 i opóźnionym rozpatrywaniem wniosku o przedłużenie finansowania terapii w ramach RDTL pacjentka miała nieplanowaną 7-tygodniową przerwę w terapii. Przez ten okres poziom tryptazy wzrósł do 97 ng/ml. Dowodzi to konieczności stosowania leku w sposób ciągły i nieprzerwany. W momencie redagowania niniejszej pracy leczenie jest kontynuowane. Do obecnej chwili nie odnotowano działań niepożądanych.

Dyskusja

Dotychczas skuteczność midostauryny została dobrze udokumentowana w badaniach klinicznych. Pierwszym, historycznym, było badanie II fazy na 26 chorych z rozpoznaniem AdvSM [20]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 62 lata (24–79). Odpowiedź na leczenie standaryzowano według Valenta [26]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall*

response rate) wyniósł 69% (18/26 pacjentów), z czego 10 pacjentów (38%) uzyskało MR (*major response*) [w tym 6 IR (*incomplete remission*) i 4 PCR (*pure clinical response*)], 5 pacjentów (19%) uzyskało GPR (*good partial response*), 3 pacjentów (12%) uzyskało MPR (*minor partial response*). Spośród 8 pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi, u 4 (15%) obserwowano stabilizację choroby (SD, *stable disease*), a u kolejnych 4 (15%) progresję choroby (PD, *progressive disease*).

Badaniem rejestracyjnym objęto 89 chorych (16 na ASM, 57 na SM-AHN, 16 na MCL), którzy otrzymali lek w dawce 100 mg 2 razy/dobę. ORR wyniósł 60%, MR uzyskało 45% leczonych. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych; spośród niehematologicznych 3.–4. stopnia dominowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, tj. nudności, wymioty i biegunka (6–8%). Objawy hematologiczne 3. i 4. stopnia obejmowały nasilenie wcześniejszej lub wystąpienie po raz pierwszy neutropenii (24%), niedokrwistości (41%) i małopłytkowości (29%) [3, 17].

Istotnymi z punktu widzenia praktyki klinicznej są rezultaty badania NCT00782067, w którym udowodniono, że pacjenci leczeni midostauryną odczuwają znaczącą poprawę jakości życia ewaluowaną obiektywnymi narzędziami SF-12 oraz *Memorial Symptom Assessment Scale* oraz rzadziej doświadczają negatywnych objawów mastocytozy [18]. Znajduje to potwierdzenie w niniejszym opisie przypadku.

W kolejnym badaniu z udziałem 28 chorych z AdvSM, średni czas trwania odpowiedzi wynosił 17 miesięcy, a ORR 71% (MR — 57%, PR — 14%). W kohorcie kontrolnej nieleczonej midostauryną i dobranej pod względem wieku w chwili rozpoznania i podtypu AdvSM, po osiągnięciu mediany czasu obserwacji ryzyko zgonu było ponad dwukrotnie wyższe niż w kohorcie leczonych midostauryną (współczynnik ryzyka 2,2; $p = 0,02$) [19].

W kwietniu 2017 r. midostauryna uzyskała rejestrację przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) FLT3+ w skojarzeniu ze standardową chemioterapią oraz w monoterapii w leczeniu chorych z ASM, SM-AHN lub MCL [14]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT, ponadto hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD, lub z nadmierną ekspresją

receptorów typu dzikiego FLT3. Dodatkowo midostauryna hamuje inne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) lub receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2 (VEGFR2), a także przedstawicieli rodziny kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) należących do kinaz serynowo-treoninowych [15]. Istotne znaczenie kliniczne ma fakt, że wykazuje potencjał hamowania szlaków sygnałowych *KIT* (typu dzikiego i mutantu *D816V*), proliferacji komórek oraz uwalniania histaminy i indukowania apoptozy w mastocytach [16].

Wyzwaniem klinicznym na przyszłość pozostaje dokładne poznanie mechanizmów oporności na midostaurynę oraz wypracowanie takich strategii terapeutycznych, które pozwolą na jej unikanie i przełamywanie. W tym kontekście obiecującym kierunkiem, podpartym wynikami badań *in vitro*, jest łączenie kładrybiny i midostauryny [23, 24].

