

Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2025 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 2025

Iwona Hus¹, Krzysztof Giannopoulos², Krzysztof Jamrozik³, Dariusz Wołowicz⁴, Jacek Roliński⁵, Tadeusz Robak^{6,7}

¹Klinika Hematologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

²Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁶Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Oddział Hematologii Ogólnej i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Hus I., Giannopoulos K., Jamrozik K. i wsp., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2025. *Acta Haematol Pol.* 2025; 56(3): 143–172. DOI: 10.5603/ahp.106584. Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Iwona Hus
Klinika Hematologii,
Państwowy Instytut
Medyczny MSWiA,
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
e-mail: iwona.hus@pimmswia.gov.pl

Hematologia — Edukacja
2025, tom 5, nr 1–2, 20–47
Copyright © 2025 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

S T R E S Z C Z E N I E

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą osób starszych z medianą wieku podczas rozpoznania około 70 lat. Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany, a chorzy z bezobjawową i nieprogressywną postacią białaczki nie wymagają terapii. Wskazaniem do leczenia pozostaje zaawansowana i/lub progressywna PBL. Wyniki leczenia PBL uległy istotnej poprawie dzięki wprowadzeniu nowych, skutecznych leków: inhibitorów receptora limfocyta B (BCR, *B-cell receptor*) oraz inhibitorów BCL2 (*B-cell lymphoma 2*). Leki te w monoterapii stosuje się w sposób ciągły, a w schematach skojarzonych przez czas określony. Wenetoklaks w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20 jest stosowany przez 24 (z rytuksymabem) lub 12 (z obinutuzumabem) 28-dniowych cykli a leczenie ibrutynibem i wenetoklaksem przez 15 28-dniowych cykli. Wybór metody leczenia jest uzależniony przede wszystkim od oceny delecji 17p/mutacji *TP53* oraz w pierwszej linii, statusu mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGVH, *immunoglobulin variable heavy chain*). Rola immunochemioterapii w leczeniu chorych na PBL jest obecnie marginalna. Chorzy ze wskazaniami do leczenia, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach terapii powinni otrzymać nowe terapie celowane, które są obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego NFZ. W niniejszym artykule przedstawiono aktualizację standardów postępowania w diagnostyce i terapii w roku 2025.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, diagnostyka, leczenie, transformacja Richtera, powikłania autoimmunologiczne, zakażenia

A B S T R A C T

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease of the elderly, with a median age at diagnosis of about 70 years. The natural course of the disease varies greatly, and patients with non-progressive and asymptomatic leukemia do not require therapy. However, treatment is indicated in advanced and/or progressive CLL. The results of CLL treatment have improved significantly in recent years, mainly due to the introduction of new and more effective drugs, including B-cell receptor (BCR) inhibitors and B-cell lymphoma 2 (BCL2) inhibitors. These new drugs are used continuously as monotherapy, or in combination regimens for specified periods.

Venetoclax in combination with anti-CD20 antibodies is administered for 24 or 12 months (with rituximab and obinutuzumab, respectively), while the combination of venetoclax and ibrutinib is delivered in fifteen 28-day cycles. The choice of treatment protocol should largely depend on the assessment of 17p deletion/TP53 mutation and, in the first line of treatment, on the immunoglobulin variable heavy chain (IGHV) mutation status. In recent years, the role of immunochemotherapy in the treatment of CLL patients has become marginal. Patients presenting with indications for treatment should receive the novel targeted therapies, which are currently available in Poland under the National Health Fund's drug program, in the first as well as in the subsequent treatment lines. This article provides an update on the standards of practice for diagnosis and therapy in 2025.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, diagnosis, treatment, Richter's syndrome, autoimmune complications, infections

WPROWADZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa [PBL (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)] jest chorobą osób starszych, z medianą wieku podczas rozpoznania 70–72 lata [1–3]. Oprócz wieku istotnym czynnikiem ryzyka zachorowania na PBL pozostaje występowanie rodzinne [4, 5]. U chorych na PBL ryzyko wtórnych nowotworów jest około 3 razy wyższe niż w populacji ogólnej [6]. Zaawansowany wiek chorych wiązał się wcześniej z gorszym rokowaniem, głównie z powodu współistniejących chorób i gorszej tolerancji bardziej intensywnych terapii [3].

W ostatnich latach możliwości leczenia PBL znacznie się poszerzyły wraz z wprowadzeniem nowych grup leków: inhibitorów przewodzenia sygnału przez receptor limfocytu B (BCR, *B-cell receptor*), do których należą inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) i inhibitorów białka BCL2 (*B-cell lymphoma 2*). Leki te są dobrze tolerowane przez chorych w starszym wieku i obciążonych istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi. Cechują się wysoką skutecznością również w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak delecja 17p (del17p)/mutacja TP53 oraz niezmutowany status genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV, *immunoglobulin variable heavy chain*) [7, 8].

Wybór odpowiedniego leczenia wymaga oceny stanu klinicznego pacjenta z uwzględnieniem chorób współistniejących. Przed leczeniem wskazana jest ocena czynników o znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym, przede wszystkim del17p/mutacji TP53 (przed każdą linią leczenia), a przed pierwszą linią leczenia również stanu mutacji genów IGHV, który nie ulega zmianie w czasie trwania choroby [7, 8].

Rola immunochemioterapii w leczeniu chorych na PBL jest obecnie marginalna. Chorzy ze wskazaniami do leczenia, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach terapii, powinni otrzymać nowe terapie celowane, które są obecnie dostępne w Polsce w ramach programu lekowego B.79.

W niniejszym artykule przedstawiono aktualizację standardów postępowania w diagnostyce i terapii PBL, 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 własnych doświadczeń klinicznych autorów.

DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem układu chłonnego, cechującym się klonalną proliferacją limfocytów B, mających na swojej powierzchni typowy dla linii T antygen CD5 i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz, rzadziej, pozalimfatycznych. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 5. edycji z 2022 roku [1] należy do nowotworów wywodzących się z dojrzałych limfocytów B.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką osób dorosłych na zachodniej półkuli, z roczną liczbą nowych zachorowań wynoszącą 5/100 tys. [wg *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER)] [2]. Etiologia choroby jest nieznana — nie wykazano związku jej występowania z narażeniem na czynniki środowiskowe lub zawodowe. Częstość zachorowań wynosi 6,8/100 tys. u mężczyzn i 3,5/100 tys. u kobiet [2].

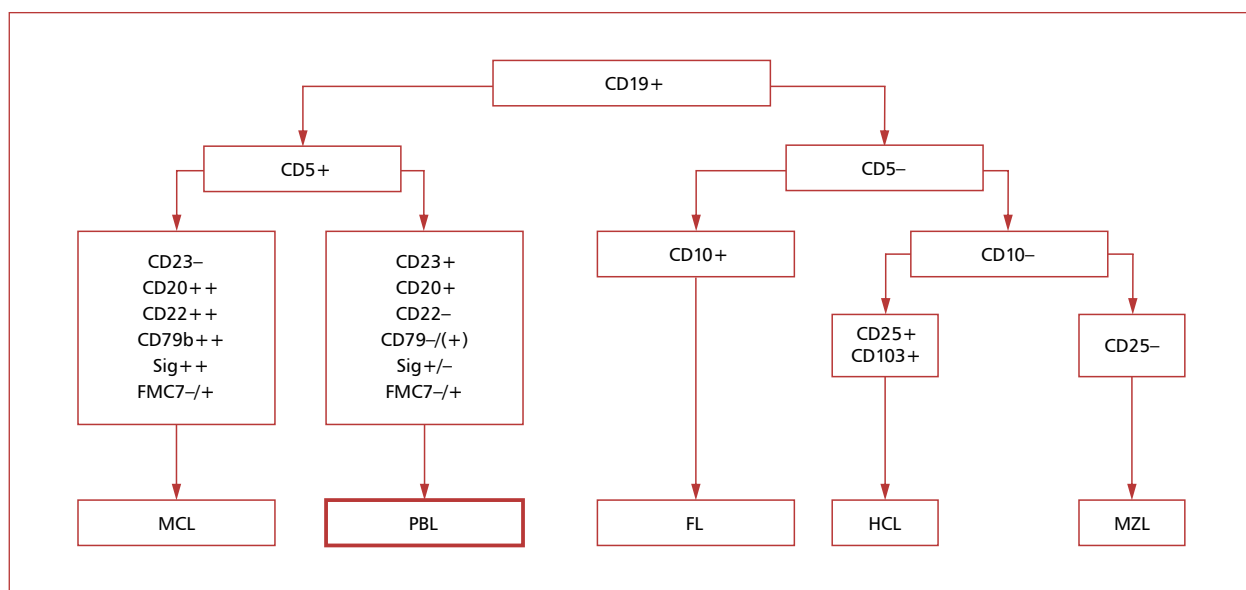
Choroba występuje najczęściej u osób starszych, między 65. a 74. rokiem życia — 70% chorych ma ponad 65 lat, a 10% — mniej niż 55 lat. Mediana wieku podczas rozpoznania wynosi 72 lata [3]. Chorzy na PBL stanowią 1,3% wszystkich chorych na nowotwory w Stanach Zjednoczonych. Roczna śmiertelność z powodu PBL wynosi 1,1/100 tys.

Oprócz wieku, czynnikiem ryzyka zachorowania na PBL pozostaje występowanie rodzinne. U krewnych pierwszego stopnia chorych na PBL, względne ryzyko rozwoju PBL jest nawet do 8,5 raza wyższe niż w populacji ogólnej [4, 5].

U chorych na PBL ryzyko wystąpienia innych pierwotnych 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

Głównym kryterium rozpoznania PBL stanowi obecność we krwi obwodowej limfocytów B z antygenem CD5, o klonalnym charakterze, potwierdzonym w immunofenotypowym



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

badaniu uwzględniającym ocenę restrykcji ekspresji łańcuchów lekkich (κ , λ), w liczbie przynajmniej 5 g/l [7, 8]. Komórki białaczkowe 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.

Przewlekła białaczka prolimfocytowa B-komórkowa (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) nie została uwzględniona jako odrębna jednostka w klasyfikacji WHO, 5. edycji z roku 2022, z uwagi na jej heterogeny charakter. Przypadki spełniające wcześniej stosowane kryteria (odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej > 55%) należy obecnie diagnozować jako: (1) wariant chłoniaka z komórek płaszczu, charakteryzujący się obecnością *IGH::CCND1*; (2) progresję prolimfocytową CLL/SLL (> 15% prolimfocytów we krwi obwodowej i/lub szpiku); (3) nowo zdefiniowaną przez tę klasyfikację chorobę, zwaną śledzionowym chłoniakiem/ białaczką z komórek B z wyraźnymi jąderkami (*splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli*) [1].

Komórki PBL wykazują charakterystyczną koekspresję antygenów B-komórkowych (CD19, CD20), antygeny T-komórkowego CD5 oraz antygenów CD23, CD43 i CD200 [8]. Ekspresja antygenów CD20, CD79a oraz powierzchniowych immunoglobulin jest słabsza niż w prawidłowych limfocytach B.

Zgodnie z rekomendacjami panelu ekspertów Europejskiej Inicjatywy Badawczej nad PBL (ERIC, *European Research Initiative on CLL*) oraz Europejskiego Towarzystwa Klinicznej Analizy Komórkowej (ESCCA, *European Society for Clinical Cell Analysis*) badanie antygenów CD19, CD5, CD20, CD23 oraz łańcuchów κ i λ na limfocytach krwi obwodowej jest niezbędne i wystarczające do ustalenia rozpoznania w typowych przypadkach. Panel ekspertów zaleca też

dodatkowo oznaczenie CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 i ROR1, co może być pomocne w ustaleniu rozpoznania w trudniejszych przypadkach [9].

Chorzy z limfadenopatią i/lub splenomegalią, z obecnością we krwi obwodowej limfocytów o charakterystyce immunofenotypowej jak w PBL, 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 są traktowane jako 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 PBL [10].

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

Badanie szpiku nie jest konieczne do rozpoznania PBL. Należy je jednak wykonać w przypadku cytopenii, w celu wyjaśnienia jej przyczyny (np. wyparcie prawidłowych komórek krwiotwórczych przez komórki białaczkowe, działanie toksyczne leków lub immunocytopenia), a także w przypadku niejednoznacznych wyników badania immunofenotypu [7, 8].

Typowo w szpiku chorych na PBL stwierdza się nacieki powyżej 30% komórek limfoidalnych, o charakterze rozlanym lub grudkowym. Jeśli wynik badania immunofenotypu nie pozwala na ustalenie rozpoznania PBL u chorych ze współistniejącą limfadenopatią, należy wykonać biopsję otwartą węzła chłonnego.

OCENA CHOREGO W CZASIE ROZPOZNANIA PBL

Ocena chorego z rozpoznaniem PBL 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 uchwytnej przyczyny $> 38,0^{\circ}\text{C}$, trwająca ≥ 2 tyg., poty nocne trwające ≥ 1 mies., utrata masy ciała $> 10\%$ masy wyjściowej w ciągu ostatnich 6 mies., postępujące osłabienie), nawracające zakażenia oraz choroby współistniejące, które mogą wpływać na decyzje terapeutyczne.

Badania laboratoryjne obejmują: morfologię krwi z ocenionym mikroskopowo rozmazem, badania biochemiczne z oceną funkcji nerek i wątroby, oznaczenie stężenia surowiczego trzech podstawowych klas immunoglobulin (IgA, IgG i IgM) oraz bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) [7, 8].

W rutynowej praktyce klinicznej nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, takich jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) czy rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) u chorych bez objawów klinicznych. Są one jednak zazwyczaj wymagane w prospektywnych badaniach klinicznych. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/CT jest rekomendowane u chorych z podejrzeniem transformacji Richtera (RT, *Richter Transformation*) w celu ustalenia optymalnego miejsca biopsji [7, 8].

Na etapie ustalania rozpoznania nie jest wymagane wykonanie badań cytogenetycznych i molekularnych, ale ich wyniki mogą pomóc w przewidywaniu rokowania i dalszego postępowania z chorym (np. rzadsze wizyty kontrolne u osób bezobjawowych, niemających niekorzystnych czynników rokowniczych, ze względu na mniejsze prawdopodobieństwo szybkiego podejmowania decyzji terapeutycznej). Badania cytogenetyczne mogą być natomiast pomocne w nietypowych przypadkach PBL, na przykład nietypowy fenotyp CD23 może towarzyszyć trisomii chromosomu 12. Do ustalenia rozpoznania nie jest również niezbędna biopsja szpiku kostnego [7, 8].

Podczas diagnostyki należy ustalić stopień klinicznego zaawansowania PBL, stosując jeden z dwóch równoważnych systemów oceny — według Raia lub Bineta [11, 12]. Podstawami obu klasyfikacji są ocena morfologii krwi oraz badanie przedmiotowe.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami należy stosować zmodyfikowaną, 3-stopniową klasyfikację Raia zamiast opracowanej pierwotnie 5-stopniowej [7, 13]. W kwalifikacji Bineta bierze się pod uwagę liczbę zajętych obszarów węzłowych, uwzględniając:

- 1) powiększone węzły chłonne głowy i szyi, włącznie z pierścieniem 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);
- 4) śledzionę wyczuwalną w badaniu przedmiotowym;
- 5) wątrobę powiększoną w badaniu przedmiotowym.

Klasyfikacje Raia i Bineta przedstawiono w tabeli 1 [11–13].

CZYNNIKI ROKOWNICZE

Do najważniejszych czynników prognostycznych w PBL, których oznaczenie przed rozpoczęciem terapii jest zalecane w wytycznych międzynarodowych (ESMO, *European Society for Medical Oncology*; NCCN, *National Cancer Center Network*; iwCLL, *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*), należą kluczowe parametry ryzyka cytogenetycznego i molekularnego, a mianowicie zaburzenia genu *TP53* (del17p obejmujące locus genu *TP53* oraz mutacje tego genu) i status mutacji IGVH [7, 8].

Zarówno zaburzenia genu *TP53*, jak i status mutacji IGVH mają jednocześnie znaczenie prognostyczne i predykcyjne, odgrywając istotną rolę przy wyborze metody leczenia. Obecność del17p/mutacji *TP53* wiąże się z najgorszym rokowaniem u chorych leczonych immunochemioterapią — całkowity czas przeżycia w tej grupie wynosi 2–5 lat [14–16]. Wprowadzenie do terapii PBL

Tabela 1. Ocena zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Raia i Bineta (na podstawie [11–13])

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/l)
Binet	A		Zajęcie < 3 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)

Hb (hemoglobin) — hemoglobina; PLT (platelets) — płytki krwi; *Bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej ≥ 5 g/l; **Powiększone węzły chłonne głowy i szyi i/lub węzły pachowe i/lub węzły pachwinowe i/lub śledziona i/lub wątroba (szczegóły w tekście)

leków o mechanizmie działania innym niż chemioterapia — inhibitorów BCR i BCL2 [17–19] — znacząco poprawiło wyniki leczenia, jednak rokowanie nadal pozostaje gorsze niż u chorych bez tych nieprawidłowości.

