

# Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije - veljača 2019.

---

Pejša, Vlatko; Jakšić, Branimir; Ostojić Kolonić, Slobodanka; Bašić-Kinda, Sandra; Coha, Božena; Gverić-Krečak, Velka; Jakšić, Ozren; Sinčić-Petričević, Jasminka; Gaćina, Petar; Kardum-Skelin, Ika; ...

Source / Izvornik: **Bilten Krohema - glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KroHem, 2019, 11, 4 - 7**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:220:486491>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Sestre milosrdnice University Hospital Center - KBCSM Repository](#)

## Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije – veljača 2019.

Vlatko Pejša<sup>1</sup>, Branimir Jakšić<sup>2</sup>, Slobodanka Ostojić Kolonić<sup>2</sup>, Sandra Bašić Kinda<sup>3</sup>, Božena Coha<sup>4</sup>,  
Velka Gverić-Krečak<sup>5</sup>, Ozren Jakšić<sup>1</sup>, Jasminka Sinčić-Petričević<sup>6</sup>, Petar Gačina<sup>7</sup>,  
Ika Kardum-Skelin<sup>2</sup>, Martina Bogeljić Patekar<sup>2</sup>, Antica Duletić-Naćinović<sup>8</sup>, Igor Aurer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Dubrava,

<sup>2</sup>Klinička bolnica Merkur,

<sup>3</sup>Klinički bolnički centar Zagreb,

<sup>4</sup>Opća bolnica Slavonski Brod,

<sup>5</sup>Opća bolnica Šibenik,

<sup>6</sup>Klinički bolnički centar Osijek,

<sup>7</sup>KBC Sestre milosrdnice

<sup>8</sup>Klinički bolnički centar Rijeka

2016. prihvaćene su smjernice KroHem-a za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL), a 2017. su izvršene dopune (1). Smjernice su se pokazale vrlo primjerenim, te nije bilo praktičnih potreba za izmjene sve do polovine 2018. godine. Bila je preporučena primjena obinutuzumaba i klorambucila za bolesnike lošijeg općeg stanja u prvoj liniji liječenja. Inhibitori B-staničnog receptora (BCR) – ibrutinib i idelalisib s rituksimabom - preporučeni su za bolesnike s delecijom 17p, bez obzira na liniju liječenja, te za rani relaps. Već tada smo imali i preporuku za liječenje venetoklaksom (monoterapija) bolesnika s delecijom 17p koji nisu odgovorili ili nisu bili podobni za liječenje inhibitorima BCR-a.

Novosti koje su sugerirale potrebu dopuna i izmjena dosadašnjih smjernica ili potvrdu pozicije novih lijekova:

- EHA 2018: nakon perioda praćenja (cca 5 godina) osim PFS-a pokazuje se i signifikatno produljenje sveukupnog preživljenja (OS) u grupi bolesnika liječenih obinutuzumabom i klorambucilom u usporedbi s rituksimabom i klorambucilom (2).
- GREEN neusporedna studija u grani obinutuzumab bendamustin pokazuje nakon praćenja od 33 mjeseca 2-godišnji PFS od oko 82%, a koji se ne razlikuje u *fit* i *unfit* bolesnika (3).
- 23. veljače 2018. dolazi informacija iz EMA-e (a po inicijativi iz tvrtke Gilead) da se lijek Zyde-

lig (idelalisib) u kombinaciji s rituksimabom i bendamustinom povlači iz uporabe u liječenju KLL. Ostaje preporuka za kombinaciju idelalisiba s monoklonskim anti-CD20 protutijelom u refraktornoj i relapsnoj bolesti. Idelalisib s rituksimabom ostaje i opcija za liječenje u prvoj liniji bolesnika s TP53 aberacijom (del 17p i/ili mutacija TP53) ako bolesnici ne mogu biti liječeni na drugi način (4).

- ASH 2018: uz već prethodno afirmirajuće rezultate ibrutiniba u duljem praćenju u Resonate-2, još tri studije (Illuminate (5), Alliance(6) i ECOG 1912 (7)) potvrđuju superiornost ibrutiniba u prvoj liniji liječenja prema standardnoj kemoimunoterapiji. Jedino skupina mlađih bolesnika s mutiranim IGHV i bez delecije 11q ima rezultate kemoimunoterapije (BR, FCR) usporedive s ibrutinibom (6,7). Murano studija pokazuje izuzetnu učinkovitost venetoklaksa u kombinaciji s rituksimabom u liječenju relapsno/refraktorne kronične limfocitne leukemije (8).

Na sastanku KroHem-a u Tuhelju (15.11.2018.) naznačena je potreba za izmjene/dopune smjernica i iznesen je prijedlog koji je prihvaćen te doraden i usvojen na sastanku Radne skupine za kroničnu limfocitnu leukemiju u Splitu 22. veljače 2019. Nove smjernice (**KroHem v1.2019**) su rezultat prethodnih smjernica, relevantnih kliničkih studija faze 3 i sukladne su s najvažnijim međunarodnim smjernicama za liječenje KLL (NCCN, ESMO).