Wobec udowodnionej skuteczności, pozytywnego wpływu na jakość życia oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa, midostauryna może być z sukcesem stosowana w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia AdvASM [21]. Odrębną kwestią pozostaje jednak dostępność midostauryny. W momencie redagowania niniejszego artykułu jej finansowanie opiera się jedynie na RDTL. Środowisko hematologów oraz Stowarzyszenie Chorych Na Mastocytozę wyczekuje objęcia midostauryny refundacją w ramach programu lekowego [22], co zapewni polskiemu pacjentowi ciągły i nieprzerwany dostęp do tej terapii stosowanej z powodzeniem na świecie już od kilku lat.

Wkład autorów

Według kolejności.

Konflikt interesów

Autorzy współpracują z Novartis Oncology.

Finansowanie

Praca współfinansowana przez Novartis Oncology.

Etyka

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

Piśmiennictwo

- Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res.* 2017; 77(6): 1261–1270, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-16-2234](#), indexed in Pubmed: 28254862.
- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](#).
- Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, Akin C, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2530–2541, doi: [10.1056/NEJMoa1513098](#), indexed in Pubmed: 27355533.
- Helbig G, Sacha T, Mital A, et al. Zaawansowana mastocytoza układowa — stanowisko ekspertów dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego. *Hematologia.* 2019; 10(3): 113–123, doi: [10.5603/hem.2019.0029](#).
- Schneeweiss M, Peter B, Bibi S, et al. The KIT and PDGFRA switch-control inhibitor DCC-2618 blocks growth and survival of multiple neoplastic cell types in advanced mastocytosis. *Haematologica.* 2018; 103(5): 799–809, doi: [10.3324/haematol.2017.179895](#), indexed in Pubmed: 29439183.
- Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br J Dermatol.* 1998; 138(3): 489–495, doi: [10.1046/j.1365-2133.1998.02131.x](#), indexed in Pubmed: 9580806.
- Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009–1016; quiz 1050, doi: [10.1182/blood-2014-12-614743](#), indexed in Pubmed: 26002962.
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cyto-reductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2009; 84(12): 790–794, doi: [10.1002/ajh.21561](#), indexed in Pubmed: 19890907.
- Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood.* 2003; 102(13): 4270–4276, doi: [10.1182/blood-2003-05-1699](#), indexed in Pubmed: 12933573.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 127–136, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.127](#), indexed in Pubmed: 30504301.
- Gotlib J, Baird JH, George TI, et al. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with CD30-positive advanced systemic mastocytosis. *Blood Adv.* 2019; 3(15): 2264–2271, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000152](#), indexed in Pubmed: 31350306.
- Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA/010_AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publicacji_w_BIP.pdf (February 4, 2021).
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(3): 363–377, doi: [10.1002/ajh.25371](#), indexed in Pubmed: 30536695.
- Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S, et al. FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist.* 2018; 23(12): 1511–1519, doi: [10.1634/theoncologist.2018-0222](#), indexed in Pubmed: 30115735.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Rydapt. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf (February 4, 2021).
- Gallooly MM, Lazarus HM, Cooper BW. Midostaurin: a novel therapeutic agent for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia and systemic mastocytosis. *Ther Adv Hematol.* 2017; 8(9): 245–261, doi: [10.1177/2040620717721459](#), indexed in Pubmed: 29051803.
- Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: D816V and other molecular markers. *Blood.* 2017; 130(2): 137–145, doi: [10.1182/blood-2017-01-764423](#), indexed in Pubmed: 28424161.
- Hartmann K, Gotlib J, Akin C, et al. Midostaurin improves quality of life and mediator-related symptoms in advanced systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(2): 356–366.e4, doi: [10.1016/j.jaci.2020.03.044](#), indexed in Pubmed: 32437738.
- Chandesris MO, Damaj G, Lortholary O, et al. CEREMAST Study Group. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for therapeutic drug monitoring of the tyrosine kinase inhibitor, midostaurin, in plasma from patients with advanced systemic mastocytosis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014; 944(26): 175–181, doi: [10.1016/j.jchromb.2013.11.003](#), indexed in Pubmed: 24316764.
- Gotlib J, DeAngelo D, George T, et al. KIT Inhibitor Midostaurin Exhibits a High Rate of Clinically Meaningful and Durable Responses in Advanced Systemic Mastocytosis: Report of a Fully Accrued Phase II Trial. *Blood.* 2010; 116(21): 316–316, doi: [10.1182/blood.v116.21.316.316](#).
- Szudy-Szczyrek A, Szumiło J, Krupski W, et al. Zastosowanie midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej — opis przypadku. *Acta Haematol Pol.* 2019; 50(1): S39–S45.
- Rogowski W, Zyśk R, Krzakowski M. Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości? *Onkol Prakt Klin Edu.* 2018; 4(5): 321–333.
- Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood.* 2006; 107(2): 752–759, doi: [10.1182/blood-2005-07-3022](#), indexed in Pubmed: 16189265.
- Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation. *Ann Oncol.* 2017; 28(10): 2367–2376, doi: [10.1093/annonc/mdx290](#), indexed in Pubmed: 28945834.
- White MK, Maher SM, Rizio AA, et al. A meta-analytic review of measurement equivalence study findings of the SF-36® and SF-12® Health Surveys across electronic modes compared to paper administration. *Qual Life Res.* 2018; 27(7): 1757–1767, doi: [10.1007/s11136-018-1851-2](#), indexed in Pubmed: 29663258.
- Valent P, Akin C, Escobedo L, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(6): 435–453, doi: [10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x](#), indexed in Pubmed: 17537151.