Częstość występowania del17p/mutacji *TP53* wynosi około 10% u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia pierwszej linii i zwiększa się w kolejnych nawrotach PBL, jeśli stosowana jest klasyczna chemioterapia. Del17p oznacza się metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*), a mutacje *TP53* — metodą sekwencjonowania Sangera lub sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*).

Negatywne znaczenie rokownicze delecji 11q (ocenianej metodą FISH) uległo istotnemu zmniejszeniu — początkowo dzięki dołączeniu rytuksymabu do fludarabiny i cyklofosfamidu (FCR), a obecnie również dzięki nowym terapiom celowanym [16, 17, 20].

Drugim z najistotniejszych negatywnych czynników rokowniczych jest tzw. niezmutowany status genów *IGVH*. Geny *IGVH* określa się jako niezmutowane, gdy ich zmienność w stosunku do linii zarodkowej wynosi mniej niż 2%. Niezmutowany status występuje u około 60% chorych na PBL, u których wystąpiły wskazania do rozpoczęcia terapii [21], i nie zmienia się w przebiegu choroby.

Niezmutowany status *IGVH* wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem PBL, krótszym czasem przeżycia [21], częstszym występowaniem del17p i del11q oraz krótszym czasem odpowiedzi na immunochemioterapię FCR [22–25], a także — choć w znacznie mniejszym stopniu — na terapię ograniczone w czasie z wenetoklaksem [20].

W wielu niezależnych analizach wykazano, że inhibitory BTK, stosowane przewlekłe u chorych leczonych w ramach badań klinicznych, działają niezależnie od statusu mutacji *IGVH* [26–29].

Istotne znaczenie prognostyczne ma również obecność złożonego kariotypu, definiowanego najczęściej jako obecność trzech lub więcej niezależnych aberracji cytogenetycznych. Z uwagi na złożoność jego oceny w PBL, czynnik ten jest obecnie bardzo rzadko oznaczany w rutynowej praktyce klinicznej.

Znane są również inne molekularne czynniki rokownicze i predykcyjne, które jednak dotąd nie znalazły uznane go miejsca w praktyce klinicznej. Należą do nich mutacje innych, względnie często zmutowanych genów w PBL, takich jak: *NOTCH1*, *SF3B1*, *BIRC3*, *RPS15*, a także tak zwane podtypy (*subsets*) rearanżacji genów immunoglobulinowych. Prognostyczna rola tych parametrów w odniesieniu do różnych metod nowoczesnego leczenia wymaga dalszej prospektywnej walidacji, jednak bardzo prawdopodobne jest, że część z nich okaże się istotna w przyszłości, z uwagi na tendencję do dalszej indywidualizacji terapii PBL.

Stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji Raia lub Bineta pozostaje nadal istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych na PBL, choć jego znaczenie maleje wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych metod leczenia. Jedynym uznanym biochemicznym czynnikiem

rokowniczym jest stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny. Immunofenotypowa ocena ekspresji antygenów CD38 i ZAP-70 nie ma obecnie znaczenia w praktyce klinicznej.

Ważnym dynamicznym (dostępnym w trakcie lub po zakończeniu terapii) czynnikiem rokowniczym, który zyskuje na znaczeniu, jest negatywizacja mierzalnej choroby resztkowej (MRD, *measurable residual disease*), definiowanej jako obecność mniej niż jednej komórki PBL na 10 tysięcy leukocytów. Mierzalna choroba resztkowa może być oceniana na różnych etapach leczenia, zarówno we krwi, jak i w szpiku, z zastosowaniem wystandaryzowanych metod, takich jak wielokolorowa cytometria przepływowa czy amplifikacja allelospecyficznej reakcji łańcuchowej polimerazy (ASO-PCR, *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*), a także — na głębszym poziomie — przy użyciu NGS [30].

Niewykrywalna MRD świadczy o uzyskaniu głębokiej odpowiedzi, co przekłada się zarówno na dłuższy czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), jak i na całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*), co wykazano w badaniu CLL8 u chorych leczonych schematami FC (fludarabina, cyklofosfamid) i immunochemioterapią FCR [31]. Wyniki retrospektywnej, jednoosrodkowej analizy obejmującej chorych leczonych w latach 1997–2006 wykazały istotny wpływ eradykacji MRD na 10-letnie przeżycie, niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii [32].

Korelację między uzyskaniem eradykacji MRD a dłuższym PFS potwierdzono również w badaniach, w których stosowano terapię z wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 — rytuksymabem (badanie MURANO) oraz obinutuzumabem (badanie CLL14) [20, 33, 34]. W obu przypadkach odsetki eradykacji MRD były istotnie wyższe w porównaniu z immunochemioterapią, a jej uzyskanie, niezależnie od metody leczenia, wiązało się z dłuższym PFS.

Mierzalna choroba resztkowa nie ma natomiast znaczenia prognostycznego w odniesieniu do terapii z wykorzystaniem inhibitorów BTK. Obecnie ocena MRD zalecana jest jedynie w badaniach klinicznych, jednak przypuszcza się, że w przyszłości może mieć ona wpływ na decyzje terapeutyczne, na przykład dotyczące czasu trwania leczenia.

WSKAZANIA DO ROZPOCZĘCIA TERAPII

Celem leczenia jest wydłużenie oraz poprawa jakości życia chorego. Podstawowym wskazaniem do leczenia niezmiennie pozostaje stopień zaawansowania choroby oceniany według skali Raia lub Bineta, mimo ogromnego postępu w poznaniu biologii białaczki, który zwiększa możliwości trafniejszego przewidywania niekorzystnego rokowania. Wartość predykcyjna niektórych nowych markerów genetycznych i biologicznych dla OS traci swoją siłę u osób po 75. roku życia, czyli w dominującej grupie chorych. Mimo to del17p, mutacja *TP53* i status mutacyjny *IGVH* powinny być brane pod uwagę przy wyborze terapii również w tej grupie.

Tabela 2. Wskazania (co najmniej 1 musi wystąpić) do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej [PBL (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*)] według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* (iwCLL) (źródło [7])

1. Postępujące zajęcie szpiku kostnego manifestujące się niedokrwistością i/lub trombocytopenią [przyjęto wartość graniczną Hb < 10 g/dl (< 6,21 mmol/l) lub liczby PLT < 100 g/l]. Powinny być to jednak parametry nowe i systematycznie zmniejszające się, ponieważ często, szczególnie u osób starszych, niskie wartości Hb, poniżej 10,0 g/l, ale stabilna przez długi czas, co nie będzie wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. W przypadku obniżenia i stwierdzenia niskiej cytopenii przyczyny zawsze należy różnicować z etiologią autoimmunologiczną i potwierdzać odpowiednie badania.
2. Znaczna, ≥ 6 cm w osi długiej łuku żebrowego lub postępująca, lub objawowa splenomegalia.
3. Znaczna, ≥ 10 cm w osi długiej lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia.
4. Szybkie zwiększenie limfocytozy — wzrost o > 50% w czasie 2 mies. lub czas podwojenia limfocytozy < 6 mies. (jeżeli wyjściowa liczba limfocytów ≥ 30 g/l). Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny nagłego wzrostu limfocytów lub narastania limfadenopatii (w tym zakażenie SARS-CoV-2). Bez względu na liczbę 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 mies.
5. Niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub immunologiczna małopłytkowość oporne na kortykosteroidoterapię lub inne standardowe leczenie.
6. Objawy ogólne, inne lub więcej, zależne od choroby podstawowej, zdefiniowane jako:
 - niezamierzona utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w czasie ostatnich 6 mies.,
 - znaczące uczucie zmęczenia (ECOG PS ≥ 2 ; niezdolność chorego lub wykonywania zwykłych czynności),
 - gorączka > 38,0°C w czasie ≥ 2 tyg. bez innych wykluczających przyczyn,
 - nocne poty przez ponad miesiąc bez innych wykluczających zakażeń,
 - Częstość u chorych na PBL jest niewyjaśniona skłonność do infekcji. Jeżeli nie współistnieje inna przesłanka do leczenia, nie jest to samoistne wskazanie do leczenia przewlekłobiałaczkowego.
7. Objawowa lokalizacja pozawęzłowa

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology*) — klasyfikacja *Eastern Cooperative Oncology*; Hb (*hemoglobin*) — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi; PS (*performance status*) — stan sprawności; SARS-CoV-2 — koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2; zespół objawów B — zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej związanej z zakażeniem

Kryteria rozpoczęcia leczenia w badaniach klinicznych mogą różnić się od tych przyjętych w codziennej praktyce klinicznej. Poza badaniami klinicznymi nie należy rozpoczynać leczenia u chorych z nowo rozpoznaną PBL we wczesnych stadiach (Rai 0 i Binet A), bez cech progresji choroby. Chorzy tacy powinni pozostawać pod obserwacją, z monitorowaniem stanu choroby co 3–12 miesięcy [7, 8].

Rekomendacje te wynikają z rezultatów kilku randomizowanych badań, w których porównywano chemioterapię, immunochemioterapię lub terapię celowaną z placebo i nie wykazano dłuższego przeżycia u leczonych chorych [35–38].

Chorzy w pośrednim stadium zaawansowania (stadium I i II wg Raia lub B wg Bineta) wymagają ścisłego monitorowania określonych parametrów białaczki co 3–9 miesięcy oraz rozpoczęcia leczenia w przypadku cech jej aktywności i/lub progresji.

Chorzy na PBL w zaawansowanym okresie choroby (stadium III i/lub IV wg Raia lub C wg Bineta) wymagają zastosowania leczenia przeciwbiałaczkowego. Jeśli cytopenia jest spowodowana jedynie obecnością autoprzeciwciał, wskazane jest leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy jako terapia pierwszego wyboru). Leczenie przeciwbiałaczkowe należy wdrożyć, gdy leczenie immunosupresyjne okaże się nieskuteczne.

W ocenie wskazań do leczenia należy stosować kryteria zaproponowane przez Hallka i wsp. [7]. Rozpoczęcie leczenia przeciwbiałaczkowego jest wskazane, jeśli występują objawy podane w tabeli 2.

BADANIA PRZED ROZPOCZĘCIEM LECZENIA

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

- zebranie wywiadu i przeprowadzenie badania przedmiotowego z oceną węzłów chłonnych, w tym pierścienia Waldeyera, wątroby i śledziony;

- aktualną ocenę stanu ogólnego oraz chorób współistniejących;
- aktualną ocenę morfologii krwi z rozmazem białokrwinkowym;
- badanie szpiku (biopsja cienkoigłowa lub trepano-biopsja) — wskazane w przypadku cytopenii o niejasnym pochodzeniu oraz w ramach badań klinicznych; biopsja szpiku może być również traktowana jako parametr wyjściowy do oceny odpowiedzi na leczenie;
- badania biochemiczne służące ocenie czynności narządów (funkcja wątroby i nerek) oraz ewentualnemu wykluczeniu przyczyny niedokrwistości niezwiązanej z PBL;
- oznaczenie miana immunoglobulin (klas IgA, IgG i IgM) w surowicy krwi;
- BTA (bezpośredni test antyglobulinowy), pomiar surowiczego stężenia haptoglobiny;
- badania obrazowe (poza badaniami klinicznymi — w zależności od potrzeby: u chorych starszych należy raczej rozważyć USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej niż ocenę CT) [8];
- badania wirusologiczne [antygen HBs, przeciwciała anty-HBc total, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia 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) z uwzględnieniem badania w kierunku del17p oraz molekularnych w kierunku mutacji genu *TP53* — 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 markerów serologicznych: stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

LEKI PRZECIWBIAŁACZKOWE STOSOWANE U CHORYCH NA PBL

Inhibitory przekazywania sygnału przez receptor limfocytu B

Do inhibitorów przekazywania sygnału przez BCR zarejestrowanych w krajach Unii Europejskiej w leczeniu chorych na PBL należą kowalencyjne inhibitory BTK: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib oraz inhibitory izoformy

δ kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K δ , *phosphoinositide 3-kinase δ*) — idelalizyb i umbralizyb. Wskazania rejestracyjne dla inhibitorów BTK obejmują zarówno leczenie pierwszej linii, jak i leczenie opornej lub nawrotowej PBL. Inhibitory BTK w monoterapii stosowane są w sposób ciągły (tab. 3). Skuteczność ibrutynibu u chorych z oporną lub nawrotową PBL oceniano w badaniu fazy Ib/II (PCYC-1102) [39] oraz w randomizowanym badaniu fazy III (RESONATE), w którym w grupie kontrolnej stosowano ofatumumab (tab. 4) [50, 51]. Odsetek odpowiedzi w badaniu PCYC-1102 wyniósł 88%, w tym 2% całkowitych remisji (CR, *complete remission*), 68% częściowych remisji (PR, *partial remission*) i 18% odpowiedzi częściowej z limfocytozą (PR-L, *partial response with lymphocytosis*).

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

Schemat/leki	Dawki	Droga podania	Dni	Uwagi	Piśmiennictwo
Ibrutynib	420 mg/d.	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[39]
Wenetoklaks	400 mg po 5-tygodniowym okresie miareczkowania 20–400 mg	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[19]
Wenetoklaks + rytuksymab					[33]
Wenetoklaks	400 mg po 5-tygodniowym okresie miareczkowania 20–400 mg	<i>p.o.</i>	24 mies.		
Rytuksymab	375 mg/m ² p.c. (D1, C1) 500 mg/m ² p.c. (D1, C2–C6) co 4 tyg. po zakończeniu okresu miareczkowania	<i>i.v.</i>	6 cykli		
Wenetoklaks + obinutuzumab					[20]
Wenetoklaks	400 mg po 5-tygodniowym okresie miareczkowania 20–400 mg**	<i>p.o.</i>	12 cykli, licząc od 1. dnia 1. cyklu podania obinutuzumabu	Cykle 28 dni	
Obinutuzumab	1000 mg co 4 tyg. po zakończeniu okresu miareczkowania	<i>i.v.</i>	1, 8, 15 (1. cykl), 1 (cykle 2.–6.)		
Akalabrutynib	100 mg 2 $\times$ /d.	<i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[40]
Ibrutynib + wenetoklaks					[48]
Ibrutynib	420 mg	<i>p.o.</i>	15 cykli (1.–15.)	Cykle 28 dni	
Wenetoklaks	400 mg po 5-tygodniowym okresie miareczkowania 20–400 mg*	<i>p.o.</i>	12 cykli (4.–15.)	Cykle 28 dni	
Zanubrutynib	320 mg/d. lub 160 mg 2 $\times$ /d.	<i>p.o.</i> <i>p.o.</i>	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[42]
Chlorambucyl	0,1 mg/kg m.c.	<i>p.o.</i>	Podawanie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[43]
	0,4–0,8 mg/kg m.c.		1 i 15	Cykle 28 dni	
	10 mg/m ² p.c.		1–7	Cykle 28 dni	
	40 mg/m ² p.c.		1	Cykle 28 dni	
FCR				Cykle 28 dni	[16]
F	25 mg/m ² p.c.; 40 m2 p.c.	<i>i.v./p.o.</i>	1–3		
CY	250 mg/m ² p.c.	<i>i.v./p.o.</i>	1–3		
R	375 mg/m ² p.c. (cykl 1.)	<i>i.v.</i>	1		
	500 mg/m ² p.c. (cykle 2.–6.)		1		
BR				Cykle 28 dni	[44, 45]
B	90 (70)* mg/m ² p.c.	<i>i.v.</i>	1–2		
R	375 mg/m ² p.c. (cykl 1.) 500 mg/m ² p.c. (cykle 2.–6.)		1		
Chlorambucyl + rytuksymab					[46]
Chlorambucyl	0,5 mg/kg m.c. lub 10 mg/m ² p.c.	<i>p.o.</i>	1, 15	Cykle 28 dni, do 6 cykli	
	375 mg/m ² p.c. (cykl 1.)	<i>p.o.</i>	1		
Rytuksymab	500 mg/m ² p.c. (cykle 2.–6.)	<i>i.v.</i>	1		

B — bendamustyna; BR — bendamustyna, rytuksymab; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; m.c. — masa ciała; p.c. — powierzchnia ciała; *p.o.* (*per os*) — doustnie; R — rytuksymab; *Leczenie choroby nawrotowej; **Szczegółowe dawkowanie wenetoklaksu w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Tabela 4. Wybrane badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej

