

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

KROHEM B-KLL v.1. 2011

DIAGNOSIS AND THERAPY GUIDELINES OF CHRONIC LIMPHOCYTIC LEUKEMIA

KROHEM B-CLL v.1. 2011

Branimir Jakšić, Vlatko Pejša, Slobodanka Ostojić Kolonić, Ika Kardum-Skelin, Sandra Bašić Kinda, Petra Korać, Radovan Vrhovac, Ozren Jakšić

Deskriptori: Kronična limfocitna leukemija – dijagnoza, liječenje; Postupnik; Hrvatska

Descriptors: Chronic lymphocytic leukemia- diagnosis; therapy; practice guidelines; Croatia

SADRŽAJ

UVOD I DEFINICIJA

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

1. Otkrivanje bolesti i kontakt bolesnika s hematologom
2. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza
3. Ocjena proširenosti bolesti
4. Razvrstavanje u prognostičke grupe
5. Indikacije za terapiju
6. Shema pretraga
 - (1) Anamneza
 - (2) Status
 - (3) Hematološke pretrage
 - (4) Stadij
 - (5) TTM
 - (6) Citologija
 - (7) Protočna citometrija
 - (8) Molekularne pretrage
 - (9) Histologija
 - (10) Biokemija
 - (11) Urin
 - (12) Metode oslikavanja
 - (13) Kardiološke
 - (14) Infektološke
 - (15) Ostalo
 - (16) CIRS
 - (17) Istraživački
7. Individualiziranje terapije, definiranje cilja i terapijske strategije i stratifikacija bolesnika

TERAPIJSKI POSTUPAK

1. Terapijske preporuke temeljene na dokazima
2. Kriteriji za procjenu odgovora na terapiju
3. Antineoplastička terapija
4. Potporna terapija

TABLICE

- (1) Diferencijalna dijagnoza pojedinih entiteta leukemijskih kroničnih limfoproliferativnih bolesti
- (2) Faze i ciljevi djelovanja u dijagnostičkom postupku i pripremi za definiranje terapijskog cilja i strategije
- (3) Diferencijalna dijagnoza klonalnih B limfoproliferativnih bolesti na temelju imunofenotipa
- (4) Klinički stadiji prema Rai-u
- (5) Klinički stadiji prema Binet-u
- (6) Određivanje veličine tumorske mase: TTM-skor
- (7) Kriteriji za aktivnu (progresivnu/simptomatsku) bolest
- (8) Opća shema pretraga prije, za vrijeme i poslije terapije
- (9) Detaljizirana shema pretraga prije, za vrijeme i poslije terapije
- (10) Definicija odgovora na liječenje (NCI updated guidelines, Blood 2008)
- (11) Prijedlog algoritma za prvu i drugu liniju terapije KLL (modificirano prema Hallek, ASH 2009; NCCN 2010; hrvatsko iskustvo)

KALKULATORI I REGISTAR (PRIMJERI)

- (1) Otsak elektronskog kalkulatora za CIRS-G
- (2) Otsak elektronskog kalkulatora određivanja veličine tumorske mase, distribucije i dinamike rasta zajedno s elektronskim kalkulatorom za CIRS-G
- (3) Registar za KLL

REFERENCE

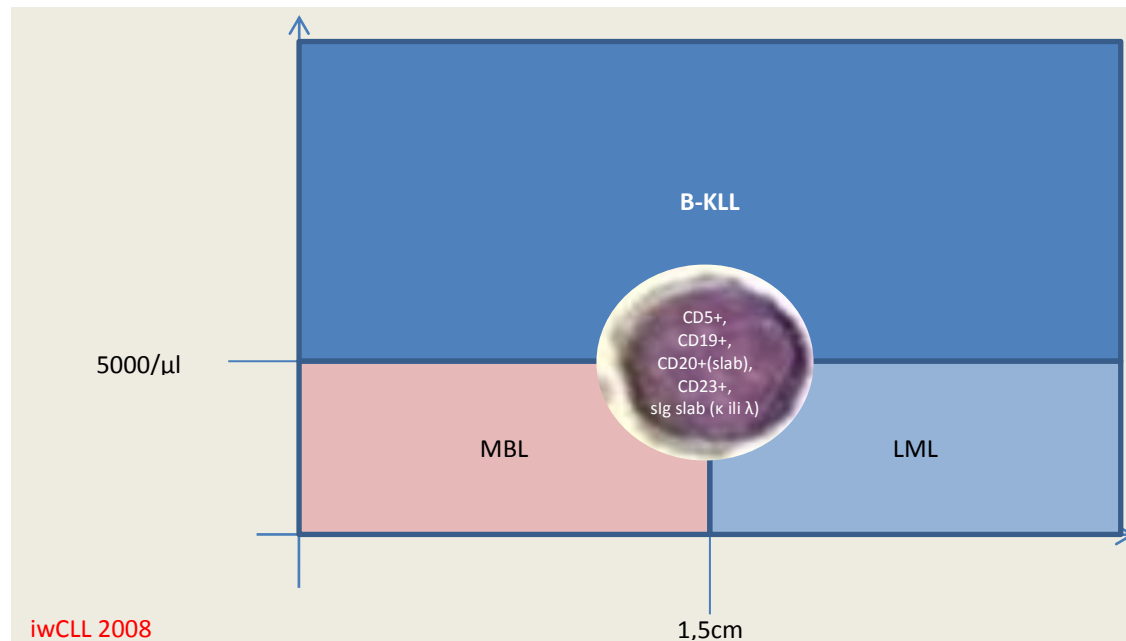
UVOD I DEFINICIJA

Tradicionalna definicija kronične limfocitne leukemije (KLL) kao uvjet za dijagnozu zahtijevala je samo povišen broj morfološki definiranih limfocita u perifernoj krvi ($>15 \times 10^9/L$) i koštanoj srži ($>30\%$), neovisno o mogućoj infiltraciji limfatičnih i ostalih organa.(4) Druge značajke neoplastične limfocitne populacije (kao na primjer imunofenotip, citogenetske i molekularne značajke) tada nisu bile poznate, a morfološki pokušaji da se odijeli tipična KLL od „leukemije limfosarkomskih stanica“ bili su nedovoljno precizni pa takva morfološka podjela tj. subklasifikacija nije dobila opću potporu.