PYTANIA TESTOWE

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy obejmujące zagadnienia, o których jest mowa w niniejszym numerze czasopisma.

Pytanie 1.

Rozpoznanie białaczki prolimfocytowej uzasadnia stwierdzenie:

- A. 50% prolimfocytów we krwi obwodowej
- B. 55% prolimfocytów we krwi obwodowej
- C. 25% prolimfocytów w szpiku
- D. 25% prolimfocytów we krwi obwodowej
- E. 10% prolimfocytów we krwi obwodowej

Pytanie 2.

Niezmutowny status genów dla IGVH

- A. Lepszym rokowaniem, dłuższym czasem trwania odpowiedzi na immunochemioterapię
- B. Gorszym rokowaniem, krótszym czasem trwania odpowiedzi na immunochemioterapię
- C. Wyższą ekspresją antygenu CD20 na komórkach nowotworowych
- D. Częstszą obecnością del13q
- E. Większą ogranomegalią w przypadku rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej

Pytanie 3.

Do wskazań do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej nie należy/nie należą:

- A. Podwojenie limfocytozy krwi obwodowej w czasie < 6 miesięcy
- B. Postępująca lub objawowa splenomegalia
- C. Objawowe zajęcie narządów pozawęzłowych
- D. Nawracające, ciężkie zakażenia
- E. Objawy ogólne

Pytanie 4.

Do wskazań do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej nie należy:

- A. Powiększenie węzłów chłonnych > 10 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 25 G/l i powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm i < 10 cm (w ocenie radiologicznej)
- B. Powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 50 G/l i powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm i < 10 cm (w ocenie radiologicznej)
- C. Powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 25 G/l i powiększenie węzłów chłonnych > 2 cm i < 5 cm (w ocenie radiologicznej)
- D. Powiększenie węzłów chłonnych > 10 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 100 G/l i powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm i < 10 cm (w ocenie radiologicznej)
- E. Powiększenie węzłów chłonnych > 7 cm (w ocenie radiologicznej) lub leukocytoza > 15 G/l i powiększenie węzłów chłonnych > 5 cm i < 7 cm (w ocenie radiologicznej)

Pytanie 5.

Do najważniejszych czynników wpływających na wybór leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej należy/należą:

- A. Stężenie B2M i aktywność LDH
- B. Obecność del17p/mutacji *TP53*, status mutacyjny genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, *immunoglobulin variable heavy chain*)
- C. Stopień powiększenia węzłów chłonnych, wątroby i śledziony
- D. Stopień nacieczenia szpiku przez komórki białaczkowe
- E. Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia

Pytanie 6.

U chorych z delecją 17p/mutacją *TP53* w leczeniu pierwszej linii:

- A. Zaleca się immunochemioterapię, a następnie allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)
- B. Nie zaleca się immunochemioterapii; powinny być zastosowane nowe terapie celowane
- C. Wskazane jest zastosowanie terapii od razu po ustaleniu rozpoznania
- D. Może być zastosowana immunochemioterapia lub nowe terapie celowane w zależności od wieku lub stanu ogólnego chorego
- E. Może być zastosowana immunochemioterapia lub nowe terapie celowane w zależności od statusu mutacyjnego *IGH*

Pytanie 7.

Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO) immunochemioterapię stosowaną w leczeniu pierwszej linii można powtórzyć w sytuacji, gdy nie obserwowano nawrotu w ciągu:

- A. 1 roku po leczeniu
- B. 3 lat po leczeniu
- C. 2 lat po leczeniu
- D. 6 miesięcy po leczeniu
- E. 15 miesięcy po leczeniu

Prawidłowe odpowiedzi:
1B, 2B, 3D, 4A, 5B, 6B, 7B