Badanie	Protokół	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR (%)	CR (%)	PFS (mies.)	OS (mies.)	Piśmiennictwo
RESONATE-2	Chl	133	73	37	2	15*	68%	[26]
Burger (2015)	Ibrutynib	136	72	92*	30	NO*	83% (po 5 latach)	
ECOG1219	FCR	175	56,7	81,1	30,3	72,9%	91,5%	[29]
	Ibrutynib + rytuksymab	354	56,7	95,8*	17,2*	89,4%* (po 3 latach)	98,8% (po 3 latach)	
ALLIANCE	BR	183	70	81	26	74%	95%	[27]
	Ibrutynib	182	70	93	7	87%	90%	
	Ibrutynib + rytuksymab	182	71	94	12	88% (po 2 latach)	94% (po 2 latach)	
ILLUMINATE	Chlorambucyl + + obinutuzumab	116	72	88	8	19	86%	[28]
	Ibrutynib + + obinutuzumab	113	70	73	19*	NO*	85% (po 30 mies.)	
CLL14	Obinutuzumab + Chl	216	72	71,3	23,1	35,4%	83,1	[20]
	Wenetoklaks + + obinutuzumab	216	72	84,7	49,5	74% (po 48 mies.)	85,3 (po 48 mies.)	
ELEVATE TN	Obinutuzumab + Chl	177	71	79	5	22,6	92	[47]
	Akalabrutynib	179	71	86	1	NO	95	
	Akalabrutynib + + obinutuzumab	179	71	94	13	NO	95 (po 24 mies.)	
						93 vs 87 vs 47 (po 24 mies.)		
GLOW	Obinutuzumab + Chl	105	71	84,8	11,4	21 mies. (44,1% po 24 mies.)	BD	[48]
	Ibrutynib + + wenetoklaks	106	71	86,8	38,7	NO (84,4% po 25 mies.)	BD	
CLL 13 (GAIA)	FCR/BR	229	61	80,8	31	75,5% (po 3 latach)	87,4% (po 3 latach)	[49]
	VenR	237	62	93,3	49,4	80,8%	93%	
	VenG	229	62	96,1	56,8	87,7%	92,4%	
	VenGI	231	60	94,4	61,9	90,5%	98,4%	
SEQUOIA	Zanubrutynib	241	70	94,6	7%	85,6% (po 24 mies.)	94,3% (po 24 mies.)	[42]
	BR	238	70	85,3	15%	69,5%	94,6%	
RESONATE	Ofatumumab	196	67	4	0	8,1	65,1	[50, 51]
	Ibrutynib	195	67	91	11	44,1*	67,7*	
MURANO	BR	195	65	72,3	3,6	17	62,2	[33, 34]
	VenR	194	65	92,3	8,2	53,6	82,1 (po 5 latach)	
						84,9		
						36,3 (po 24 mies.)		
ASCEND	Wybór badacza**	155	68	81	BD	88	91	[40]
	Akalabrutynib	155	67	75	BD	68 (po 12 mies.)	94	
ELEVATE RR	Ibrutynib	265	65	77	BD	38,4	Po 40,9 mies. 2,5%	[52]
	Akalabrutynib	268	66	81	BD	38,4	66,5%	
ALPINE	Ibrutynib	325	68	75,4	7,7	34,2	NO	[62, 63]
	Zanubrutynib	327	67	85,6	11,6	NO	NO	

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

Odsetki odpowiedzi były zbliżone niezależnie od obecności lub braku del17p/mutacji TP53 [39]. Mediana PFS wynosiła 52 miesiące, a odsetek OS po 7 latach obserwacji — 55% [54]. W badaniu RESONATE u chorych leczonych ibrutynibem obserwowano istotnie większy całkowity odsetek odpowiedzi niż u chorych leczonych ofatumumabem (63% vs 4%; $p < 0,001$) oraz istotnie dłuższy PFS (44,1 vs 8,1 mies.; $p < 0,001$) [50]. Aktualizacja wyników badania RESONATE wskazuje na utrzymywanie się korzyści

z terapii ibrutynibem i redukcję ryzyka progresji o 89% w porównaniu z leczeniem ofatumumabem. Mediana PFS pozostawała istotnie dłuższa u pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu z leczonymi ofatumumabem (44,1 vs 8,1 mies.). Korzyści z terapii ibrutynibem w porównaniu z ofatumumabem utrzymywały się także w populacji wysokiego ryzyka — z del17p, mutacją TP53, del11q i/lub niezmutowanym statusem genów *IGVH*. Całkowity czas przeżycia, oceniany ze względu na *crossover*,

był dłuższy w przypadku stosowania ibrutynibu niż w przypadku stosowania ofatumumabu [51].

Skuteczność leczenia ibrutynibem analizowano również u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL, 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 [55].

Skuteczność ibrutynibu w pierwszej linii leczenia PBL oceniano w randomizowanym badaniu III fazy RESONATE-2, w którym uczestniczyli chorzy w wieku co najmniej 65 lat. Wykazano istotnie większą skuteczność ibrutynibu w zakresie częstości odpowiedzi, PFS i OS w porównaniu z chlorambucylem, niezależnie od obecności del17p/mutacji TP53 oraz stanu mutacji IGVH (tab. 4) [26]. Ponadto u chorych leczonych ibrutynibem częściej obserwowano istotną poprawę parametrów hematologicznych w odniesieniu do niedokrwistości i małopłytkowości [56]. W kolejnych badaniach klinicznych III fazy schematy z zastosowaniem ibrutynibu porównywano ze schematami immunochemioterapii stosowanymi w leczeniu pierwszej linii. W badaniu iLLUMINATE u chorych w wieku co najmniej 65 lat lub młodszych z chorobami współistniejącymi stosowanie ibrutynibu w połączeniu z obinutuzumabem porównano z leczeniem chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem. Odsetki wszystkich odpowiedzi (całkowity odsetek odpowiedzi — ORR, *overall response rate*; CR; negatywizacja MRD) były istotnie wyższe w grupie ibrutynibu (91%, 41%, 35%) niż w grupie kontrolnej (81%, 16%, 25%). Mediana PFS (przy medianie czasu obserwacji 45 miesięcy) była istotnie dłuższa u chorych leczonych ibrutynibem (nieosiągnięta vs 19 miesięcy), niezależnie od czynników ryzyka (del17p/mutacja TP53, stan mutacji IGVH). Nie odnotowano różnic w PFS między chorymi z del17p/mutacją TP53 a pacjentami bez tych zmian (77% vs 74%) po 48 miesiącach obserwacji. Tolerancja leczenia była dobra, a w analizie końcowej nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [28, 57].

W badaniu E1912 chorzy do 70. roku życia otrzymywali w leczeniu pierwszej linii ibrutynib z rytuksymabem lub immunochemioterapię FCR. Odsetki zarówno PFS, jak i OS po 3 latach były istotnie większe u chorych leczonych ibrutynibem (89,4% vs 72,9%; $p < 0,001$; 98,8% vs 91,5%; $p < 0,001$). Wyniki analizy podgrup wykazały jednak, że rzeczywistą korzyść z leczenia ibrutynibem odnosili chorzy z niezmutowanym stanem genów *IGVH*. Odsetek PFS po 3 latach w grupie chorych ze zmutowanym stanem genów *IGVH* leczonych ibrutynibem wynosił 87,7%, a u chorych leczonych FCR — 88%. U pacjentów z niezmutowanym stanem genów *IGVH* wartości te wynosiły odpowiednio 90,7% i 62,5% [29]. W długoterminowej obserwacji uczestników badania E1912 (mediana: 6 lat po randomizacji) wykazano, że korzyść w zakresie PFS odnosiły zarówno osoby z niezmutowanym, jak i zmutowanym stanem genów *IGVH*.

Leczenie ibrutynibem kontynuowało 60% chorych. Tolerancja była dobra, a częstość migotania przedsionków wynosiła 4,5% [29, 58].

W trzecim badaniu, przeprowadzonym przez grupę ALLIANCE, chorzy w wieku ≥ 65 lat otrzymywali w pierwszej lub schemat bendamustyna–rytuksymab (BR). Po 55 miesiącach obserwacji mediana PFS nie została osiągnięta w grupach z ibrutynibem i wynosiła 44 miesiące w grupie BR [59]. Odsetek PFS po 48 miesiącach był istotnie wyższy u chorych leczonych schematami z ibrutynibem (76%, 76% i 47%), przy czym nie wykazano dodatkowej korzyści z dołączenia rytuksymabu do ibrutynibu. Szczególną korzyść z leczenia ibrutynibem odnieśli chorzy z del17p [28]. Analiza *post hoc* badań RESONATE-2, iLLUMINATE i E1912 wykazała, że całkowity czas przeżycia chorych na PBL leczonych ibrutynibem w pierwszej linii był porównywalny z czasem przeżycia populacji ogólnej w podobnym wieku [60]. Ibrutynib cechuje się dobrą tolerancją. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych miała nasilenie 1.–2. stopnia. Do najczęstszych należały: biegunka, zmęczenie, bóle mięśni i stawów, zakażenia, powikłania krwotoczne, nadciśnienie tętnicze oraz migotanie przedsionków.

W styczniu 2020 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uzyskał akalabrutynib — selektywny, nieodwracalny inhibitor BTK, przeznaczony zarówno do leczenia pierwszej linii (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem), jak i dla chorych, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię terapii (monoterapia).

W badaniu ASCEND oceniano skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu u chorych na oporną lub nawrotową PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami BTK ani BCL2. Porównywano go ze schematami zależnymi od decyzji lekarza (BR lub idelalizyb z rytuksymabem). Mediana PFS była istotnie dłuższa w przypadku monoterapii akalabrutynibem (nieosiągnięta) niż w grupie kontrolnej (16,5 mies.; $p < 0,0001$). Szacowany odsetek PFS po 12. Miesiącach wynosił 88% dla akalabrutynibu i 68% dla terapii według wyboru badacza [40].

W badaniu ELEVATE-TN akalabrutynib lub akalabrutynib z obinutuzumabem stosowano w leczeniu pierwszej linii u chorych na PBL w wieku ≥ 65 lat lub młodszych z ClCr 30–69 ml/min lub chorobami współistniejącymi (≥ 6 pkt w skali CIRS). W grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab z chlorambucylem.

Mediana PFS była istotnie dłuższa u chorych otrzymujących schematy zawierające akalabrutynib (nieosiągnięta vs 22,6 mies.; $p < 0,001$). Estymowany odsetek PFS po 24 miesiącach wynosił odpowiednio: 93%, 87% i 43% [47]. Po 6 latach obserwacji mediana PFS była nadal istotnie dłuższa u chorych leczonych akalabrutynibem (nieosiągnięta vs 27,8 mies.), niezależnie od czynników ryzyka (del17p/mutacja TP53, stan mutacji IGVH). Skuteczność leku była podobna u chorych ze zmutowanym i niezmutowanym stanem genów *IGVH*, a także z del17p i/lub mutacją TP53 [47, 61].

Leczenie akalabrutynibem było dobrze tolerowane. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany (1.–2. stopnia). Najczęściej zgłaszano: bóle głowy, biegunkę, zmęczenie, nudności i powikłania krwotoczne. Najczęstsze działania niepożądane 4. stopnia to: neutropenia, niedokrwistość, zapalenie płuc oraz małopłytkowość. W badaniu ASCEND ciężkie działania niepożądane odnotowano u 29% pacjentów ($n = 44/154$) leczonych akalabrutynibem w monoterapii, 56% ($n = 66/118$) otrzymujących IR oraz 26% ($n = 9/35$) w grupie BR [40].

W randomizowanym badaniu III fazy ELEVATE RR, w którym porównywano bezpośrednio (*head-to-head*) akalabrutynib z ibrutynibem u wcześniej leczonych chorych na PBL, wykazano podobną skuteczność obu leków. Akalabrutynib był jednak lepiej tolerowany [52].

Częstość występowania migotania lub trzepotania przedsionków dowolnego stopnia była istotnie mniejsza w grupie leczonej akalabrutynibem niż w grupie ibrutynibu (9,4% vs 16,0%; $p = 0,02$). Wśród innych wybranych drugorzędowych punktów końcowych zakażenia $\geq$ stopnia 3 (30,8% vs 30,0%) oraz transformacje Richtera (3,8% vs 4,9%) występowały z podobną częstością w obu grupach. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 14,7% pacjentów otrzymujących akalabrutynib i u 21,3% pacjentów leczonych ibrutynibem [52].

Kolejnym inhibitorem BTK, który uzyskał rejestrację EMA, jest zanubrutynib. W badaniu klinicznym III fazy SEQUOIA, w pierwszej linii leczenia u chorych bez del17p, stosowano zanubrutynib (grupa A) lub schemat BR (grupa B). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 61,2 miesiąca, mediana PFS była istotnie dłuższa w grupie otrzymującej zanubrutynib (nieosiągnięta vs 44,1 mies.).

Migotanie przedsionków obserwowano u 7,1% chorych (wszystkie stopnie), a neutropenię stopnia 3. lub wyższego u 12,5% chorych. Skuteczność leku była podobna u chorych ze zmutowanym i niezmutowanym stanem mutacji IGVH [42]. W badaniu III fazy ALPINE porównano bezpośrednio dwa inhibitory BTK — ibrutynib i zanubrutynib — w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną PBL. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,6 miesiąca stwierdzono, że zanubrutynib był skuteczniejszy niż ibrutynib pod względem PFS. Po 24 miesiącach odsetek PFS wynosił 78,4% w grupie zanubrutynibu i 65,9% w grupie ibrutynibu. Co istotne, także wśród pacjentów z del17p i/lub mutacją *TP53* zanubrutynib wykazywał większą skuteczność niż ibrutynib w odniesieniu do PFS. Profil bezpieczeństwa zanubrutynibu również okazał się korzystniejszy — rzadziej występowały zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a także zdarzenia sercowe, w tym te prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu [62].

Analiza obejmująca medianę okresu obserwacji wynoszącą 42,5 miesiąca potwierdziła, że zanubrutynib jest skuteczniejszy niż ibrutynib, przy korzystniejszym ogólnym profilu bezpieczeństwa [63].

Mimo że w żadnej z grup leczenia nie osiągnięto OS, odnotowano mniej zgonów w grupie otrzymującej zanubrutynib niż w grupie ibrutynibu ($HR = 0,77$). Przy medianie

czasu ekspozycji wynoszącej odpowiednio 41,2 i 37,8 miesiąca w ramionach zanubrutynibu i ibrutynibu, powikłania sercowe były rzadsze w przypadku zanubrutynibu (25,9% vs 35,5%), mimo podobnego odsetka nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania migotania lub trzepotania przedsionków była mniejsza w grupie zanubrutynibu (7,1%) niż w grupie ibrutynibu (17,0%). Ponadto, nie zgłoszono żadnych zgonów sercowych w grupie zanubrutynibu, podczas gdy w grupie ibrutynibu odnotowano 6 takich przypadków [63].

W fazie zaawansowanych badań klinicznych znajdują się nowe inhibitory BTK, przede wszystkim pirtobrutynib i nemtabrutynib, które wiążą się z BTK w sposób odwracalny i niekowalencyjny. W badaniu klinicznym fazy I/II BRUIN wykazano, że wśród 317 pacjentów z PBL lub SLL, w tym 247 wcześniej leczonych inhibitorami BTK, ogólny odsetek odpowiedzi na pirtobrutynib wyniósł 73,3%, a po uwzględnieniu odpowiedzi częściowej z limfocytozą wynik ten wzrósł do 82,2%. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 19,6 miesiąca. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (71,0%), krwawienia (42,6%) oraz neutropenia (32,5%). Warto zaznaczyć, że pirtobrutynib rzadziej niż inne inhibitory BTK powodował zdarzenia takie jak nadciśnienie (14,2%), migotanie przedsionków (3,8%) czy ciężkie krwawienia (2,2%). Zaledwie 2,8% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych [64].

W 2023 roku pirtobrutynib został zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako lek przeznaczony do leczenia pacjentów z PBL lub SLL, którzy wcześniej byli leczeni inhibitorami kowalencyjnymi BTK i otrzymali co najmniej dwie linie terapii, w tym inhibitor BTK i inhibitor BCL2, co stanowi istotny krok w rozwoju terapii w tej grupie chorych [59]. Innym odwracalnym inhibitorem BTK jest nemtabrutynib, który nie został jeszcze zarejestrowany przez FDA ani przez EMA. W badaniu klinicznym fazy I/II BELLWAVE-001 nemtabrutynib wykazał obiecującą aktywność przeciwnowotworową i akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie nowotworami z komórek B [65]. W tym badaniu 56% pacjentów z PBL/SLL uzyskało odpowiedź na leczenie, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 24 miesiące. Obecnie prowadzone są dalsze badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zarówno pirtobrutynibu, jak i nemtabrutynibu u pacjentów z PBL/SLL, którzy nie byli wcześniej leczeni. W randomizowanym badaniu III fazy nemtabrutynib jest porównywany z ibrutynibem lub akalabrutynibem u chorych dotychczas nieleczonych [66].