Valja naglasiti kako je morfološka definicija bolesti kao osnovni temelj (ulazni kriterij ili preduvjet) za dijagnozu bolesti do danas prisutna. Tako kronična limfocitna leukemija obuhvaća sve varijante tipičnih i atipičnih malih i srednje velikih limfocita, a isključuje prolimfocitne i limfoblastične leukemije(5, 6).

Paralelno s razvitkom imunologije te s brzim rastom dijagnostičke tehnologije na razini stanica, došlo je do modifikacije tradicionalnog pristupa, tako da je danas predominantna i široko prihvaćena definicija koja se temelji na tipičnom imunološkom fenotipu neoplastične limfocitne populacije (definicije SZO i iwCLL).(3, 7-9) Ovo je omogućilo da nozološki entitet tako definiran uz tipičnu B-KLL obuhvati i monoklonalnu B-limfocitozu s jedne i limfom malih limfocita identičnog fenotipa s druge strane. Tako je proširen opseg nozološkog entiteta na uvjetno ne-leukemične oblike. Istovremeno se iz sindroma KLL izdvojila tipična B-KLL, a prostale, daleko rijeđe oblike limfocitne leukemije u kliničkoj praksi je valjalo klasificirati izvan tipične B-KLL.

Ovaj je pristup danas dobio široku potporu, jer omogućuje jednostavno i nepristrano klasificiranje. Kod tipičnog fenotipa prisutne su dakle tri varijante poredane prema prevalenciji (1) MBL, (2) B-KLL, (3) LML (Slika 1), te uz to (4) KLL izvan tipičnog fenotipa, što uključuje varijante klonalne B-limfocitne leukemije ali i rijetke T-limfocitne varijante kronične limfocitne leukemije. Svi entiteti koje karakterizira apsolutna limfocitoza bez obzira na tipičnost morfologije i imunofenotipa čine zajedno sindrom kronične limfocitne leukemije (6) (vidi Tablicu 1.),



Slika 1. Razvrstavanje u nozološke entitete. B-KLL tipičnog fenotipa: B kronična limfocitna leukemija; MBL: monoklonalna B limfocitoza; LML: limfom malih limfocita; na ordinati je razdjelnica apsolutnog broja klonalnih limfocita tipičnog fenotipa koji je prikazan na slici limfocita; na apscisi je razdjelnica na temelju veličine limfnog čvora. (1-3)

Za klasificiranje bolesnika kod kojih je verificiran tipični imunofenotip klonalnih B limfocita u perifernoj krvi, koštanoj srži ili u limfnom čvoru (Slika 1.) ključnu ulogu ima (a) kvantifikacija (apsolutni broj klonalnih B limfocita u perifernoj krvi) i (b) raspodjela tumorske mase, što omogućuje dosljedno nepristrano klasificiranje u tri osnovne kategorije. Posljednjih godina je došlo do izvjesne promjene u definiranju kvantitativnih kriterija, pa je danas opće prihvaćeno da se bolesniku dijagnosticira (1) monoklonalna B-limfocitoza (MBL) ukoliko je broj klonalnih B-limfocita u perifernoj krvi manji od $5 \times 10^9/L$, a nema limfadenopatije veće od 1,5 cm, splenomegalije, anemije i trombocitopenije. Ukoliko je broj klonalnih B-limfocita veći od $5 \times 10^9/L$ bolesniku se postavlja dijagnoza (2) B-KLL, bez obzira na postojanje ili nepostojanje infiltracije organa. Ukoliko je pak prisutan limfni čvor veći od 1,5 cm s tipičnim fenotipom, a broj klonalnih limfocita u perifernoj krvi ne prelazi $5 \times 10^9/L$ bolest se klasificira kao (3) LML (limfom malih limfocita, engl. SLL). (2, 10-12)

Kako sama dijagnoza ne znači automatski indicaciju za liječenje (u načelu je za to je potrebno ispuniti i dodatne kriterije), pri praćenju bolesnika bez terapije može doći do promjene i prelaza iz jedne od gore navedenih kategorija u ostale kategorije. Zbog toga se bolest definitivno klasificira u točki neposredno prije početka terapije i to na temelju gore navedenih kriterija, obzirom na raspodjelu tumorske mase na B-KLL ili LML. Ovo je opravdano iz razloga što prema današnjim saznanjima MBL nije potrebno liječiti. Klasificiranje bolesnika nakon terapije iz jasnih razloga nije prihvatljivo.

Epidemiologija. Kronična limfocitna leukemija (B-KLL) je najčešća vrsta leukemije u zapadnim zemljama, Incidencija se procjenjuje nešto više od 5 na 100000 stanovnika godišnje. Medijan dobi pri dijagnozi raste globalno, tako da danas prelazi 70 godina, bolest je češća skoro dvostruko u muškaraca.(13-17) Procjenjuje se nadalje da najviše 1/3 bolesnika pri postavljanju dijagnoze ima indicaciju za početak terapije, a ostale valja opservirati (više od 2/3 bolesnika). Od tog broja najmanje 1/3 nikad ne zahtijeva terapiju. Ove bi procjene za našu zemlju trebalo validirati, a nade se polažu u Registar koji organizira Krohem.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Dijagnostički postupak može se uvjetno razvrstati u više dionica (jedinica, faza) s obzirom na različite ciljeve koji se žele postići. U Tablici 2. navedene su osnove za odluku, glavni kriteriji za razvrstavanje, te moguće kategorije do kojih bi razvrstavanje u toj dionici trebalo dovesti.