**Tablica 1. PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (KroHem vl. 2019)**

Stadij	% <sup>a</sup>	Molekularna citogenetika	% <sup>b</sup>	Opće stanje	% <sup>b</sup>	Prva linija liječenja	
						Standard <sup>c</sup> / Druga opcija <sup>d</sup>	
Bez simptoma ; Binet: A-B ; Rai O-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Ništa (W&W)	
Binet C, Rai III-IV; TTM>15;  ili prisutnost simptoma bolesti  (prisutne indikacije za liječenje)	67	Bez del(17p) / TP53 mut	93	Dobro	32	Ibrutinib (1) <sup>e</sup> FCR (1) <sup>f</sup> B + anti CD20 <sup>g</sup>	
				Loše	61	Chl + Obi (1) Ibrutinib (1) B + anti CD20 Chl + R	Obi R Chl
		Del(17p) / TP53 mut	7	Nevažno	7	Ibrutinib Idelalisib + R <sup>h</sup> Venetoklaks ± R <sup>i</sup>	Alo-SCT <sup>j</sup>

Klinički pokusi se preporučuju za sve podskupine, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbi.

- a) Prikazani postoci su procijenjeni na temelju podataka iz zapadnih zemalja i Hrvatske.
- b) Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i molekularno genetičkim grupama odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.
- c) Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu, liječenja s potpunim konsenzusom su označena (1).

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab);

B = bendamustin; Chl = klorambucil;

R = rituksimab; Obi = obinutuzumab;

Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

d) Modalitet liječenja ukoliko bolesnici nisu podobni za standardnu opciju.

e) Za bolesnike s nemutiranim IGHV i/ili del11q.

f) U bolesnika s mutiranim IGHV i bez del11q do 65 godina starosti, bez bitnijih komorbiditeta.

g) Za bolesnike manje dobrog stanja (koji ne mogu tolerirati punu dozu fludarabina). Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.

h) uz obvezu anti-infektivne profilakse i nadzora CMV-a, samo u bolesnika nepodobnih za liječenje ibrutinibom.

i) kod bolesnika nepodobnih za liječenje inhibitorima BCR-a.

j) opcija u remisiji.

**Tablica 2. LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (KroHem v1. 2019)**

Stadij	% <sup>a</sup>	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		
						Standard <sup>b</sup>	Produženo / Održavanje	
Rani (< 3 godine za FCR; < 2 godine za ostalo)  Refraktorna bolest (< 1 godine nakon završenog liječenja)	40	Bez del(17p) / TP53 mut	29	Dobro	9	Ibrutinib (1) <sup>c</sup> Venetoklaks + R (1) <sup>c</sup> Idelalisib + R (1)	FCR <sup>d</sup> B + anti CD20 <sup>d, e</sup>	→Alo-SCT →antiCD20 <sup>f</sup>
				Loše	20		B + anti CD20 <sup>d, e</sup> Chl + anti CD20 <sup>d, e</sup>	→antiCD20 <sup>f</sup>
		Del(17p) / TP53 mut	11	Dobro & Loše	11	Ibrutinib (1) <sup>c</sup> Venetoklaks + R (1) <sup>c</sup> Idelalisib + R (1)	→Alo-SCT →antiCD20 <sup>f</sup>	
Kasni (> 2/ > 3 godine ovisno o prvoj liniji liječenja)	60		60	Dobro & Loše		Ponovi prvu liniju (ili odabрати od gore navedenog)		

Preporuke za *salvage* liječenje su mnogo složenije nego u prvoj liniji liječenja. Treba uzeti u obzir dodatne kriterije ovisno o tipu liječenja u prvoj liniji, te o opaženom trajanju odgovora. Klinički pokusi se preporučuju za sve podskupine, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbi.

a) Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa su procijenjeni temeljem podataka zapadnih zemalja (Hallek 2010, Eichorst 2015, Shustik 2017, slovenski registar za rak). U analizi su i ranije procjene iz KB Dubrava. Rani relaps je definiran kao relaps unutar 3 godine nakon završenog liječenja FCR-om, a unutar 2 godine za ostale modalitete liječenja. Postoci bolesnika u lošem općem stanju i bolesnika s del(17p) teže povećanju. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.

- b) Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redosljedju (osim situacije s ibrutinibom i venetoklaksom + R koji su jednako vrijedni, vidi točku c), ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija. Sva liječenja su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s najvišim stupnjem (potpuni konsenzus) su označena (1).
- c) Jednako vrijedne terapije (izbor ordinarijusa).
- d) Ako nije u prvoj liniji.
- e) Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.
- f) Ofatumumab značajno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoimunoterapiju, odobren od FDA.

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab);  
B = bendamustin; Chl = klorambucil;  
R = rituksimab; Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica.

**Literatura:**

1. Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Cocha B, Gverić-Krečak V, Vrhovac R, Jakšić O, Aurer I, Sinčić-Petričević J, Načinović-Duletić A, Nemet D. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Krohem B-CII* 2017. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):190-215.
2. Valentin Goede, Kirsten Fischer, Martin JS Dyer, Lothar Müller, Lukas Smolej, Maria Chiara Di Bernardo, Andrea Knapp, Tina Nielsen, Michael Hallek. Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: final survival analysis of the CLL11 study. *EHA 2018. Abstract: S151.*
3. Stilgenbauer S, Leblond V, Foà R, Böttcher S, Ilhan O, Knauf W, Mikuskova E, Renner C, Tausch E, Woszczyk D, Gresko E, Lundberg L, Moore T, Morris T, Robson S, Bosch F. Obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with CLL: a subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia.* 2018;32(8):1778-1786.
4. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zydelig-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zydelig-epar-summary-public_en.pdf)
5. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW. 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.
6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
7. Shanafelt et al at the 2018 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition (Abstract LBA4).
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, Li Y, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120.