Antagoniści BCL2

Wenetoklaks jest doustnym, selektywnym inhibitorem BCL2 — jedynym lekiem z tej grupy zarejestrowanym w leczeniu chorych na PBL. Aktualne wskazania, zgodnie z rejestracją, obejmują leczenie pierwszej linii w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz leczenie opornej lub nawrotowej

PBL w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii pozwala uzyskać odpowiedź 79% chorych z nawrotem PBL [67]. Całkowitą remisję obserwowano u 20% chorych, a u 5% — bardzo głębokie odpowiedzi z niewykrywalną MRD. W monoterapii wenetoklaks stosuje się w sposób ciągły, natomiast w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi i inhibitorami BTK terapia prowadzona jest przez określony czas.

Według rekomendacji ESMO z 2024 roku jest to dopuszczalna opcja terapeutyczna u wcześniej nieleczonych chorych z mutacją *TP53* [8]. Schemat wenetoklaks z rytuksymabem (VenR) został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego III fazy MURANO, w którym wenetoklaks był podawany łącznie z rytuksymabem (6 dawek) przez 2 lata, a jego 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 [33]. Mediany czasu do progresji i następnego leczenia wynosiły odpowiednio 53,6 oraz 57,8 miesiąca w grupie chorych otrzymujących wenetoklaks z rytuksymabem oraz 17 i 23,9 miesiąca w grupie lezonej BR (tab. 4) [33]. Niewykrywalną MRD stwierdzono u 63,8% pacjentów leczonych VenR.

Aktualizacja wyników badania MURANO po 5 latach obserwacji wykazała utrzymywanie się korzyści w odniesieniu do PFS (57,3% vs 4,6%) i OS (85,3% vs 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 negatywną MRD po zakończeniu leczenia VenR [34]. W końcowej, długoterminowej analizie badania MURANO po 7 latach obserwacji potwierdzono korzyści w zakresie PFS i OS po zastosowaniu VenR w porównaniu z BR [68]. Ponadto wykazano, że ponowne leczenie VenR jest realną opcją dla pacjentów poddanych wcześniej leczeniu według tego schematu.

We wcześniejszych badaniach wykazano skuteczność monoterapii wenetoklaksem u chorych na PBL z *del17p*. U wszystkich pacjentów odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 77%, a szacowany PFS po 24 miesiącach — 54%. W przypadku 16 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali inhibitory kinazy Brutona, odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 63% (10 z 16 pacjentów), a szacunkowy odsetek PFS po 24 miesiącach — 50% [19]. Skuteczność wenetoklaksu oceniano również u chorych z progresją PBL, którzy otrzymywali ibrutynib jako ostatnią linię terapii. U 59 z 91 (65%) pacjentów obserwowano odpowiedź na leczenie wenetoklaksem [67].

Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (12 cykli) stosowano w badaniu CLL14 w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chorobami współistniejącymi. W grupie kontrolnej stosowano obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem (6 cykli). Po 24 miesiącach od randomizacji odsetek PFS był istotnie wyższy u chorych leczonych według schematu z wenetoklaksem w porównaniu z chlorambucylem

(88,2% vs 64,1%) (tab. 4). Korzyść w odniesieniu do PFS obserwowano również u chorych z *del17p* i brakiem mutacji genów dla IGTVH [20, 69].

W badaniu CLL13 oceniano nowe schematy leczenia skojarzonego z wenetoklaksem, niezawierające chemioterapii i ograniczone w czasie, u chorych kwalifikujących się do intensywnej terapii [49]. Skuteczność i bezpieczeństwo trzech schematów — wenetoklaks + rytuksymab, wenetoklaks + obinutuzumab oraz wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib — porównano ze schematami FCR/BR. Wyniki badania wykazały większy odsetek chorych z niewykrywalną MRD oraz dłuższy PFS u chorych leczonych schematami wenetoklaks + obinutuzumab i wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib w porównaniu z immunochemioterapią [48]. Toksyczność immunochemioterapii była większa w odniesieniu do powikłań infekcyjnych i wtórnych nowotworów.

W dwóch badaniach klinicznych w pierwszej linii leczenia chorych na PBL stosowano połączenie wenetoklaksu z ibrutynibem. W badaniu II fazy CAPTIVATE w grupie chorych kwalifikujących się do intensywnego leczenia pacjentów podzielono na dwie kohorty. W obu przez pierwsze 3 cykle stosowano ibrutynib w monoterapii, następnie przez 12 cykli — leczenie skojarzone ibrutynib + wenetoklaks. W kohorcie pierwszej (FD, *fixed duration*) leczenie zakończono po 15 cyklach. W kohorcie drugiej dalsze leczenie uzależniono od oceny MRD po 15 cyklach (kohorta MRD). Chorych z niewykrywalną MRD poddano randomizacji do grup: ibrutynib vs placebo, a chorych z obecnością MRD — do leczenia wenetoklaksem i ibrutynibem lub samym ibrutynibem. W kohorcie FD odsetek CR po zakończeniu leczenia wynosił 56%, a odsetki PFS i OS po zakończeniu terapii odpowiednio: 95% i 98%. Odsetki niemierzalnej choroby resztkowej (uMRD) po 27,9 miesiąca obserwacji wynosiły 77% we krwi obwodowej i 60% w szpiku [70]. Leczenie ograniczone w czasie pozwoliło uzyskać głęboką i trwałą odpowiedź także u chorych wysokiego ryzyka genetycznego [70].

W badaniu klinicznym III fazy GLOW uczestniczyli chory w wieku powyżej 65 lat lub poniżej 65 lat z ≥ 6 punktami w skali CIRS i/lub klirensiem kreatyniny < 70 ml/min. Stosowano ibrutynib + wenetoklaks (3 cykle ibrutynibu, następnie 12 cykli terapii skojarzonej) lub chlorambucyl + obinutuzumab (6 cykli). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 27,7 miesiąca PFS był istotnie dłuższy u chorych leczonych 1brVen. Odsetek chorych z niewykrywalną MRD od 3. do 12. miesiąca po zakończeniu leczenia wynosił 84,5% w porównaniu z 29,3%. Najczęstszym działaniem niepożądanym w obu ramionach była neutropenia — 34,9% i 49,5% [48].

Wenetoklaks jest również badany w skojarzeniu z inhibitorami BTK drugiej generacji — akalabrutynibem i zanubrutynibem [71, 72]. W badaniu III fazy u wcześniej nieleczonych chorych akalabrutynib w połączeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (lub bez niego) istotnie wydłużał czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu z chemoimmunoterapią FCR lub BR [71].

Tabela 5. Ocena ryzyka lizy guza i profilaktyka przed rozpoczęciem leczenia (źródło [75])

Ocena ryzyka lizy guza		
Małe ryzyko	Średnie ryzyko	Duże ryzyko*
Powiększone węzły chłonne < 5 cm i liczba limfocytów krwi obwodowej < 25 g/l	Powiększone węzły chłonne ≥ 5 cm i < 10 cm lub liczba limfocytów krwi obwodowej ≥ 25 g/l	Powiększone węzły chłonne ≥ 10 cm (w ocenie radiologicznej) lub liczba limfocytów krwi obwodowej ≥ 25 g/l i powiększone węzły chłonne ≥ 5 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 rozważyć dożylnie w czasie hospitalizacji	Allopurinol 300–600 mg doustnie od 72 h przed rozpoczęciem leczenia Nawodnienie 2–3 l doustnie od 24 h przed rozpoczęciem leczenia oraz dożylnie w czasie hospitalizacji Rasbirykaza 0,05–0,2 mg/kg m.c. (zależnie od lokalnych procedur, bezwzględnie u chorych ze stężeniem kwasu moczowego > 8,0 mg/dl)

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

Tabela 6. Biochemiczne wykładniki zespołu lizy guza (by dokonać rozpoznania, muszą być spełnione ≥ 2 kryteria)

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%

W grudniu 2024 roku, podczas konferencji ASH, przedstawiono etapowe wyniki badania AMPLIFY — pierwszego badania fazy III z zastosowaniem terapii określonej w czasie z inhibitorem BTK drugiej generacji i wenetoklaksem (z lub bez przeciwciała anti-CD20) w pierwszej linii leczenia PBL. Wyniki te opublikowano w 2025 roku [71, 73]. W grupie 867 chorych porównano dwa schematy ograniczone w czasie: dwulekowy (wenetoklaks + akalabrutynib) oraz trzylekowy (wenetoklaks + akalabrutynib + obinutuzumab) z immunochemioterapią FCR/BR. Etapowa analiza badania AMPLIFY (mediana obserwacji: 40,8 miesiąca) u pacjentów *fit* wykazała istotnie dłuższy PFS u chorych leczonych AV i AVO w porównaniu z FCR/BR, także w podgrupie z niekorzystnym profilem IGVH. Częstość kardiologicznych działań niepożądanych była niska w obu schematach AV i AVO, natomiast częstość zakażeń była większa w grupie otrzymującej schemat trzylekowy.

Wstępne dane wykazują obiecującą skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego zanubrutynibem i wenetoklaksem u wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL/SLL wysokiego ryzyka z *del*(17p) i/lub mutacją *TP53* [72]. U 65 pacjentów, u których oceniano odpowiedź, ORR wyniósł 100%, a odsetek CR + CRi — 45%. Niewykrywalną MRD we krwi osiągnięto u 48% pacjentów. Mediana PFS nie została osiągnięta, a 36-miesięczny szacowany odsetek PFS wyniósł 92%.

W randomizowanym badaniu III fazy FLAIR w grupie dotychczas nieleczonych 523 chorych na PBL porównano leczenie ograniczone w czasie (wenetoklaks + ibrutynib), prowadzone zależnie od odpowiedzi MRD, z immunoche-

mioteraapią FCR. Po 3 latach obserwacji odsetek PFS był istotnie większy w grupie leczonej IbrVen (97,2% vs 76,8%) [74]. Schematy zależne od MRD nie są obecnie zarejestrowane w leczeniu chorych na PBL.

Najczęstsze działania niepożądane wenetoklaksu to neutropenia, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość oraz zmęczenie. Poważne powikłania mogą obejmować zapalenie płuc, gorączkę neutropeniczną, niedokrwistość hemolityczną i zaburzenia metaboliczne związane z zespołem lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). U wszystkich chorych należy ocenić ryzyko TLS, zastosować odpowiednią profilaktykę i postępowanie w razie wystąpienia objawów laboratoryjnych lub klinicznych TLS (tab. 5, 6) [74].

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

CHEMIOTERAPIA I IMMUNOCHEMIOTERAPIA

Chlorambucyl

Chlorambucyl, lek najdłużej stosowany w terapii chorych na PBL, pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów u 30–70% pacjentów. Stosuje się go w różnych schematach (tab. 3) [43]. Obecnie lek ten, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, stosowany jest rzadko — jedynie u chorych, u których podeszły wiek i/lub choroby współistniejące nie pozwalają na zastosowanie innej terapii.

Fludarabina

Fludarabina należy do analogów puryn, cytostatyków o największej aktywności terapeutycznej w PBL. Obciążona jest licznymi działaniami niepożądanymi, do których należą: przedłużone cytopenie, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zwiększona zapadalność na infekcje — cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), wirus ospy wietrznej/

/półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*)] oraz zwiększone ryzyko wtórnych nowotworów, w tym ostrej białaczki szpikowej i nowotworów mielodysplastycznych [49]. Immunochemioterapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) stanowiła do niedawna standard leczenia pierwszej linii młodszych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących, delecji 17p/mutacji *TP53*, ze zmutowanym statusem genów IGVH. Obecnie immunochemioterapia FCR nie jest leczeniem z wyboru pierwszej linii z uwagi na wyniki badania CLL13, które wykazały, że w grupie chorych bez chorób współistniejących leczenie wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem ± ibrutynib cechuje się większą skutecznością i mniejszą toksycznością w porównaniu z immunochemioterapią FCR [49].

Bendamustyna

Bendamustyna jest lekiem cytostatycznym, łączącym właściwości związków alkilujących i analogów puryn. W leczeniu nowotworów B-komórkowych najczęściej stosuje się ją w terapii skojarzonej z rytuksymabem (schemat BR). Do najważniejszych działań niepożądanych bendamustyny należą mielosupresja, zakażenia, nudności, wymioty oraz zmiany skórne. Toksyczność hematologiczna bendamustyny jest większa niż w przypadku chlorambucylu, ale mniejsza niż w przypadku analogów puryn. Bendamustyna, w przeciwieństwie do fludarabiny, może być podawana w pełnej dawce u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Modyfikację dawki zaleca się dopiero w przypadku ciężkiej niewydolności (ClCr < 10 ml/min). Obecnie schemat BR w leczeniu chorych na PBL (w pierwszej lub kolejnych liniach) znajduje zastosowanie jedynie w sytuacji przeciwwskazań do terapii celowanych lub braku możliwości ich zastosowania.

Immunoterapia komórkowa

Przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest obecnie stosowane znacznie rzadziej w erze terapii celowanych. Nadal jednak pozostaje jedyną metodą, która może doprowadzić do wyleczenia PBL. Ze względu na poważne powikłania związane z tą procedurą, zaleca się jej stosowanie wyłącznie u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do zmiany roli allo-HSCT w leczeniu chorych na PBL. Obecnie wskazaniem do tej procedury jest choroba wysokiego ryzyka oraz niepowodzenie terapii z użyciem co najmniej jednego inhibitora szlaku przekazywania BCR lub antagonisty BCL2 [76, 77].

Decyzję o przeszczepieniu należy podejmować indywidualnie, a pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka po niepowodzeniu leczenia nowoczesnymi inhibitorami BCR i BCL2 powinni być dokładnie oceniani pod kątem innych opcji terapeutycznych, ryzyka RT, powikłań oraz potencjalnego niepowodzenia przeszczepienia. W badaniu II fazy przeprowadzonym przez grupę niemiecką

4-letnie przeżycie chorych wynosiło 65%, bez istotnych różnic między pacjentami z niekorzystnym rokowaniem cytogenetycznym a chorymi opornymi na wcześniejsze leczenie [78]. 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, odnotowała 3-letnie przeżycie u 59% chorych [79]. Odległe analizy EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) wykazały, że po 10 latach od allo-HSCT przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), OS i śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) wynosiły odpowiednio 28%, 35% i 40% [80].

Terapia CAR-T

Niezwykle dynamicznie rozwijającą się technologią terapii komórkowych jest leczenie z wykorzystaniem limfocytów T z ekspresją chimerycznych receptorów antygenowych (CAR-T, *chimeric antigen receptor-T cells*). Liczne konstrukty CAR-T są obecnie oceniane w badaniach klinicznych na różnych etapach zaawansowania, a uzyskiwane wyniki dotyczące skuteczności terapii są obiecujące. Terapia CAR-T stwarza możliwość osiągnięcia długotrwałej remisji — bez konieczności ciągłego leczenia farmakologicznego. W jednym z badań z długoterminową obserwacją mediana PFS wynosiła 40,2 miesiąca u pacjentów, u których uzyskano CR; mediana OS nie została osiągnięta [81].

Poprawę wyników terapii CAR-T u chorych na PBL obserwowano przy leczeniu skojarzonym z ibrutynibem. W marcu 2024 roku FDA zatwierdziła terapię CAR-T z zastosowaniem lizokabtagenu maraleucelu (lizo-cel) — do leczenia pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL/SLL, którzy wcześniej otrzymali inhibitor BTK oraz antagonistę BCL2. Rejestracja oparta była na wynikach badania TRANSCEND CLL 004, które wykazało obiecujące odpowiedzi terapeutyczne: odsetek odpowiedzi ogólnej wyniósł 47% — w tym CR/CRi — 18%, PR — 29%, SD — 39%, a PD — 7%. Dodatkowo, odsetek pacjentów z uMRD we krwi wyniósł 64%, a w szpiku kostnym — 59% [82].

U pacjentów leczonych lizo-cel zespół uwalniania cytokin stopnia 3. wystąpił u 9% spośród 117 chorych — bez zdarzeń stopnia 4. lub 5. — a zdarzenia neurologiczne stopnia 3. — u 18% chorych oraz jedno zdarzenie stopnia 4. (również bez zdarzeń stopnia 5.). Spośród 51 zgonów objętych badaniem, 43 wystąpiły po podaniu lizo-cel, z czego jedynie pięć było związanych z działaniami niepożądanymi — występującymi w ciągu 90 dni od wlewu. Jeden zgon był bezpośrednio związany z leczeniem lizo-cel — zespół aktywacji makrofagów (limfohistiocytoza hemofagocytarna).