(1) Postavljanje sumnje na bolest i upućivanje bolesnika hematologu.

Danas se najčešće radi o nalazu apsolutne limfocitoze prilikom rutinskog pregleda krvne slike automatskim brojačem (70-80%), a rjeđe (20-30%) zbog nalaza organomegalije (povećanje limfnih čvorova i/ili slezene) ili simptoma povezanih s KLL. Kao što je gore navedeno, ulaz u sustav predstavlja limfocitna morfologija (limfoblasti su isključeni, kao i predominantni nalaz prolimfocita (više od 55%).

(2) Postavljanje dijagnoze i diferencijalne dijagnoze

Slijede aktivnosti usmjerene prema definiranju imunofenotipa, što omogućuje postavljanje dijagnoze (tip bolesti) i diferencijalne dijagnoze. Na temelju morfologije i protočne citometrije u uzorku periferne krvi moguće je i potrebno postaviti dijagnozu tipične B-KLL te razlikovati od ostalih kliničkopatoloških entiteta u sindromu KLL. Prikladan fenotip za postavljanje dijagnoze B-KLL (tipični fenotip) je: restrikcija lakih lanaca uz izražaj slg slabog intenziteta, CD5+, CD19+, CD20 slab, CD23+, CD10- (vidi kasnije). Osnovni hematološki klinički nalaz i hematološke pretrage omogućuju kvantifikaciju tumorske mase u perifernoj krvi i limfoidnim organima, što

omogućuje razvrstavanje pojedinih entiteta koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za B-KLL (u koliko je u krvi prisutno više od $5 \times 10^9/L$ klonalnih stanica) a ukoliko je broj manji radi se o LML (engl SLL) ukoliko je prisutna limfadenopatija veća od 1,5 cm, a ako nema limfadenopatije radi se o MBL (monoklonalnoj B-limfocitozi), što je pandan MGUS (monoklonalna gamapatija nepoznatog značenja) u dijagnostici mijeloma. Dakle, radi se o različitoj veličini tumorske mase između B-KLL i MBL te različitoj raspodjeli tumorske mase ukoliko nisu zadovoljeni kvantitativni kriteriji za leukemiju. Danas se smatra da se radi o različitim manifestacijama iste bolesti, pa se, ukoliko su zadovoljeni kvantitativni kriteriji bolest naziva B-KLL/LML (engl. B-CLL/SLL), pri čemu oko 90% bolesnika zadovoljava kriterije za B-KLL, a oko 10% za LML. Prevalencija MBL raste s dobi i procjenjuje se da iznosi oko visokih 6% populacije u dobi iznad 60 godina. Kako te osobe nemaju niti limfocitozu niti karakteristične simptome, samo se vrlo mali broj obrađuje protočnom citometrijom te oni ostaju u ogromnoj većini neotkriveni.(12, 18, 19) To je razlog zbog čega njihov očekivani postotak u dijagnostičkim postupku za B-KLL nije naveden. Karakteristični panel ispitivanih epitopa koji omogućuje razvrstavanje bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za sindrom KLL (B-KLL i ostale limfoproliferativne bolesti s limfocitozom) prikazan je na tablici 3.

Vidljivo je da je za dijagnozu tipa bolesti dovoljan vrlo mali broj pretraga, jer ukoliko je nalaz pozitivan u perifernoj krvi nije neophodna niti pretraga koštane srži niti limfnog čvora, iako te pretrage imaju svoje mjesto u daljem dijagnostičkom postupku. Međutim, razvoj medicinske tehnologije i sve veća dostupnost UZV aparata postavlja novi standard, te se limfadenopatija sve češće procjenjuje UZV pretragom limfnih čvorova u perifernim regijama, te svakako organomegalija u abdomenu. Za dijagnozu LML preporuča se učiniti biopsiju čvora kako bi se postavila dijagnoza, a za razlikovanje MBL i LML od koristi može biti CT toraksa, abdomena i zdjelice. U slučaju da se prema gore navedenim kriterijima poremećaj klasificira kao MBL, a prisutne su periferne citopenije, pretraga KS može ukazati na jaku infiltraciju stanicama B-KLL klona, pa je u tom slučaju moguće postaviti dijagnozu B-KLL i bez kvantitativnih kriterija u periferiji.

Valja podsjetiti da ovakva klasifikacija tipa poremećaja koja se temelji samo na imunološkom fenotipu ne koristi morfološke, ali ni citogenetske, molekularne niti ostale karakteristike bolesti koje su već danas pokazale izrazitu povezanost s prognozom bolesti. Zbog toga nije isključeno da će u bliskoj budućnosti doći do nove paradigme u kojoj će se klasifikacija nozološkog entiteta temeljiti na novim karakteristikama (kao što je već danas slučaj u npr. akutnim leukemijama, gdje sve važnije mjesto u klasifikaciji imaju citogenetika i molekularne pretrage).

(3) Ocjena proširenosti/uznapredovalosti bolesti

Nakon postavljanja dijagnoze tipa bolesti, dolazi ocjena proširenosti bolesti, koja se u načelu radi na temelju kliničke i hematološke procjene, prema kriterijima navedenim u tablicama 4. 5. i 6. Klinički stadiji predstavljaju jednostavno kliničko oruđe za procjenu proširenosti bolesti, ali omogućuju i procjenu ostalih važnih karakteristika kao što su predskazivanje prognoze bolesti, indikacije za terapiju te ih je moguće koristiti za stratifikaciju u kliničkim pokusima (vidi kasnije). Osnova je pretpostavka ovih sustava je da bolest postupno napreduje i da se širi. Zbog toga oni bolesnici koji imaju uznapredovalu bolest imaju veći tumor i prošireniju bolest.(4, 20, 21)

Na tablicama 4. i 5. prikazani su klinički stadiji prema Rai-i i Binet-u, koji procjenjuju veličinu tumora jednostavnim parametrima procjene veličine tumorske mase (bez preciznije kvantifikacije zahvaćenih odjeljaka) uz parametre za procjenu zatajivanja koštane srži. Pri tome najveću prognostičku snagu doprinosi zatajivanje koštane srži, ali to nije direktni znak veličine tumora nego je indirektni. Prognostička snaga im je relativno slaba ukoliko se zatajenje funkcije koštane srži izuzme.