Nowe leki w badaniach przedklinicznych i klinicznych

W badaniach klinicznych i przedklinicznych oceniane są nowe inhibitory BCL2 (sonrotoklaks, lisaftoklaks),

przeciwciała bispecyficzne, degradatory BTK (*BTK degraders*), antagoniści MDM2 (RG7112, RG7388), inhibitory selektywnej eksportyny 1 (XPO1, *exportin-1*) oraz inhibitory ATR. Szczególnie wiele badań klinicznych dotyczy strategii leczenia cząsteczkami zwanymi PROTAC (*proteolysis-targeting chimera*) lub degradatorami, które działają poprzez kierowanie BTK na drogę degradacji proteolitycznej za pośrednictwem systemu ubikwityny, zamiast jej blokowania. Mechanizm ten może zapewniać silniejszy i długotrwały efekt terapeutyczny w leczeniu nowotworów z komórek B, takich jak przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) czy chłoniak z małych limfocytów (SLL). Dzięki unikalnemu mechanizmowi działania degradatory BTK mogą przełamywać oporność na inhibitory BTK zarówno kowalencyjne, jak i niekowalencyjne. Wstępne wyniki są bardzo obiecujące i sugerują, że degradatory BTK mogą stać się przełomową opcją terapeutyczną w leczeniu PBL/SLL [87].

Leczenie pierwszej linii

Obecnie dostępne w Polsce opcje leczenia chorych na PBL w pierwszej linii obejmują trzy strategie:

- terapie celowane stosowane w sposób ciągły: ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib;
- schematy skojarzone bez chemioterapii, leczenie ograniczone w czasie: wenetoklaks z obinutuzumabem i ibrutynib z wenetoklaksem;
- ograniczona w czasie immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20.

Czynniki wpływające na wybór leczenia pierwszej linii

Podstawowym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę przy wyborze rodzaju leczenia pierwszej linii, są niekorzystne rokowniczo zaburzenia genetyczne: del17p lub/i mutacja *TP53* oraz stan mutacji genów *IGVH*. Należy ponadto uwzględnić choroby współistniejące, wiek, stan wydolności fizycznej [wg skal ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), Karnofsky'ego] oraz podatność na zakażenia.

Do oceny chorób współistniejących najczęściej wykorzystuje się skalę CIRS. 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 [84, 85]. Znaczenie tej skali jest jednak mniejsze w wyborze terapii celowanej niż immunochemioterapii, dla której została ona zwalidowana. 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. Przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii należy wykonać badania w kierunku del17p, mutacji *TP53* i stanu mutacji genów dla *IGVH* (jeśli nie było wykonane wcześniej). Przy wyborze między leczeniem

ograniczonym w czasie (wenetoklaks z obinutuzumabem, ibrutynib z wenetoklaksem) a stosowanymi w sposób ciągły inhibitorami BTK należy uwzględnić czynniki, takie jak: profil toksyczności (funkcja nerek i ryzyko TLS vs choroby układu sercowo-naczyniowego, w szczególności migotanie przedsionków i ryzyko jego wystąpienia oraz ryzyko krwawienia), droga podawania [dożylna (*i.v.*, *intravenous*) + + doustna (*p.o.*, *per os*) vs wyłącznie doustna], oraz względy logistyczne, szczególnie częstość wizyt kontrolnych (5-tyg. okres zwiększania dawki wenetoklaksu), a także preferencje pacjenta [8].

Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* oraz ze zmutowanym stanem *IGVH*

W leczeniu tej grupy chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie bez immunochemioterapii ograniczone w czasie, czyli wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynib z wenetoklaksem. Alternatywą może być akalabrutynib, zanubrutynib lub ibrutynib [8, 86, 87].

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

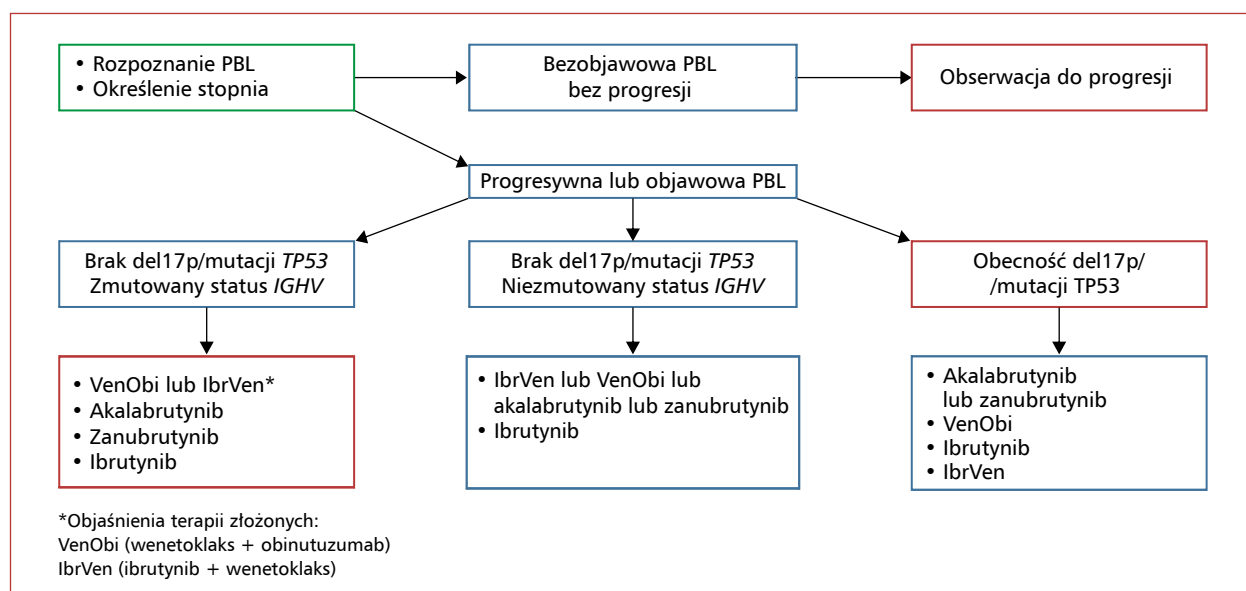
Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* z niezmutowanym statusem genów *IGVH*

W leczeniu chorych z tej grupy można zastosować inhibitory BTK (akalabrutynib, zanubrutynib, ibrutynib) lub schematy ograniczone w czasie (ibrutynib z wenetoklaksem albo wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem), przy czym brak jest obecnie przekonujących dowodów na przewagę skuteczności konkretnego schematu ograniczonego w czasie w tej grupie chorych. Należy również uwzględnić, że z jednej strony leczenie ciągłe pozwala na uzyskanie dłuższego PFS w porównaniu z terapią ograniczoną w czasie, z drugiej zaś, że czas do następnego leczenia po schematach ograniczonych w czasie wynosi około 6–7 lat [87].

Chorzy z delecją 17p/mutacją *TP53*

Za najskuteczniejszą spośród dostępnych metod terapii u tych chorych uznaje się obecnie leczenie ciągłe inhibitorami BTK. Z tego względu rekomendowanymi schematami leczenia pierwszej linii są inhibitory BTK; alternatywnie można zastosować schematy ograniczone w czasie: ibrutynib z wenetoklaksem lub wenetoklaks z obinutuzumabem [8, 86, 87]. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii pierwszej linii przedstawiono na rycinie 2.

Należy podkreślić, że wybór rodzaju terapii pierwszej linii (z wyjątkiem chorych z del17p i/lub mutacją *TP53*) coraz częściej jest uzależniany w praktyce klinicznej od preferencji chorego i powinien zostać z nim szczegółowo



Rycina 2. Leczenie pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL)

omówiony. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy istnieje duże ryzyko nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych podczas długotrwałego leczenia inhibitorami BTK.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi międzynarodowymi (ESMO, NCCN, wytyczne niemieckie, wytyczne francuskie), u wszystkich chorych na PBL, niezależnie od genetycznych czynników rokowniczych, terapią preferowaną w pierwszej linii jest leczenie bez chemioterapii [86–89]. Leczenie to jest obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.79.

Leczenie nawrotowej/opornej PBL

Wskazania do zastosowania drugiej i kolejnych linii leczenia są takie same jak w przypadku leczenia pierwszej linii. Podobnie jak przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia pierwszej linii, także u chorych z nawrotem, niekorzystne rokowniczo cechy biologiczne (aktywność LDH, stężenie β_2 -mikroglobuliny, aberracje chromosomowe, niezmutowany status genów IGHV, mutacja TP53) nie stanowią same w sobie wskazania do wdrożenia leczenia, jeśli chory nie spełnia wcześniej wymienionych kryteriów świadczących o progresji PBL. W przypadku zakończenia terapii inhibitorem BTK (np. z powodu działań niepożądanych) nie ma konieczności natychmiastowego rozpoczęcia kolejnego leczenia, zwłaszcza jeśli białaczka pozostaje w remisji. Odwrotnie — w sytuacji szybkiej progresji choroby podczas stosowania terapii celowanej zaleca się możliwie szybkie wdrożenie innego rodzaju leczenia. Decyzja terapeutyczna w przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia zależy od czasu trwania remisji, rodzaju i tolerancji wcześniejszej terapii, obecności del17p i/lub mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych

optymalną metodą leczenia chorych na nawrotową lub oporną PBL są nowe terapie celowane — inhibitory BCR oraz BCL2 [8, 86].

Zgodnie z aktualną dostępnością leków w Polsce, u chorych opornych/nawrotowych powinno się zastosować jedną z trzech opcji leczenia:

- 1) wenetoklaks + rytuksymab (24 cykle),
- 2) inhibitory BTK (jako leczenie ciągłe),
- 3) wenetoklaks w monoterapii (jako leczenie ciągłe).

W przypadku nawrotu wymagającego terapii po leczeniu pierwszego rzutu według schematu wenetoklaks + obinutuzumab można rozważyć ponowne leczenie wenetoklaks + rytuksymab w przypadkach remisji utrzymujących się dłużej niż 3 lata lub zmienić terapię na leczenie inhibitorem BTK. Jeśli czas do objawowego nawrotu był krótszy i brak jest przeciwwskazań do terapii inhibitorami BTK, preferowany będzie inhibitor BTK. W przypadku wyboru kolejnej terapii po inhibitorem BTK można rozważyć zastosowanie innego inhibitora BTK, szczególnie w przypadku nietolerancji, należy jednak uwzględnić, że skuteczność kolejnego inhibitora BTK u chorych, u których wystąpiła oporność na poprzednio stosowany inhibitor BTK, jest mniejsza niż u chorych wcześniej nieleczonych tymi lekami. Inną opcją będzie terapia według schematu wenetoklaks + rytuksymab. Brakuje jednak porównań *head-to-head* wskazujących na wybór optymalnej terapii w przypadku oporności na inhibitor BTK — zamiana na schemat wenetoklaks + rytuksymab w porównaniu ze zmianą na inny inhibitor BTK. Obecnie prowadzone są badania dotyczące stosowania nowych inhibitorów BTK w tej grupie chorych.

Istotną przesłanką przy wyborze strategii leczenia drugiej i kolejnych linii, podobnie jak w przypadku leczenia pierwszej linii, są choroby współistniejące u chorego oraz profil bezpieczeństwa leków. U chorych z istotnymi

zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak niewydolność serca, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca lub konieczność stosowania podwójnego leczenia antyagregacyjnego, preferowaną opcją pierwszego wyboru powinien być inhibitor BCL2. Z kolei u chorych, którzy wykazywali skłonność do neutropenii podczas poprzednich linii leczenia, bezpieczniejsze niż wenetoklaks będą inhibitory BTK.

Znacznie rzadziej stosowaną alternatywą jest terapia idelalizybem w połączeniu z rytuksymabem (leczenie ciągłe) lub ponowne zastosowanie immunochemioterapii u chorych bez del17p i/lub mutacji *TP53*, ze zmutowanym statusem genów *IGVH* oraz w sytuacji, gdy inne opcje leczenia są niedostępne.

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

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

W Polsce nowe terapie celowane są dostępne w ramach programu lekowego B.79. W przypadkach wcześniejszego stosowania inhibitorów BCR i antagonistów BCL2, zwłaszcza w sytuacji oporności na obie grupy tych leków, wybór dalszej terapii może stanowić istotny problem kliniczny. Pacjent z podwójnie oporną PBL (*double refractory CLL*) powinien spełniać wszystkie poniższe kryteria: (1) przebyte leczenie zarówno terapią opartą na BTKi, jak i wenetoklaksie w dowolnej linii terapii; (2) progresja w trakcie stosowania BTKi; (3) progresja podczas stosowania wenetoklaksu, lub w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia wenetoklaksu lub oporność na

ponowne leczenie schematem opartym na wenetoklaksie. Pacjenci „podwójnie oporni” stanowią zatem podgrupę pacjentów „podwójnie ekspozowanych” (*double exposed*) z niekorzystnym rokowaniem [90]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie w miarę możliwości należy kwalifikować tych chorych do badań klinicznych z na przykład niekowalencyjnymi inhibitorami BTK, degradatorami BTK, CAR-T lub przeciwciałami bispecyficznymi. W warunkach polskich można np. wnioskować o pirtobrutynib w ramach RDTL. U chorych, którzy odpowiedzą na leczenie można rozważyć kwalifikację do allo-HSCT.

Wprowadzenie inhibitorów BCR i antagonistów BCL2 wpłynęło na zmianę wskazań do allo-HSCT, którą obecnie zaleca się w następujących sytuacjach klinicznych:

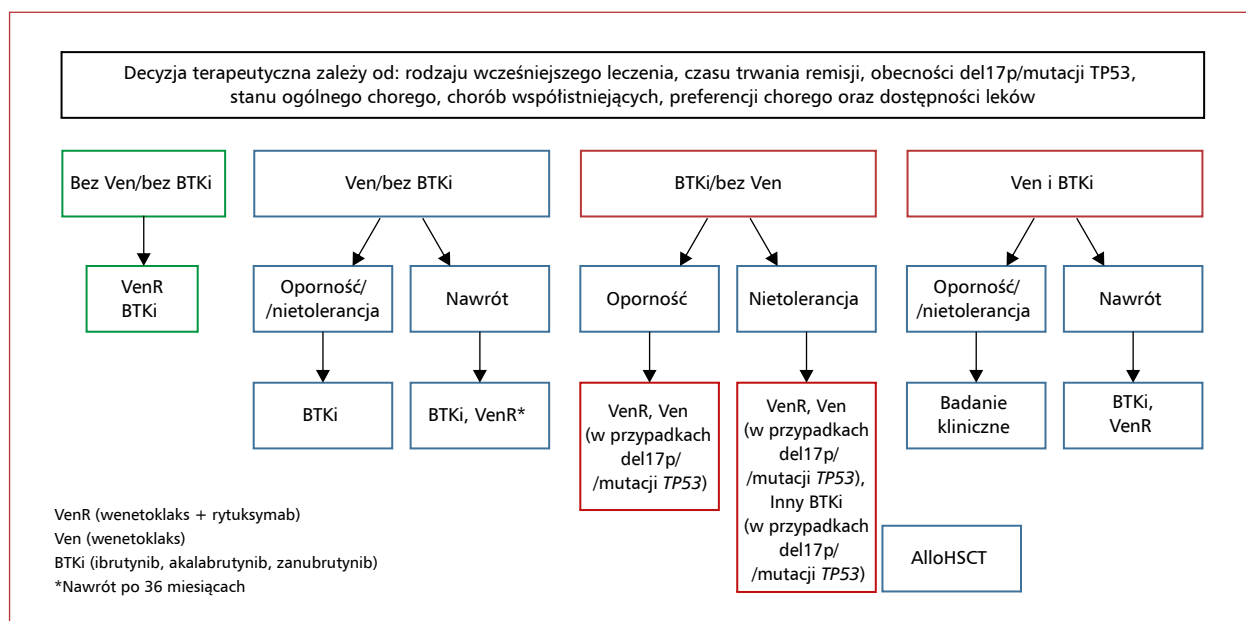
- oporności na nowe terapie celowane;
- transformacji Richtera klonalnie związanej z PBL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym [8].

Podsumowując, spośród dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu kolejnych linii należy rozważyć zastosowanie inhibitorów BTK lub antagonisty BCL2 (w połączeniu z rytuksymabem albo w monoterapii).

U wybranych chorych, szczególnie źle rokujących, z opornością na leczenie terapiami celowanymi należy rozważyć wykonanie allo-HSCT. Aktualne zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL przedstawiono na rycinie 3.