Procjena veličine tumorske mase (TTM) razlikuje se po tome što kvantitativno procjenjuje tumorsku masu u pojedinom glavnom odjeljku, neovisno o zatajenju koštane srži (Tablica 6.). Kvantitativni karakter omogućuje nepristrano praćenje progresije bolesti i predstavlja vrlo prikladan alat za procjenu terapijskog učinka i određivanje stupnja odgovora na terapiju (vidi kasnije u tekstu). Uz to, kod većine bolesnika u kojih su zahvaćeni i periferna krv i limfoidni organi usporedbom TM_1 s TM_2+TM_3 moguće je odrediti tip raspodjele tumorske mase.(22)

Ove navedene karakteristike TTM sustava omogućuju njegovo praćenje u vremenu te procjenu dinamike bolesti, kako progresije tako i odgovora na terapiju (vidi kasnije).

(4) Prognozički faktori kod dijagnoze

Sljedeća dionica je razvrstavanje bolesnika u prognozičke grupe apriori. Osnova za odluku razvrstavanja u pojedine kategorije su u prvom redu prognozički faktori koje je moguće odrediti odmah kod dijagnoze, a odnose se na dodatnu karakterizaciju neoplastičnih stanica. Za neke od njih karakteristično je da se u načelu ne mijenjaju tijekom evolucije bolesti što se odnosi npr. na mutacijski status IgVH gena, ali je to zbog izrazite složenosti neprikladno za rutinsku kliničku praksu. Zbog toga se koriste pretrage koje imaju visoku korelaciju s mutacijskim statusom, ali imaju i izvan toga neovisnu prognozičku snagu. Danas se najčešće koristi određivanje izražaja CD38 i ZAP-70 protočnom citometrijom ili imunohistokemijski, pri čemu nađena viša vrijednost korelira s lošijom prognozom.(23-30) Citogenetika ili molekularne pretrage (FISH) za određivanje: del(11q22-23); +12; del(13q14); del(17p13) pokazuju neovisnu jaku prognozičku snagu. Ove pretrage pokazale su se korisnim za stratifikaciju bolesnika u grupe koje različito reagiraju na pojedine lijekove, pa ih je obavezno napraviti i neposredno prije terapije kako bi se ocijenio postotak stanica zahvaćenih promjenom. Ukoliko je postotak stanica s del(17p) veći od 20% bolesnik se razvrstava u skupinu s delecijom gena p53.(31)

S druge strane, niz dodatnih čimbenika više povezanih sa stanjem bolesnika također ima jaku prognozičku snagu, pa se često koristi veći broj različitih parametara, te se multivarijatno analizira njihov utjecaj na prognozu. Zbog navedenog treba razlikovati tri vrste čimbenika, s obzirom na uzročnu povezanost ili nepovezanost s B-KLL. Prvo, one koji su povezani s B-KLL klonalnom neoplastičnom bolesti (veličina, raspodjela, brzina rasta tumora, mutacijski status, CD38, ZAP-70, FISH, odgovor na terapiju i slično)(4, 19-21, 31-39); drugo, one koji su povezani sa zatajivanjem organa (miješana grupa, jer mogu biti posljedica i same osnovne neoplastičke bolesti ali i posljedica pridruženih bolesti, npr. anemija, trombocitopenija čije uzroke treba pažljivo evaluirati); te treće, one čimbenike koji su povezani s bolesnikom a ne direktno s neoplazmom (dob, spol, pridružene bolesti).(29, 40-43)

Na temelju jakih neovisnih prediktora izračunavaju se indeksi koji se pokazuju vrlo dobrima u odnosu na duljinu preživljenja. Međutim, u stratifikaciji bolesnika za liječenje koje se prilagođava riziku treba biti oprezan, jer se složeni indeksi sastoje od čimbenika koji pripadaju u svaku od tri navene grupe. Pri tome, ukoliko je loša prognoza povezana s prvom grupom čimbenika, onda to može opravdati primjenu agresivnije terapije. Ukoliko je pak s druge strane, loša prognoza povezana s trećom grupom čimbenika, onda to ukazuje na vrlo lošu sposobnost za primanje agresivne terapije i u stvari sugerira primjenu manje agresivnog liječenja. Slično je sa prognozičkim nomogramom (Wierda, 2007), koji je pokazao prognozičku snagu, ali kao putokaz za terapiju nije prikladan zbog jake ovisnosti prognoze o faktorima iz treće grupe. (44, 45)

(5) Indikacije za terapiju – kriteriji za početak liječenja

Osnova za odluku temelji se isključivo na procjeni parametara koji su povezani s neoplastičkim B-KLL klonom.(3) Zbog toga je kod svih parametara koji mogu biti uzrokovani i neovisno o neoplazmi, potrebno pažljivo evaluirati u kojoj su mjeri povezani s neoplastičnim klonom (npr. vrućica, anemija i slično). Kriterijski

parametri mogu se razvrstati u tri različita tipa: 1. Kvantitativni parametri kod kojih je konsenzusom definiran prag za koji se smatra da opravdava početak terapije, npr. anemija definirana određenom razinom hemoglobina, trombocitopenija definirana brojem trombocita, organomegalija definirana veličinom slezene ili limfnih čvorova. 2. Podaci dobiveni praćenjem koji omogućuju procjenu brzine pogoršavanja nalaza, npr. progredijentne citopenije, progredijentna limfadenopatija i/ili splenomegalija, porast boja leukocita ili TTM vrijednosti (vidi u prethodnoj dionici). Ovdje, međutim, treba upozoriti na određene teškoće pa i kvantitativne nedorečenosti u mjerenju dinamičkih parametara, naročito u početnim fazama bolesti. Ta nedorečenost u prethodno definiranim kriterijima progredijentnosti, unatoč vrlo atraktivnom konceptu, često dovodi do odgađanja odluke do onog časa kada se dosiže apsolutna vrijednost praga koji je postavljen kako je opisano pod brojem jedan. 3. Kvalitativni kriteriji pojave nekog simptoma, prijeteće oštećenje organa i slično, a za što se smatra posljedicom aktivnosti same neoplastičke bolesti.

Definiranje indikacija za terapiju je od praktičke koristi, jer usmjeruju liječenje prema uzrocima tegoba. Ako se npr. kao indikacija za terapiju prihvati jaki gubitak tjelesne mase (više od 10% u 6 mjeseci) onda je kao kriterij uspješnosti provedene terapije primjerenije uzeti oporavak tjelesne mase nego smanjenje broja limfocita. Jednako tako prisutnost nepovoljnih prognostičkih čimbenika samo po sebi ne mora biti dovoljno opravdanje za početak terapije, iako to predstavlja otvoreno i važno istraživačko pitanje. Zbog toga se, na temelju do sada provedenih kliničkih istraživanja, danas smatra da asimptomatski bolesnici ne zahtijevaju terapiju dok simptomatski (s aktivnom/progresivnom bolesti) predstavljaju indikaciju za terapiju.(3) Valja istaknuti da sama indikacija istovremeno ukazuje na neposredne terapijske ciljeve (!). Danas se nastoje kombinirati kriteriji praga s dinamičkim kriterijima, što je prikazano na tablici 7. Vidljivo je da se koristi više kriterija koji mogu biti kriteriji praga, dinamike i kvalitativnih promjena. Iako je dovoljno za indiciranje terapije prisustvo samo jednog od kriterija, važno je da taj kriterij bude uvjerljiv, a prisutnost više kriterija svakako olakšava odluku. Kod dinamičkih kriterija je to posebno važno, pa je dobro usporediti trendove porasta tumorske mase sa trendovima produbljivanja anemije i/ili trombocitopenije.

(6) Shema pretraga

Nakon što je postavljena indikacija za početak liječenja potrebno je učiniti neposrednu predterapijsku evaluaciju. Radi se o najširem ukupnom programu kliničke obrade. Uz ažuriranje neposrednog predterapijskog statusa bolesti potrebno je učiniti procjenu općeg stanja i pridruženih bolesti. Danas se najčešće koriste modifikacije CIRS (Cumulative Illness Rating Scale).(40) Priređene su elektronske varijante i simulacija (Slika 2. i Slika 3.).

Na tablici 8 prikazana je opća shema pretraga koje se koriste u predterapijskoj obradi, praćenju terapije i reevaluaciji nakon terapije. Predterapijska obrada se u otprilike trećine bolesnika radi odmah kod postavljanja dijagnoze. To su oni bolesnici kod kojih je odmah prisutna indikacija za terapiju. Ostale bolesnike se nakon postavljanja dijagnoze prati do zadovoljavanja kriterija za početak terapije. Polovina bolesnika koja se prati (1/3 od ukupnog broja) nikad ne dosegne kriterije za početak terapija a druga polovina te kriterije dosegne, ali u različitom vremenskom razdoblju, od nekoliko mjeseci do više od 10 godina. Zbog toga predterapijska obrada traje različito, a uz to je moguće razlikovati više specifičnih kliničkih pitanja na koje je potrebno dobiti odgovor (vidi u tablici 9.). To su nakon otkrivanja bolesti (1), diferencijalna dijagnoza (2), ocjena proširenosti bolesti (3), ocjena prognostičkih grupa i dopuna rutinske obrade (4), te kliničko praćenje parametara koji služe kao kriteriji za početak terapije (5). Neposredna predterapijska obrada (6) omogućuje definitivnu klasifikaciju bolesti, definitivnu procjenu prognostičkih parametara, kao i općeg stanja bolesnika, eventualnih pridruženih bolesti i infektološkog statusa. Slijedi praćenje tijekom terapije (7) te na kraju terapije evaluacija postignutog odgovora (8). Nakon toga u pravilu opet slijedi praćenje bez terapije (5'), nakon čega se u slučaju potrebe i ponovne potrebe za novom linijom terapije ponovno vrši predterapijska obrada (9).

Tablica 9. prikazuje više razrađene pretrage prema gore navedenim dionicama i ciljevima. U Hrvatskoj je moguće učiniti sve navedene pretrage, ali sve nije moguće učiniti u svim centrima. Za pretrage koje nije moguće učiniti u lokalnom centru, moguće je bolesnika poslati na obradu u jedan od centara u kojem je moguće učiniti potrebne pretrage, kako bi svim bolesnicima u Hrvatskoj omogućili jednaki dogovoreni standard dijagnostike i liječenja.

Prve tri **grupe (1-3)** odnose se na klinički pregled i rutinske hematološke pretrage, na temelju kojih se određuju klinički stadiji i TTM, **grupe (4-5)**. Priređen je elektronički kalkulator za procjenu veličine tumorske mase, raspodjele tumorske mase i brzine rasta tumorske mase (vidi kasnije).

Grupe (6-9) obuhvaćaju citološke pretrage, protočnu citometriju, citogenetsko molekularne pretrage i histologiju. Iako je prema novim definicijama za dijagnozu B-KLL dovoljan nalaz periferne krvi, u određenim slučajevima potrebno je već pri dijagnozi učiniti pretragu koštane srži i limfnog čvora za citološku, histološku i imunofenotipsku te molekularnu obradu, kao što je prikazano na tablici 9.