Transformacja Richtera

Transformacja Richtera należy do najpoważniejszych powikłań PBL. Definiuje się ją jako wystąpienie wtórnego agresywnego chłoniaka z limfocytów B u pacjenta



Rycina 3. Leczenie nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej (RR PBL, *relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia*) w zależności od wcześniejszej terapii; AlloHSCT (*allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

Tabela 7. Czynniki predykcyjne wystąpienia transformacji Richtera w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej

Czynniki zależne od pacjenta
Polimorfizm genu <i>CD38</i> Polimorfizm genu <i>LPR-4</i> Polimorfizm genu <i>BCL2</i> Wiek (kontrowersyjne)
Czynniki środowiskowe
Reaktywacja EBV (kontrowersyjne) Leczenie analogami puryn (kontrowersyjne)
Czynniki zależne od biologii białaczki
Kariotyp (brak del13q14) Niezmutowany stan genów IGVH Stereotypowe BCR Krótkie telomery Wysoka ekspresja <i>CD38</i>
Czynniki kliniczne
Limfadenopatia > 3 cm Stadium zaawansowania wg Rai III/IV

BCR (*B-cell receptor*) — receptor komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; IGVH (*immunoglobulin variable heavy chain*) — część zmienna łańcucha ciężkiego immunoglobulin

z rozpoznaną PBL [91]. Najczęstszym podtypem histologicznym obejmującym 80–95% wszystkich przypadków jest rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [92]. Drugą, znacznie rzadziej występującą postać, stanowi transformacja do klasycznego chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), nazywana często wariantem hodgkinowskim RT (HLvRT, *Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation*) [93]. Dotyczy on 5–15% wszystkich przypadków RT.

Wbrew powszechnemu przekonaniu RT nie jest powikłaniem ani bardzo rzadkim, ani późnym. Na podstawie wielu badań obserwacyjnych ustalono, że zespół ten występuje nawet u 5–15% chorych na PBL. Mediana czasu od rozpoznania PBL do wystąpienia RT wynosi 2–4 lata, przy czym w rzadkich przypadkach oba nowotwory są rozpoznawane równocześnie [92]. Należy podkreślić, że odsetek chorych z RT w danym ośrodku zależy istotnie od częstości wykonywania biopsji chirurgicznych węzłów chłonnych w przypadku gwałtownej progresji PBL [94]. Intensywniejszą strategię wykonywania biopsji należy rozważyć szczególnie u chorych obciążonych czynnikami ryzyka RT (tab. 7).

Patomechanizm RT nie został ostatecznie wyjaśniony, jednak dość dobrze scharakteryzowano jego podłoże molekularne [95–97]. W analizach molekularnych serii chorych z RT stwierdzono między innymi wysoką częstość defektów genów bezpośrednio lub pośrednio regulujących przebieg cyklu komórkowego, takich jak *TP53*, *NOTCH1* oraz *CDKN2A/B* [97]. Wyróżniono dwa typy transformacji charakteryzujące się odmiennym przebiegiem klinicznym. W pierwszym przypadku do RT dochodzi w wyniku ewolucji klonalnej PBL (tzw. RT „związana klonalnie z PBL”), natomiast u pozostałych chorych agresywny chłoniak pochodzi z innego klonu limfocytarnego (RT „niezwiązana klonalnie z PBL”). Transformacja Richtera związana klonalnie z PBL jest znacznie częstsza (80–90%) i cechuje się bardzo niekorzystnym

rokowaniem [96]. Natomiast RT niezależna klonalnie od PBL występuje rzadziej, ale jej rokowanie jest podobne jak w przypadku DLBCL oraz HL *de novo*. W jednej z analiz mediana czasu przeżycia chorych z RT związaną klonalnie z PBL wynosiła jedynie 14 miesięcy, w porównaniu z 62 miesiącami w grupie chorych z RT niezależną klonalnie [98].

Klinicznie RT charakteryzuje się 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, rzadziej — pojawieniem się zmian pozawęzłowych [92]. Do rozpoznania RT wymagana jest ocena histopatologiczna wycinka chirurgicznego węzła chłonnego lub zajętego narządu pozawęzłowego. Diagnostyka histopatologiczna ma kluczowe znaczenie w różnicowaniu RT ze stanami o podobnym obrazie klinicznym, takimi jak progresja PBL czy transformacja prolimfocytowa. Zaleca się pobranie węzła o największej średnicy lub powiększającego się najszybciej. Istotną pomocą w wyborze miejsca biopsji może być obrazowanie PET/CT; należy pobrać węzeł najbardziej aktywny metabolicznie [99]. Wyjątkowo, jeżeli biopsja chirurgiczna węzła nie jest możliwa, rozpoznanie może zostać ustalone przez doświadczonego diagnostę na podstawie badania cytologicznego z immunofenotypowaniem cytometrycznym komórek uzyskanych z biopsji zmiany. Po rozpoznaniu RT 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 RT od tych spowodowanych przez PBL.

Transformacja Richtera charakteryzuje się najczęściej agresywnym przebiegiem, opornością na leczenie oraz krótkim czasem przeżycia chorych [92]. W pierwszej linii leczenia u chorych z RT typu DLBCL stosuje się najczęściej schemat R-CHOP, choć skuteczność tego postępowania nie jest zadowalająca [98]. Alternatywną opcją jest schemat EPOCH-R (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab), jednak brakuje bezpośrednich dowodów wskazujących na jego większą skuteczność [100]. Zastosowanie silniejszych schematów chemioterapii pozwoliło na zwiększenie odsetka oraz głębokości odpowiedzi, jednak wiązało się z istotnie większą toksycznością i zasadniczo nie poprawiało rokowania. W badaniach II fazy intensywne schematy OFAR-1, OFAR-2 i R-hyper-CVAD (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) pozwalały na uzyskanie CR u 39–51% chorych, lecz mediana czasu przeżycia wynosiła jedynie 6–10 miesięcy [101]. Nowe terapie celowane, które spowodowały spektakularną poprawę rokowania w opornej/nawrotowej PBL, dotychczas nie wykazały zadowalającego odsetka trwałych odpowiedzi u chorych z RT. Nadal jednak prowadzone są badania kliniczne nad optymalnym zastosowaniem w tym wskazaniu monoterapii lub terapii skojarzonej z użyciem m.in. inhibitorów BTK, inhibitorów

Tabela 8. Wskaźnik rokowniczy transformacji Richtera (zaadaptowane z [98])

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 (mies.)
0–1	13
2	11
3	4
4–5	1

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

PI3K, inhibitora BCL2 (wenetoklaksu) oraz inhibitorów punktów kontrolnych PD-1/PD-L1 (*programmed death receptor 1/programmed death-ligand 1*) [102–104]. W badaniu klinicznym II fazy Davids i wsp. [105] zastosowali wenetoklaks w połączeniu z DA-EPOCH-R, uzyskując CR u 50% chorych przy medianie PFS i OS wynoszących odpowiednio 10,1 oraz 19,6 miesiąca. Trwają również wstępne próby wykorzystania immunoterapii CAR-T [106].

Ze względu na małą częstość występowania RT, uniemożliwiająca przeprowadzenie badań randomizowanych, dotychczas nie opracowano standardu jej leczenia. Ponadto z powodu często zaawansowanego wieku i złego stanu sprawności chorych w praktyce klinicznej konieczne jest zwykle redukcja intensywności chemioterapii. Obecnie u każdego chorego z nowym rozpoznaniem RT zaleca się przede wszystkim ustalenie związku klonalnego z PBL poprzez porównanie wzorca rearanżacji genów immunoglobulinowych komórek PBL oraz nacieku agresywnego chłoniaka. U chorych z RT niezwiązaną klonalnie z PBL (około 20% chorych) leczenie powinno być prowadzone zgodnie ze standardem terapii DLBCL *de novo*. W RT związanej klonalnie z PBL lub w przypadku braku możliwości oceny zależności klonalnej nie istnieje skuteczna metoda leczenia i preferowanym wyborem powinien być udział chorego w badaniu klinicznym. Jeżeli udział w badaniu klinicznym nie jest możliwy, należy zastosować immunochemioterapię z wykorzystaniem przeciwciała anty-CD20, przy czym racjonalnym wyborem nadal wydaje się 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 przy użyciu chemioterapii wysokodawkowanej z transplantacją komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [107]. Preferowaną metodą konsolidacji, szczególnie u młodszych chorych, jest allo-HSCT, jednak przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) również może poprawić rokowanie u części chorych [108]. Należy

jednak podkreślić, że ze względu na kontekst kliniczny allo-HSCT udaje się przeprowadzić jedynie u 10–15% chorych z rozpoznaniem RT [108].

Pacjentom z HLvRT najczęściej podaje się chemioterapię według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna). Uzyskiwane wyniki są lepsze niż w klonalnie zależnej postaci RT-DLBCL, ale gorsze niż w HL *de novo* [92, 93]. 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 zostało ustalone [109].

Leczenie postaci opornych i nawrotowych nie jest wystandardyzowane i opiera się głównie na chemioterapii skojarzonej stosowanej w chłoniakach agresywnych. Wyniki leczenia są najczęściej niezadowalające, dlatego w wyborze leczenia preferowaną opcją zawsze powinien być udział pacjenta w badaniu klinicznym. Rokowanie u chorych z RT jest niepomyślne. W większości opublikowanych raportów OS pacjentów z RT typu DLBCL zawierała się w przedziale od 6 do 18 miesięcy od transformacji [96, 107]. Chorzy, u których RT wystąpiła na podłożu nieleczzonej PBL, charakteryzują się dłuższym oczekiwanym czasem przeżycia niż pacjenci leczeni wcześniej chemioterapią z powodu PBL [108]. Większość raportów wskazuje, że rokowanie w HLvRT jest lepsze niż u pacjentów z klasyczną transformacją do DLBCL, chociaż dostępne dane na ten temat nie są jednoznaczne [92, 93]. W celu bardziej szczegółowej oceny rokowania RT opracowano prosty system prognostyczny oparty na podstawowych parametrach klinicznych i laboratoryjnych (tab. 8) [98].

Diagnostyka i leczenie powikłań autoimmunizacyjnych

Powikłania autoimmunizacyjne u chorych na PBL są następstwem zaburzeń w układzie odporności, prowadzących do wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko własnemu antygenom, najczęściej zlokalizowanym na komórkach krwi lub ich prekursorach. Zaburzenia te skutkują występowaniem cytopenii autoimmunologicznych, przede wszystkim niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (AIHA, *autoimmune haemolytic anemia*) oraz małopłytkowości autoimmunologicznej (IT, *immunological thrombocytopenia*). Współwystępowanie AIHA i IT określane jest mianem zespołu Evansa.

Niedokrwistość autoimmunohemolityczna stanowi najczęstszą cytopenię autoimmunologiczną obserwowaną u chorych na PBL. Jej częstość ocenia się na 5–10%. Główną przyczyną są autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG, wykrywane w bezpośrednim BTA, rzadziej zaś autoprzeciwciała typu zimnego [110, 111]. Dodatni wynik BTA stanowi najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju AIHA, choć nie przesądza o jej wystąpieniu. Z kolei wynik ujemny nie wyklucza jej rozwoju w przyszłości (wartość predykcyjna dodatnia wynosi ok. 30%, a ujemna ok. 90%) [112].

Cytopenie autoimmunologiczne mogą również pojawić się w trakcie leczenia cyto redukcyjnego [113]. Szczególnie zaobserwowano, że stosowanie analogów puryn w monoterapii może zwiększać ryzyko rozwoju AIHA [114–116]. Częstość występowania cytopenii autoimmunologicznych podczas terapii ibrutynibem lub wenetoklaksem — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem — jest niska i w większości opracowań nie przekracza 5% [34, 117–120].

Rozpoznanie AIHA opiera się na stwierdzeniu laboratoryjnych cech hemolizy, takich jak: podwyższone stężenie bilirubiny wolnej, zwiększona aktywność LDH, obniżone stężenie haptoglobiny oraz zwiększona liczba retikulocytów. Należy jednak pamiętać, że każdy z tych wskaźników ma ograniczoną swoistość i czułość. Liczba retikulocytów może pozostać prawidłowa w przypadku supresji układu czerwono krwinkowego w szpiku, wynikającej z progresji choroby. Z kolei podwyższona aktywność LDH jest objawem niespecyficznym i może wynikać również, między innymi, z progresji choroby podstawowej. Hiperbilirubinaemia pośrednia wymaga różnicowania z zespołem Gilberta — pomocne w tym zakresie jest badanie mutacji genu *UGT1A1*. Istotnym elementem diagnostycznym pozostaje dodatni wynik BTA, wykrywającego immunoglobuliny klasy IgG i/lub składową C3 dopełniacza, co stwierdza się u ponad 90% pacjentów [112].

Podstawą leczenia AIHA są glikokortykosteroidy — najczęściej prednizon lub prednizolon, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, w dawce 1 mg/kg m.c., zwiększanej do 1,5 mg/kg m.c. w przypadku braku odpowiedzi. Leczenie prednizolem pozostaje skuteczne u większości pacjentów; w takich przypadkach zaleca się utrzymanie dawki terapeutycznej przez 2–6 tygodni, a następnie stopniowe odstawianie leku w ciągu 3 miesięcy. W celu uzyskania szybszej odpowiedzi terapeutycznej można zastosować metyloprednizolon w jednorazowej dawce 1,0 g lub dożylną immunoglobulinę w dawce 0,4 g/kg m.c./dobę przez 4–5 dni.

Nie istnieje powszechnie przyjęty standard leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie prednizolem lub u których dochodzi do nawrotu hemolizy podczas próby jego odstawienia. W takich przypadkach proponuje się cztery cotygodniowe podania rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. (jeśli nie był stosowany w pierwszej linii), cyklosporynę w dawce 5–8 mg/kg m.c./dobę — do uzyskania stężenia surowiczego 100–150 ng/ml — lub mykofenolan mofetylu. Można również stosować doustnie cyklofosfamid lub azatioprynę [121–123].

Nieskuteczność farmakoterapii stanowi wskazanie do splenektomii. Dearden [121] zaproponowała algorytm postępowania u pacjentów nie odpowiadających na leczenie kortykosteroidami lub z nawrotem hemolizy przy próbie zmniejszenia dawki. W przypadku braku skuteczności po dwóch tygodniach stosowania prednizonu w dawce 1,5 mg/kg m.c. należy włączyć rytuksymab w dawce 375 mg/m² p.c., a po uzyskaniu odpowiedzi — leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu.

Brak skuteczności rytuksymabu uzasadnia rozważenie splenektomii. Nawrót hemolizy podczas redukcji dawki prednizonu można próbować opanować, dodając cyklosporynę w dawce 5–8 mg/kg m.c./dobę. Na odpowiedź terapeutyczną oczekuje się do 6 tygodni. Po jej uzyskaniu należy rozważyć leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu, ewentualnie ponowne podanie rytuksymabu, a w dalszej kolejności — splenektomię.

Leczenie podtrzymujące cyklosporyną lub mykofenolanem mofetylu zaleca się również po splenektomii [121]. Dawka cyklosporyny w ramach terapii podtrzymującej może zostać zmniejszona do 3 mg/kg m.c./dobę, tak aby stężenie surowicze nie przekraczało 100 µg/l. Zarówno cyklosporyna, jak i mykofenolan mofetylu mogą być stosowane przewlekłe. Należy jednak monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, w szczególności nefrotoksyczności i nadciśnienia tętniczego podczas terapii cyklosporyną.

Ze względu na ryzyko alloimmunizacji transfuzje koncentratu krwinek czerwonych należy stosować wyłącznie w przypadkach głębokiej niedokrwistości (stężenie Hb < 6 g/dl) i/lub niedokrwistości objawowej. W sytuacji gwałtownego rozwoju hemolizy zagrażającej życiu stosuje się dożylny bolus metyloprednizolonu; można również podać immunoglobuliny w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni lub 1 g/kg m.c. przez 2 dni.

Zespół autoimmunohemolityczny, nieodpowiadający lub niewystarczająco kontrolowany leczeniem immunosupresyjnym, stanowi wskazanie do terapii cyto redukcyjnej. Preferuje się schematy o zwiększonym potencjale immunosupresyjnym, opracowane dla innych chorób limfoproliferacyjnych. Najczęściej stosuje się schemat RCD (rytuksymab 375 mg/m² p.c. i.v. w 1. dniu, cyklofosfamid 750 mg/m² p.c. w 2. dniu, deksametazon 12 mg i.v. w 1. i 2. dniu, a następnie p.o. w dniach 3.–7.; cykle powtarzane co 3–4 tygodnie) lub R-CVP (cyklofosfamid 750 mg/m² p.c., winkrystyna 1,4 mg/m² p.c., maksymalnie 2 mg, rytuksymab 375 mg/m² p.c. w 1. dniu, prednizon 40 mg/m² p.c. w dniach 1.–5., co 21 dni) [124, 125]. Znaczną skuteczność wykazuje również skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem [126]. Korzystny wpływ na przebieg cytopenii autoimmunologicznych może mieć leczenie ibrutynibem lub idelalizybem [119, 127]. Pojedyncze doniesienia sugerują także, że podobne działanie może wykazywać wenetoklaks [120, 128, 129], choć opisano również przypadki indukcji AIHA u chorych na PBL leczonych wenetoklaksem [130, 131].