Citološka pretraga periferne krvi je lako dostupna, pa se rutinski koristi u svim fazama obrade, uključujući i praćenje prije i tijekom terapije. Citološka punkciju koštane srži obavezno se radi pri dijagnozi, neposredno prije primjene terapije i nakon završene terapije. Citologija limfnog čvora radi se u slučaju kliničke indikacije.

Za dijagnozu B-KLL potrebno je potvrditi tipični imunofenotip (restrikcija lakih lanaca uz izražaj slg slabog intenziteta, CD5+, CD19+, CD20 slab, CD23+) na limfocitima u perifernoj krvi metodom protočne citometrije. Za dijagnozu, odnosno procjenu proširenosti i zahvaćenosti pojedinih odjeljaka mogu biti uzorkovani limfni čvorovi i koštana srž. Preporučeni osnovni dijagnostički panel za metodu protočne citometrije je kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, za metodu imunohistokemije je: CD3, CD5, CD10, CD 20, CD23, CiklinD1. Nakon potvrđivanja dijagnoze potrebno je odrediti osnovne prognostičke biljege CD38 i/ili ZAP-70 na limfocitima u perifernoj krvi (s obzirom da su rezultati validirani u tom odjeljku i na moguć različiti izražaj u drugim odjeljcima). Imunofenotipizaciju je potrebno ponoviti prije početka liječenja i to na uzorku periferne krvi, odnosno na uzorcima iz drugih odjeljaka ukoliko je došlo do značajnog porasta tumorske mase u pojedinom odjeljku (moguća evolucija ili transformacija bolesti).

Po završetku liječenja imunofenotipizacijom periferne krvi i koštane srži procjenjujemo minimalnu ostatnu bolest (eng. Minimal residual disease – MRD). Preporučeni osnovni panel za određivanje MRD-a je CD19/CD5/ κ/λ , koji se koristi i pri dijagnostici, ali za MRD pokazuje relativno slabu osjetljivost, pa je poželjno koristiti jednu od osjetljivijih četverostukih kombinacija, kao npr. CD19/CD5/CD20/CD79b. S obzirom na brojne nove spoznaje o biologiji B-KLL-a, navedeni osnovni paneli mogu biti prošireni dodatnim biljezima.

Citogenetika ili molekularne pretrage (FISH) za određivanje: del(11q22-23); +12; del(13q14); del(17p13). Navedeni osnovni panel treba napraviti pri dijagnozi, neposredno prije početka terapije (prve i drugih linija liječenja), s obzirom na mogućnost selekcije i evolucije malignog klon, stjecanja novih promjena tijekom progresije bolesti i liječenja, te utjecaja na izbor liječenja (npr. del17p). Osnovni panel može biti proširen i drugim probama.

Biopsiju kosti potrebno je napraviti pri dijagnozi, a u slučaju potrebe potrebno je učiniti i biopsiju limfnog čvora, obavezno u slučaju sumnje na transformaciju (Richterov sindrom).

Grupe (10-11) predstavljaju rutinsku laboratorijsku obradu.

Grupa 12 obuhvaća metode oslikavanja. Slične podatke je moguće dobiti različitim metodama oslikavanja. Danas se UZV koristi za evaluaciju abdominalne limfadenopatije i splenomegalije, a uz to se sve češće koristi UZV za verifikaciju perifernih limfnih čvorova, koje je u načelu moguće ocijeniti i kliničkim

pregledom jednako tako kao i procjenu veličine slezene. Smatra se međutim, da je ipak zlatni standard MSCT za procjenu torakalne limfadenopatije ali i za procjenu abdominalnih i zdjelčnih limfnih čvorova.

Grupe (13-14) predstavljaju rutinske kardiološke i infektološke pretrage.

Grupa 15 obuhvaća sve pretrage za koje se može pojaviti klinička indikacija.

Grupa 16 predstavlja skalu za procjenu kumulativnog učinka prisutnih bolesti, te se koristi za terapijsku stratifikaciju. Na temelju podataka prikupljenih u grupama 1-15 procjenjuje se zahvaćenost pojedinih organskih sustava, te se s obzirom na jačinu poremećaja, vrši bodovanje. Priređen je elektronski kalkulator koji olakšava procjenu. Kalkulatori u elektroničkom obliku prisutni su na web-u, za sada na adresi <http://www.ttm-cll.org>

Grupa 17 rezervirana je za istraživačke pretrage i može se po volji povećavati. Ovisno o planiranom istraživačkom protokolu moguće je predvidjeti uzimanje istraživačkih uzoraka u bilo kojoj vremenskoj točki.

(7) Individualiziranje terapije – definiranje cilja i strategije, stratifikacija bolesnika

Na kraju završenog dijagnostičkog postupka u dionicama 1-6 potrebno je donijeti odluku o terapiji. Odluka se donosi na temelju integracije faktora sa strane neoplazme s jedne, i faktora sa strane bolesnika s druge strane. Pri tome treba balansirati želje s mogućnostima. Naime, nema dvojbe da bi osnovni **cilj** svakog liječenja trebao biti izlječenje. Postavljaju se međutim pitanja: Da li je cilj dohvatljiv? Da li je prihvatljiv rizik? Taj rizik ovisi o sposobnosti bolesnika da primi terapiju, tj. o procjeni općeg stanja bolesnika. Ukoliko je odgovor potvrđan na oba pitanja odlučuje se za strategiju koja bi trebala dovesti do dugotrajne remisije i izlječenja. Primjenjuje se dokazano učinkovita terapija, danas pretežno kemo-imunoterapija, a ukoliko to nije dovoljno terapija se pojačava, uključujući metode alotransplantacije. Nastoji se postići eradikacija bolesti, često do granice tolerancije, a učinak se mjeri negativizacijom minimalne ostatne bolesti (engl. MRD). Ukoliko se pak rizik procjenjuje prevelikim, odlučuje se za manje agresivnu terapijsku strategiju s ciljem kontrole bolesti. Legitimni ostvariv cilj terapije postaje postizanje remisije, stabilizacija bolesti ili održanje kvalitete života, a ne negativizacija MRD. U tom slučaju primjenjuju se manje „agresivne“ terapijske strategije kako bi se postigla željena (ili moguća) razina terapijskog odgovora. Daje se dakle čim manje terapije s kojom je moguće ostvariti željeni cilj.

Bolesnici se pri odabiru terapije stratificiraju s obzirom na opće stanje i pridružene bolesti, te s obzirom na prisutnost delecije gena p53 /del(17p)/, u 4 kategorije. (46, 47)

Bolesnik se klasificira kao sposoban (engl. „fit“, „Go Go“) ukoliko ima niski skor komorbiditeta (npr. CIRS-G < 6). Iako dob u procjeni CIRS-G ne ulazi u kalkulaciju, poznato je da je dob izuzetno važan faktor, pa ga svakako treba uzeti u obzir. Uobičajeno je postavljanje dobne granice za stratifikaciju u terapijske grupe. Danas se granica postavlja na 70 godina, a u skladu sa sve duljim očekivanim preživljenjem granica ima tendenciju porasta. Bolesnik u dobi iznad 70 godina može se smatrati sposobnim za agresivnu terapiju, ukoliko je odličnog zdravlja, bez bitnog komorbiditeta, iako se u toj dobi za to kvalificira mali broj bolesnika. Bolesnici stariji od 70 godina (u pravilu), kao i mlađi ukoliko imaju značajni komorbiditet klasificiraju se kao nesposobni za agresivnu terapiju (eng. „unfit“, „Slow Go“, „frail“). Iako je ovaj koncept vrlo dobar i važan, problemi mogu nastupiti ukoliko se kriteriji primjenjuju na različite načine, zbog čega pojedine kliničke studije imaju različite bolesnike u pojedinom stratumu, pa to može bitno smanjiti vjerodostojnost usporedbe. Svjedoci smo

aktualnog prijepora između američkih i europskih autora koji se temelji baš na tom aspektu selekcije bolesnika. Zbog toga smatramo da je ovaj aspekt potrebno čim više temeljiti na nepristranim jasnim kriterijima.

Bolesnici kod kojih je prisutna delecija gena p53 /del(17p)/ imaju vrlo lošu prognozu, a to je povezano s vrlo slabim terapijskim odgovorom na inače učinkovitu antilimfocitnu terapiju. Njih ima do 10% od ukupnog broja bolesnika. (31)

Na temelju ova dva kriterija bolesnici se stratificiraju u 4 stratuma: (1) Opće stanje dobro (sposoban za agresivnu terapiju) bez delecije gena p53; (2) Opće stanje dobro (sposoban za agresivnu terapiju) sa delecijom gena p53; (3) Opće stanje loše (nesposoban za agresivnu terapiju) bez delecije gena p53; (4) Opće stanje loše (nesposoban za agresivnu terapiju) sa delecijom gena p53.(46)

TERAPIJSKI POSTUPAK

(1) Terapijske preporuke temeljene na dokazima

Učinkovitost terapije sustavno se istražuje, pa se određivanje terapije temelji na provedenim randomiziranim kliničkim pokusima koji uspoređuju pojedine terapijske strategije. Iako je ovaj postupak nezaobilazan, u praksi on danas predstavlja usko grlo u okviru ukupnih kliničkih istraživanja, obuhvaćajući manje od 15% svih kliničkih istraživanja. Razlozi su za to višestruki - od administrativnih, logističkih, skupoće što zahtjeva izdašno sponzoriranje (tako su danas akademski pokusi izuzetak), do metodoloških razloga koji su dijelom i posljedica potrebnog dugog vremenskog razdoblja za provedbu pokusa. Često se događa da se standardna terapija koja je bila korištena kao komparator novog liječenja u međuvremenu mijenja, pa je upitna ukupna korist takvog pokusa, jer ostavlja otvoreno pitanje kakva bi bila usporedba istraživanog liječenja s novim komparatorom. Ipak, i pri tome je prisutan paradoks da regulatori prihvaćaju za registraciju lijekove na temelju pokusa faze III, koji su rađeni s komparatorima u vrlo niskim dozama(48-50), dok se istovremeno u preporukama tvrdi da je terapijski uspjeh takve terapije izrazito skroman. Najbolji primjer je klorambucil koji se kao komparator u navedenim pokusima koristi u vrlo niskim dozama, dok su objavljeni randomizirani pokusi više kooperativnih grupa (IGCI, EORTC, Britanski) pokazali da srednje, a pogotovo visoke doze lijeka imaju vjerodostojno veću učinkovitost.(51-54) Dobra iskustva imaju hrvatski hematolozi i izvan randomiziranih pokusa, pa je u tome smislu vrlo zapaženo objavljivanje dobrih rezultata autorske grupe iz KBC Zagreb.(55)

Zbog gore navedenog treba uvažiti činjenicu da se nerijetko, izvan jasnih znanstvenih dokaza promovira neko liječenje na temelju rezultata ranih faza kliničkog istraživanja, pa se manje radi o dokazima koji se temelje na činjenicama, a više na mišljenju pojedinih autoriteta. Zbog svega toga se u različitim nacionalnim preporukama navode različiti terapijski pristupi, dijelom temeljni i na vlastitom iskustvu, a neki rezultati unatoč objavljivanju u poznatim svjetskim časopisima se (neopravdano) zaobilaze.