Immunotrombocytopenia występuje rzadziej niż AIHA, z częstością 1–5% [132–135]. Należy brać ją pod uwagę w każdym przypadku nagłego obniżenia liczby płytek krwi, niewyjaśnionego innymi przyczynami, zwłaszcza progresją choroby lub leczeniem. Na rozpoznanie immunotrombocytopenii wskazują szybkie (< 2 tygodnie) i znaczne (< 100 g/l lub spadek o co najmniej połowę wartości wyjściowej) zmniejszenie liczby płytek krwi, prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, brak splenomegalii oraz brak stosowania leczenia cytostatycznego w miesiącu

poprzedzającym wystąpienie objawów [133]. Ze względu na brak wystarczająco czułych testów wykrywających przeciwciała przeciwpłytkowe, w praktyce klinicznej rozpoznanie IT ma najczęściej charakter rozpoznania z wykluczenia.

Celem leczenia immunotrombocytopenii jest utrzymanie liczby płytek krwi powyżej progu bezpieczeństwa hemostatycznego, czyli powyżej 20–30 g/l. Zasady postępowania są podobne jak w AIHA oraz immunotrombocytopenii samoistnej. Podstawą leczenia pierwszej linii pozostaje kortykosteroidoterapia, obejmująca prednizon w dawce 1 mg/kg m.c., deksametazon w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni co 2–3 tygodnie lub jednorazowo metyloprednizolon w dawce 1 g. Nie ma jednoznacznych danych wskazujących na wyższość którejkolwiek z tych metod steroidoterapii.

W przypadku 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 schemat RCD [124, 136–138]. Inną opcją jest zastosowanie agonistów receptora trombopoetyny — eltrombopagu lub romiplostymu [139–141]. Niepowodzenie leczenia zachowawczego stanowi wskazanie do usunięcia śledziony.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA, *pure red cell aplasia*) oraz neutropenia autoimmunologiczna należą do najrzadszych powikłań autoimmunologicznych w przebiegu PBL. Występują u mniej niż 1% pacjentów i w praktyce klinicznej są najczęściej rozpoznawane z wykluczenia. Postawienie diagnozy wymaga wykonania trepanobiopsji szpiku: w przypadku PRCA obserwuje się zanik układu czerwonych krwinek przy zachowanej granulopoezie i trombopoezie, natomiast w neutropenii autoimmunologicznej nie stwierdza się prekursorów granulopoezy. W PRCA występuje stężenie Hb nieprzekraczające 11 g/dl, brak cech hemolizy, bezwzględna retikulocytopenia oraz prawidłowa liczba granulocytów i płytek krwi. Należy również wykluczyć tło wirusowe aplazji.

Rozpoznanie autoimmunologicznej granulocytopenii należy rozważyć w przypadku przedłużającej się neutropenii poniżej 0,5 g/l u chorego, który nie otrzymywał leczenia cytostatycznego w ciągu ostatnich 8 tygodni. Obecnie nie istnieją ogólnie przyjęte zasady postępowania w tych cytopeniach. W leczeniu PRCA, poza przetoczeniami koncentratów krwinek czerwonych, stosuje się prednizon, cyklosporynę, rytuksymab w monoterapii lub schemat RCD [124, 135–138, 142, 143]. Podstawą postępowania w neutropenii immunologicznej pozostają profilaktyka i leczenie infekcji.

Należy podkreślić, że wystąpienie izolowanej cytopenii autoimmunologicznej nie stanowi wskazania do leczenia cytostatycznego. Takie wskazanie istnieje w przypadku AIHA lub immunotrombocytopenii opornej na leczenie lub towarzyszącej progresji choroby podstawowej.

W przebiegu PBL mogą również występować zjawiska autoimmunologiczne obejmujące inne narządy, manifestujące się obecnością autoprzeciwciał, takich jak prze-

ciwciała przeciwjądrowe lub czynnik reumatoidalny, bądź współistnieniem chorób autoimmunologicznych [110]. Do niehematologicznych powikłań autoimmunologicznych PBL należą: pęcherzyca paranowotworowa, kłębuszkowe zapalenie nerek oraz nabyty obrzęk naczynioruchowy. Ze względu na rzadkość ich występowania nie ustalono dotychczas standardów postępowania.

Profilaktyka i leczenie zakażeń

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą zaliczaną do wtórnych niedoborów odporności. U 50% chorych (niezależnie od stopnia zaawansowania PBL) w obrazie klinicznym dominują nawracające zakażenia, często o ciężkim przebiegu, a u ponad 1/3 pacjentów przyczyną zgonu jest infekcja [144–147]. Zakażenia u osób z PBL wynikają nie tylko z zaburzeń odporności związanych z samą białaczką, lecz także z podeszłego wieku, obecności chorób współistniejących (np. cukrzycy, niewydolności krążenia) oraz — u pacjentów poddanych terapii — z immunosupresji wywołanej leczeniem przeciwnowotworowym. Istotnym czynnikiem ryzyka jest pogłębianie się w przebiegu choroby, nawet jeśli leczenie cytoredukcyjne doprowadziło do remisji hematologicznej.

Wśród czynników patogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój zakażeń u chorych na PBL dominują bakterie (67%), w mniejszym stopniu wirusy (25%), a najrzadziej grzyby (7%) [148–150]. Zaburzenia odporności w przebiegu PBL u części pacjentów zakażonych koronawirusem ze społu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) prowadzą do upośledzonej eliminacji wirusa z organizmu. Dodatkne wyniki testów reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz testów antygenowych mogą utrzymywać się przez ponad 8–12 tygodni, a nawroty zakażenia w krótkim czasie po uzyskaniu wyników ujemnych obserwuje się u wielu chorych na PBL [151–152, obserwacje własne].

Profilaktyka zakażeń

Zapobieganie zakażeniom i związanym z nimi powikłaniom jest istotnym elementem leczenia chorych na PBL. Profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* zaleca się u chorych otrzymujących schematy leczenia zawierające fludarabinę, bendamustynę lub idelalizyb. Kotrymoksazol najczęściej podaje się w dawce 960 mg co drugi dzień w trakcie terapii wymienionymi wyżej lekami oraz przez co najmniej 3–6 miesięcy po jej zakończeniu. Profilaktyka zakażenia *Pneumocystis jirovecii* nie jest wymagana podczas stosowania inhibitorów BTK i wenetoklaksu, jednak należy ją rozważyć indywidualnie, w zależności od wywiadu infekcyjnego pacjenta.

Profilaktyka zakażeń wirusowych *Herpes simplex* i *Herpes zoster* jest zalecana u chorych leczonych fludarabiną,

bendamustyną oraz przeciwciałami anty-CD20, szczególnie u osób z wywiadem nawracających zakażeń tymi wirusami oraz u chorych z niskim odsetkiem/liczbą ($< 0,2$ g/l) limfocytów T CD4+ [146]. Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych, takich jak acyklowir lub walacyklowir, powinno trwać od 2 do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii lub do momentu osiągnięcia liczby komórek T CD4+ powyżej 0,2 g/l — o ile możliwe jest wykonanie jej oznaczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-HBc i/lub dodatnim antygenem HBs w surowicy, należy wykonać test PCR w kierunku obecności HBV DNA (wirus zapalenia wątroby typu B, HBV, *hepatitis B virus*). Chorzy HBsAg-dodatni, z lub bez wykrywalnego HBV DNA, oraz HBsAg-ujemni/anty-HBc-dodatni, powinni — we współpracy z poradnią chorób zakaźnych — rozpocząć profilaktykę reaktywacji HBV z zastosowaniem entekawiru lub tenofowiru [153]. Badanie przesiewowe i profilaktykę reaktywacji zakażenia HBV zaleca się również u chorych leczonych inhibitorami BTK [153, 154].

Inhibitory BTK zwiększają ryzyko rozwoju inwazyjnej grzybicy (szczególnie aspergilozy) oraz pneumocystozy (*Pneumocystis jirovecii*), zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia (mediana: 3 miesiące) [155, 156]. Mimo tych danych nie zaleca się rutynowego stosowania leków przeciwgrzybiczych, natomiast należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów BTK z kortykosteroidami lub inną terapią immunosupresyjną.

Profilaktyczne i terapeutyczne stosowanie immunoglobulin

Profilaktyczne stosowanie immunoglobulin u chorych na PBL może zmniejszać częstość zakażeń bakteryjnych, jednak nie wpływa na częstość zakażeń wirusowych ani grzybiczych, ani na przeżywalność chorych [157, 158]. Nawracające lub ciężkie zakażenia — zwłaszcza wywołane przez bakterie otoczkowe — mimo profilaktycznego stosowania antybiotyków doustnych, u pacjentów ze stężeniem IgG w surowicy poniżej 5 g/l, stanowią wskazanie do substytucji immunoglobulin (procedura refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia) drogą dożylną lub podskórną. Preparaty podawane s.c. są lepiej tolerowane i bardzo rzadko wywołują działania niepożądane, takie jak gorączka, dreszcze czy objawy anafilaksji, które mogą występować po zastosowaniu preparatów i.v. Immunoglobulina ludzka podawana jest co 3–4 tygodnie, w dawce początkowej 0,4 g/kg m.c. [146].

Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia IgG powyżej 6–8 g/l po 4 miesiącach terapii [159]. Dawka immunoglobuliny powinna być dostosowywana do odpowiedzi klinicznej i uzyskanego miana przeciwciał. Utrzymywanie wyższych stężeń minimalnych może być korzystne

u chorych ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami oskrzeli i płuc [160, 161]. Leczenie należy przerwać, jeśli po roku nie obserwuje się zmniejszenia częstości ani nasilenia zakażeń bakteryjnych [162].

Hipogammaglobulinemia nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) [163], choć u chorych na PBL z niskim stężeniem IgG w surowicy może częściej dochodzić do rozwoju wtórnych zakażeń bakteryjnych, które mogą prowadzić do posocznicy i zgonu [164, 165].

Szczepienia ochronne

Wykazano, że jednym z istotnych czynników wpływających na częstość i ciężki przebieg zakażeń u niektórych chorych na PBL, obok obniżonego stężenia IgG, jest jednocześnie niskie miano swoistych przeciwciał przeciwko polisacharydom obecnym w otoczce pneumokoków [164]. Wskazuje to na potencjalnie korzystny wpływ szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* w tej grupie pacjentów. Ocena odpowiedzi poszczepiennej u chorych na PBL wykazała, że reagują oni słabiej na immunizację przeciwko pneumokokom i wirusowi grypy niż osoby zdrowe [166–169].

W licznych badaniach potwierdzono, że szczepienia ochronne u chorych na PBL są bezpieczne, a część z nich odpowiada na nie prawidłowo — zwłaszcza na szczepionki skoniugowane przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B, podane tuż po ustaleniu rozpoznania, co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia [170]. Sezonowe szczepienia przeciwko grypie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą immunizację, powinny być podawane w schemacie dwudawkowym, z co najmniej miesięcznym odstępem między dawkami [171].

Harmonogram szczepień należy dostosować do planowanego leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem terapii przeciwciałem anty-CD20, które prowadzi do deplekcji limfocytów B i może powodować hipogammaglobulinemię. Wykazano, że u chorych na PBL nie uzyskuje się ochronnych mian przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie, jeżeli zostało ono wykonane wcześniej niż 2 tygodnie przed rozpoczęciem chemioimmunoterapii, w jej trakcie lub w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem [172].

Jeśli pacjent otrzymał nieskoniugowaną szczepionkę przeciw pneumokokom wiele lat wcześniej, a miana swoistych przeciwciał przeciwko *Streptococcus pneumoniae* pozostają niskie, zaleca się ponowne szczepienie — najlepiej przed rozpoczęciem substytucji immunoglobuliną ludzką.

Zgodnie z wytycznymi amerykańskiego Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*), u osób z zaburzeniami odporności zalecana jest rekombinowana szczepionka przeciw półpaścowi, dostępna również w Polsce [173].

Tabela 9. Szczepienia ochronne zalecane u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL)

Rodzaj szczepionki	Sposób podawania
Skoniugowana szczepionka 20-walentna przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PCV20) — (Apexxna®) Skoniugowana szczepionka 13-walentna przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PCV13) — (Prevenar 13®) Polisacharydowa szczepionka przeciwko <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PPSV23) — w Polsce dostępny jest tylko Pneumo-vax 23®	Szczepienie należy wykonać zaraz po ustaleniu rozpoznania PBL. Szczepionki PCV 20 i PCV13 podaje się jednorazowo <i>i.m.</i> w mięsień naramienny. Obecnie brakuje danych na temat konieczności powtarzania szczepienia
Szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B (HiB)	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. Nie stosuje się dodatkowego szczepienia PPSV23 u chorych szczepionych wcześniej PCV20
Szczepienia przeciw grypie Szczepionki inaktywowane przeciw grypie, zawierające powierzchniowe (<i>subunit</i>) lub rozszczepione (<i>split</i>) antygeny wirusa (NH i S) — Influvac Tetra — typu <i>subunit</i> — Vaxigrip, Tetra — typu <i>split</i> — Efluelda Tetra (wysokodawkowana szczepionka dla osób > 60 r.ż. dla osób > 60 r.ż.)	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 <i>i.m.</i> lub <i>s.c.</i> w mięsień naramienny Powtarzać corocznie przed sezonem grypowym (najlepiej we wrześniu lub październiku) U chorych z wtórnymi zaburzeniami odporności można rozważyć powtórne szczepienie po upływie 1 miesiąca (oprócz szczepionki wysokodawkowej)
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 Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, w zależności od preparatu i zaleceń producenta
Szczepionka przeciw SARS-CoV-2 Novavax (Moderna), BioNTech (Pfizer)	
Szczepionka przeciw półpaścowi — Shingrix — szczepionka rekombinowana	Zalecane jest podanie 2 dawek szczepionki w odstępie 2 miesięcy (u osób immunosupresją możliwe szczepienie w 1 odstępie miesiąca)
Szczepionka przeciw RSV szczepionki rekombinowane Arexvy; Abrysvo	Szczepienie jednorazowe

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus wątroby typu B; *i.m.* (*intramuscular*) — domięśniowo; IVIG/SCIG (*intravenous immunoglobulin* / *subcutaneous immunoglobulin*) — dożylna immunoglobulina/podskórna immunoglobulina; j.m. — jednostka miary; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych

Przeprowadzenie szczepień ochronnych u chorych na PBL zaleca się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, przed rozpoczęciem leczenia. Do rekomendowanych szczepień należą: szczepienie przeciw pneumokokom, WZW B, półpaścowi, RSV i COVID. Zaleca się coroczne (wrzesień, październik) szczepienia przeciwko grypie sezonowej szczepionkami zawierającymi aktualne w danym sezonie szczepy tego wirusa. U chorych na PBL 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. 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. 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 9 przedstawiono zalecane szczepienia u chorych na PBL i metody ich podawania.

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

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 [*European Hematology Association* (EHA), ASH, NCCN, ESMO] szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 jest zalecane u chorych onkologicznie, w tym na PBL. Leczenie przeciwnowotworowe nie stanowi przeciwwskazania do podania szczepionki — wyzwaniem pozostaje natomiast uzyskanie skutecznej odpowiedzi ochronnej, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących immunochemioterapię z przeciwciałami anty-CD20, leczenie inhibitorami BTK lub glikokortykosteroidami w dużych dawkach.

Skuteczność szczepienia zależy od stopnia immunosupresji związanej z chorobą nowotworową i/lub jej leczeniem. Chorzy na PBL powinni zostać zaszczepieni możliwie jak najwcześniej, ponieważ są bardziej narażeni niż osoby z populacji ogólnej na hospitalizację lub zgon w przebiegu ciężkiej postaci COVID-19. Dotyczy to również

chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne kilka lat wcześniej [174].

Szczepienia przeciw COVID-19 powinny być prowadzone zgodnie z aktualnymi ogólnymi zaleceniami dla osób z zaburzeniami odporności [173].

Leczenie zakażeń

Leczenie zakażeń u chorych na PBL zależy nie tylko od rodzaju czynnika etiologicznego, lecz także od ogólnego stanu pacjenta oraz obecności czynników ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych zagrażających życiu, takich jak hipogammaglobulinemia (w tym niedobór podklas IgG) i neutropenia [151]. W wielu krajach, mimo braku jednoznacznych dowodów na skuteczność takiego postępowania, u chorych na PBL stosuje się profilaktykę antybiotykową. Szczególnie u pacjentów z rozstrzeniemi oskrzeli należy rozważyć profilaktyczne podawanie azytromycyny w dawce 250 mg trzy razy w tygodniu [149].

Pacjenci, u których nie występuje zagrożenie posocznicy, a bezwzględna liczba neutrofili przekracza 0,5 g/l, mogą być leczeni antybiotykami o wąskim zakresie działania, ukierunkowanymi na najbardziej prawdopodobne patogeny, wcześniej wykryte w posiewach materiału biologicznego [150].

Podejrzenie rozwoju posocznicy i/lub bezwzględna liczba neutrofili poniżej 0,5 g/l powinny być traktowane jako stan zagrożenia życia. Do czasu uzyskania wyników badań mikrobiologicznych należy niezwłocznie wdrożyć dożylne leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania [150].

Zakażenia *Herpes simplex* i *Herpes zoster* często występują u chorych w zaawansowanym stadium PBL i mogą utrudniać prowadzenie terapii przeciwbiałaczkowej. Ich przebieg jest zazwyczaj łagodny i wystarczające jest stosowanie doustnych leków przeciwwirusowych. W przypadku stwierdzenia obecności CMV DNA należy włączyć leczenie gancyklowirem w dawce 5 mg/kg m.c. i.v. dwa razy na dobę przez co najmniej 2 tygodnie lub walgancyklowirem w dawce 900 mg dwa razy na dobę. **U chorych opornych na to leczenie zaleca się zastosowanie foskarnetu lub cydofowiru.**

Informacje o artykule i deklaracje

Wkład autorów

IH — opracowanie koncepcji manuskryptu, napisanie części i ocena całości manuskryptu, przygotowanie manuskryptu do publikacji; KG — napisanie części i ocena całości manuskryptu; KJ — napisanie części i ocena całości manuskryptu; DW — napisanie części i ocena całości manuskryptu; JR — napisanie części i ocena całości manuskryptu; TR — opracowanie koncepcji manuskryptu, ocena całości manuskryptu.

Finansowanie

Brak.

Konflikt interesów

IH — finansowanie badań: AstraZeneca; honoraria wykładowe/*Scientific Advisory Board*: AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Janssen-Cilag, Roche, Gilead-Kite, Pfizer; granty podróżne: AstraZeneca, Janssen-Cilag,

Roche, Gilead-Kite. IR — wykłady i udział w kongresach: Shire/Takeda, Behring, Octapharma, Pfizer, GSK. TR — konsultacje: Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Gilead i Octapharma; honoraria i finansowanie badań: Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Octapharma, GSK, Karyopharm, Sanofi, Takeda i Regeneron.

REFERENCJE

1. Khoury JD, Solary E, Abal O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–1719, doi: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1), indexed in Pubmed: [35732831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/).
2. Cancer Stat Facts: NHL — Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clisll.html> (23.04.2021).
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20389242/).
5. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, et al. Analysis of 153115 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540348/).
8. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024; 35(9): 762–768, doi: [10.1016/j.annonc.2024.06.016](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.016), indexed in Pubmed: [38969011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38969011/).
9. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 121–128, doi: [10.1002/cyto.b.21595](https://doi.org/10.1002/cyto.b.21595), indexed in Pubmed: [29024461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024461/).
10. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687638/).
11. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46(2): 219–234, doi: [10.1182/blood.v46.2.219.bloodjournal462219](https://doi.org/10.1182/blood.v46.2.219.bloodjournal462219).
12. 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-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v).
13. Rai K, Gupta N. Staging of chronic lymphocytic leukemia. In: Faguet GB. ed. *Chronic lymphocytic leukemia*. Springer, Berlin 2004: 193–199.
14. 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](https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602), indexed in Pubmed: [11136261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136261/).
15. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8762), indexed in Pubmed: [20697090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697090/).
16. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5), indexed in Pubmed: [20888994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888994/).
17. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-810044), indexed in Pubmed: [29437592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437592/).
18. 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](https://doi.org/10.1111/bjh.15421), indexed in Pubmed: [29873072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29873072/).
19. 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/).
20. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281), indexed in Pubmed: [31166681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/).
21. Hamblin T, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94(6): 1848–1854, doi: [10.1182/blood.v94.6.1848.418k05_1848_1854](https://doi.org/10.1182/blood.v94.6.1848.418k05_1848_1854).
22. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2001-11-0066), indexed in Pubmed: [12149224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149224/).
23. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). Chronic lymphocytic leukemia. Genetics of 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](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402537), indexed in Pubmed: [12040431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040431/).
24. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7184), indexed in Pubmed: [16418492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418492/).
25. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125), indexed in Pubmed: [26486789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486789/).
26. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388), indexed in Pubmed: [26639149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639149/).
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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836), indexed in Pubmed: [30501481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5), indexed in Pubmed: [30522969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/).
29. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073), indexed in Pubmed: [31365801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365801/).
30. 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](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0109-x), indexed in Pubmed: [29700386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700386/).
31. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9348), indexed in Pubmed: [22331940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331940/).
32. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714162), indexed in Pubmed: [27697770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697770/).
33. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
34. Kater AP, Kipps TJ, 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](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136109).
35. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 338(21): 1506–1514, doi: [10.1056/NEJM199805213382104](https://doi.org/10.1056/NEJM199805213382104), indexed in Pubmed: [9593789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593789/).
36. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017; 31(12): 2833–2837, doi: [10.1038/leu.2017.246](https://doi.org/10.1038/leu.2017.246), indexed in Pubmed: [28804126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804126/).
37. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020; 34(8): 2038–2050, doi: [10.1038/s41375-020-0747-7](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0747-7), indexed in Pubmed: [32071431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071431/).
38. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022; 139(2): 177–187, doi: [10.1182/blood.2021010845](https://doi.org/10.1182/blood.2021010845), indexed in Pubmed: [34758069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758069/).
39. 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/).
40. 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/).
41. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022; 139(22): 3278–3289, doi: [10.1182/blood.2021014488](https://doi.org/10.1182/blood.2021014488), indexed in Pubmed: [35196370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/).
42. Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: median 5-year follow-up of SEQUOIA. *J Clin Oncol*. 2025; 43(7): 780–787, doi: [10.1200/JCO-24-02265](https://doi.org/10.1200/JCO-24-02265), indexed in Pubmed: [39647999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39647999/).
43. 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](https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.02.006), indexed in Pubmed: [22035743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035743/).
44. Maurer C, Pflug N, Bahlo J, 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/).
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. 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/).
48. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVIDo2200006, doi: [10.1056/EVIDo2200006](https://doi.org/10.1056/EVIDo2200006), indexed in Pubmed: [38319255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319255/).

49. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 388(19): 1739–1754, doi: [10.1056/NEJMoa2213093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213093), indexed in Pubmed: [37163621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/).
50. 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/).
51. 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/).
52. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(31): 3441–3452, doi: [10.1200/JCO.21.01210](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210), indexed in Pubmed: [34310172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/).
53. Thijssen R, Burg JT, Garrick B, et al. Dual TORK/DNA-PK inhibition blocks critical signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 128(4): 574–583, doi: [10.1182/blood-2016-02-700328](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700328).
54. 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/).
55. 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/).
56. 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/).
57. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III ILLUMINATE trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 43–56, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5), indexed in Pubmed: [30522969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/).
58. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022; 140(2): 112–120, doi: [10.1182/blood.2021014960](https://doi.org/10.1182/blood.2021014960), indexed in Pubmed: [35427411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/).
59. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, et al. Long-term results of alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 639–639, doi: [10.1182/blood-2021-153146](https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146).
60. Ghia P, Owen C, Allan JN, et al. First-line ibrutinib treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with overall survival rates similar to those of an age-matched general population: a pooled post hoc analysis. *Hemasphere*. 2024; 8(5): e74, doi: [10.1002/hem3.74](https://doi.org/10.1002/hem3.74), indexed in Pubmed: [38803455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803455/).
61. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 6-year follow-up of elevate-TN. *Blood*. 2023; 142(Suppl 1): 636–636, doi: [10.1182/blood-2023-174750](https://doi.org/10.1182/blood-2023-174750).
62. Brown JR, Li J, Eichhorst BF, et al. Dual TORK/DNA-PK inhibition blocks critical signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 128(4): 574–583, doi: [10.1182/blood-2016-02-700328](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700328), indexed in Pubmed: [27235137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235137/).
63. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood*. 2024; 144(26): 2706–2717, doi: [10.1182/blood.2024024667](https://doi.org/10.1182/blood.2024024667), indexed in Pubmed: [39316666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39316666/).
64. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 389(1): 33–44, doi: [10.1056/NEJMoa2300696](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300696), indexed in Pubmed: [37407001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37407001/).
65. Eradat H, Woyach J, Flinn IW, et al. Updated follow-up of BELLWAVE-001: an open-label, single-arm, phase 1/2 study of the efficacy and safety of nemtabrutinib for the treatment of B-cell malignancies. *Hematol Oncol*. 2023; 41(S2): 565–567, doi: [10.1002/hon.3164_423](https://doi.org/10.1002/hon.3164_423).
66. Tadmor T, Eyre T, Benjamini O, et al. Nemtabrutinib versus ibrutinib or acalabrutinib for untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the phase 3, open-label, randomized Bellwave-011 study. *Blood*. 2024; 144(Supplement 1): 1875.2–1875.2, doi: [10.1182/blood-2024-198731](https://doi.org/10.1182/blood-2024-198731).
67. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, 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), indexed in Pubmed: [29246803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/).
68. Kater A, Harrup R, Kipps T, et al. S201: final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of Murano: venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). *HemaSphere*. 2023; 7(S3), doi: [10.1097/01.hs9.0000967716.49281.3f](https://doi.org/10.1097/01.hs9.0000967716.49281.3f).
69. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Clonal dynamics after venetoclax-obinutuzumab therapy: novel insights from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Blood*. 2020; 136(Suppl. 1): 22–23, doi: [10.1182/blood-2020-136977](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136977).
70. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(34): 3853–3865, doi: [10.1200/JCO.21.00807](https://doi.org/10.1200/JCO.21.00807), indexed in Pubmed: [34618601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34618601/).
71. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. AMPLIFY investigators, AMPLIFY Investigators. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2025; 392(8): 748–762, doi: [10.1056/NEJMoa2409804](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409804), indexed in Pubmed: [39976417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39976417/).
72. a S, Munir T, Lasica M, et al. Combination of zanubrutinib + venetoclax for treatment-naïve (TN) CLL/SLL with del(17p) and/or TP53: preliminary results from SEQUOIA arm D. Presented at: European Hematology Association 2024 Congress June 13-16, 2024; Virtua and Madrid, Spain. Abstract S167.
73. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib plus venetoclax with or without obinutuzumab Versus chemoimmunotherapy for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: interim analysis of the multicenter, open-label, randomized, phase 3 AMPLIFY trial. *Blood*. 2024; 144(Suppl 1): 1009, doi: [10.1182/blood-2024-200701](https://doi.org/10.1182/blood-2024-200701).
74. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. National Cancer Research Institute Chronic Lymphocytic Leukemia Subgroup. Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease. *N Engl J Med*. 2024; 390(4): 326–337, doi: [10.1056/NEJMoa2310063](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310063), indexed in Pubmed: [38078508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078508/).
75. 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/).
76. 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/).
77. 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/).
78. 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/).
79. 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/).
80. 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/).
81. 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/).
82. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*. 2023; 402(10402): 641–654, doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)01052-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01052-8), indexed in Pubmed: [37295445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295445/).
83. Salvaris RT, Brennan J, Lewis KL. BTK is the target that keeps on giving: a review of BTK-degrader drug development, clinical data, and future directions in CLL. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(3), doi: [10.3390/cancers17030557](https://doi.org/10.3390/cancers17030557), indexed in Pubmed: [39941922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39941922/).
84. 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/).
85. 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/).
86. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf (17.09.2023).
87. Tausch E, Schneider C, Stilgenbauer S. Risk-stratification in frontline CLL therapy: standard of care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024; 2024(1): 457–466, doi: [10.1182/hematology.2024000656](https://doi.org/10.1182/hematology.2024000656), indexed in Pubmed: [39644006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644006/).
88. Update: the Onkopedia recommendations on chronic lymphocytic leukemia (CLL). <https://www.mll.com/en/update-the-onkopedia-recommendations-on-chronic-lymphocytic-leukemia-cll> (17.09.2023).
89. LLC Les recommandations du FILO 2023. <https://www.filo-leucemie.org/actualites/traitements/lc-les-recommandations-du-filo-2023/> (17.09.2023).
90. Aronson JH, Skånland SS, Roeker LE, et al. Approach to a patient with “double refractory” chronic lymphocytic leukemia: “Double, double toil and trouble” (Shakespeare). *Am J Hematol*. 2022; 97 Suppl 2: S19–S25, doi: [10.1002/ajh.26682](https://doi.org/10.1002/ajh.26682), indexed in Pubmed: [36125036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125036/).
91. 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/).
92. 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/).
93. 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/).
94. 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/).
95. 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/).
96. 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/).
97. 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/).
98. 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/).
99. 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/).
100. 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/).
101. 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/).
102. Jain N, Senapati J, Thakral B, et al. A phase 2 study of nivolumab combined with ibrutinib in patients with diffuse large B-cell Richter transformation of CLL. *Blood Adv*. 2023; 7(10): 1958–1966, doi: [10.1182/bloodadvances.2022008790](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008790), indexed in Pubmed: [36287248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36287248/).
103. 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/).
104. 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/).
105. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022; 139(5): 686–689, doi: [10.1182/blood.2021011386](https://doi.org/10.1182/blood.2021011386), indexed in Pubmed: [34788401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34788401/).
106. Xia L, Wang Yi, Li T, et al. The clinical study on treatment of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in a case of refractory Richter syndrome. *Cancer Med*. 2019; 8(6): 2930–2941, doi: [10.1002/cam4.2193](https://doi.org/10.1002/cam4.2193), indexed in Pubmed: [31050207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050207/).
107. 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/).
108. 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/).
109. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Transformation of chronic lymphocytic leukemia into Hodgkin's disease the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Blood*. 2005; 106(11): 976–976, doi: [10.1182/blood.v106.11.976.976](https://doi.org/10.1182/blood.v106.11.976.976).
110. 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/).
111. Zent CS, Kay NE. 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), indexed in Pubmed: [20620970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620970/).
112. 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/).
113. 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/).

114. 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/).
115. 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/).
116. 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/).
117. 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/).
118. 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/).
119. 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/).
120. 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/).
121. 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/).
122. 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-cn-cr1539>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2016::aid-cn-cr1539>3.0.co;2-e).
123. 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/).
124. 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/).
125. 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/).
126. 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/).
127. 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/).
128. 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/).
129. Galindo-Navarro P, Delgado-García A, Rodríguez-Gil MA, et al. Venetoclax for treating refractory autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: report of two cases in Spain. *Haematologica*. 2023; 108(8): 2261–2264, doi: [10.3324/haematol.2022.281850](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281850), indexed in Pubmed: [36861400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36861400/).
130. Hadjiaggelidou C, Douganiotis G, Tsiros K, et al. A rare case of autoimmune hemolytic anemia during venetoclax therapy for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(12): 3054–3056, doi: [10.1080/10428194.2021.1941932](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1941932), indexed in Pubmed: [34151719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151719/).
131. Abdel-Samad N, Sughayar R. Can treatment with venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL) result in autoimmune hemolytic anemia? *Am J Case Rep*. 2021; 22: e928514, doi: [10.12659/AJCR.928514](https://doi.org/10.12659/AJCR.928514), indexed in Pubmed: [33750754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750754/).
132. 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/).
133. 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/).
134. 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/).
135. Hamblin TJ, Oscier DG, Myint H, et al. 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/).
136. 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/).
137. 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/).
138. 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/).
139. 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/).
140. 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/).
141. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukemia (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/).
142. 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/).
143. 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/).
144. Abbott BL. Recent advances in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Investigation*. 2009; 24(3): 302–309, doi: [10.1080/07357900600620525](https://doi.org/10.1080/07357900600620525).
145. 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/).
146. 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/).
147. 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/H59.0000000000000473](https://doi.org/10.1097/H59.0000000000000473), indexed in Pubmed: [33062946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062946/).
148. 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/).
149. Morrison VA, Morrison VA, Wadhwa PD, et al. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006; 33(2):

- 240–249, doi: [10.1053/j.seminoncol.2005.12.013](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.12.013), indexed in Pubmed: [16616071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16616071/).
150. Rai KR, Keating MJ. Overview of the complications of chronic lymphocytic leukemia. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-complications-of-chronic-lymphocytic-leukemia> (30.03.2021).
151. 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/).
152. 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/).
153. Pawłowska 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/).
154. 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/).
155. 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/).
156. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group. 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), indexed in Pubmed: [29437588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437588/).
157. 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/).
158. Chapel H, Griffiths H, Brennan V, 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/).
159. 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/).
160. 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/).
161. 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).
162. 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/).
163. Scarfó 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/).
164. 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/).
165. 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/).
166. 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/).
167. 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/).
168. 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/).
169. 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/).
170. 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/).
171. 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/).
172. 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/).
173. DC. Centers for Disease Control and Prevention. Altered immunocompetence. General best practice guidelines for immunization. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/altered-immunocompetence.html> (24.06.2024).
174. 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/).