U praktičnom smislu, na temelju dijagnostičkog postupka kojim se određuje tip i podtip bolesti, te nakon stratifikacije bolesnika prema dobi i prema komorbiditetu, postavljaju se realni terapijski ciljevi. To se odnosi na činjenicu da danas još nema učinkovite, a prihvatljivo toksične terapije koja bi polučila eradikaciju bolesti i posljedično izlječenje. Štoviše, forsiranje terapije za postizanje molekularne remisije može biti neprihvatljivo toksično. Zbog toga realni cilj može biti i manje od vrhunskog cilja (izlječenja), tako da prihvatljiv cilj može biti postizanje kliničke remisije, suzbijanje simptoma uz redukciju tumora te održavanje dobre kvalitete života uz kontrolu progresije bolesti. Odabir vrste liječenja, kao i strategije primjene terapije moraju biti sukladni realno

postavljenim ciljevima. Posebno treba paziti na izbjegavanje forsiranja iste terapije ukoliko se ne postižu zacrtani rezultati. Iako je opravdano postaviti čim viši cilj (izlječenje, molekularna remisija; potpuna hematološka remisija; potpuna klinička remisija; parcijalna remisija; stabilna bolest) terapiju treba pažljivo pratiti obzirom na pojavu toksičnosti, te po potrebi ciljeve modificirati i uskladiti s mogućnostima. Posebno valja voditi računa o imunosupresiji koja se javlja i kod neliječene bolesti, ali se može znatno produbiti forsiranjem jakih antilimfocitnih lijekova.

Ukoliko se terapijom postigne remisija duljeg trajanja (više od godinu dana, a prema nekim autorima i više od 2 ili 3 godine), opravdano je u relapsu bolesti ponovno pokušati istom terapijom koja se pokazala učinkovita. (46, 47) Takvu je terapiju opravdano ponavljati dok se trajanje postignute remisije ne skрати na 1 godinu, nakon čega je opravdano ići na drugu liniju terapije. Alogenična transplantacija pokazala se kao mogućnost za dugotrajnu kontrolu bolesti, pa ju valja razmatrati i uklopiti kao mogući dio terapijske strategije (za sada se preporuča iza druge linije terapije, dok se istražuju i strategije s pomicanjem alotransplantacije u ranije faze liječenja). Ovo se posebno odnosi na mlađe bolesnike i na bolesnike s mutacijom gena p53. (46) Terapije održavanja mogla bi imati važnu ulogu, ali do danas nema uvjerljivih dokaza koji se temelje na randomiziranim kliničkim pokusima.

Terapijski učinak posljedica je ukupnih terapijskih intervencija, kako antineoplastičke, tako i potporne pa je uz antineoplastičku terapiju posebno važna i potporna terapija .

(2) Kriteriji za procjenu odgovora na terapiju

Na tablici 10. prikazani su kriteriji za procjenu terapijskog učinka. Kriteriji u pravilu koriste ista uporišta, temelje se na procjeni parametara tumorske mase u pojedinim odjeljcima s jedne strane, a parametrima za procjenu mijelopoeze s druge strane. Kriteriji su nešto različiti u NCI/iwCLL kriterijima (3, 9) i dolje opisanim kriterijima (IGCI, EORTC) (51-53, 56), a s obzirom na kontinuirani kvantitativni karakter procjene odgovora koji se temelji na određivanju TTM skora, moguće je, za potrebe pojedinog specifičnog istraživanja KROHEM-a, kriterije modificirati. Valja napomenuti da niti jedna od uobičajenih preporuka ne zahtijeva procjenu oporavka imunopoeze, iako je poznato da su danas na raspolaganju vrlo učinkovite (ali ne dovoljno selektivne) antilimfocitne terapije, pa i lijekovima uzrokovana komponenta imunodeficiencije može trajati i godinama nakon što je terapija primijenjena. Ukoliko bi se držali općenite onkološke definicije potpune remisije kao odsustva svih znakova bolesti i oporavka svih insuficijencija, broj publiciranih potpunih remisija bio bi drastično manji. Prolongirana, terapijom dodatno inducirana imunodeficiencija je vrlo važna s kliničkog stajališta kao meta za profilaksu i postupak s mogućim učestalim infekcijama.

(3) Antineoplastička terapija – terapijske opcije

Postoji više terapijskih opcija. Prikazani su primjeri terapijskih shema za **prvu liniju liječenja** u osnovnim grupama terapijske stratifikacije (tablica 11.):

(1) Bolesnici bez prihvaćenih kriterija za terapiju

Ukoliko kod bolesnika ne postoje znakovi aktivne/progresivne/simptomatske bolesti terapija se ne preporuča, nego se bolesnika samo prati. Ovaj stav je temeljen na dokazima koji su u randomiziranim pokusima prikupljeni tijekom 80-tih godina prošlog stoljeća, kada se pokazalo da terapija temeljena na klorambucilu ne doprinosi duljem preživljenju, štoviše, unatoč relativno jednostavnoj kontroli znakova bolesti i lakom postizanju kliničke remisije ukupno preživljenje je granično slabije. (51, 57, 58) Ovo je paradoks u usporedbi s općom onkološkom doktrinom da je liječenje potrebno primijeniti čim ranije i

predstavlja izuzetno važno istraživačko pitanje kako bi se iznašli načini liječenja koji bi i u ovih bolesnika produljili preživljenje. To nažalost zahtijeva vrlo dugo razdoblje praćenja, pa pokusi koji su započeti, ili koji se tek planiraju, još dugo neće moći dati odgovor na ova važna pitanja. Naime, koncept koji se često zagovara da je za uspjeh terapije potrebno postići čim dublju remisiju, odsutnost minimalne rezidualne bolesti i posljedično izlječenje bolesti bi, naravno, imao veću šansu kad bi se primijenio ranije u tijeku bolesti, a ne kao što je sada slučaj da se čeka da se potpuni razvoj bolesti i uzrokuje simptome insuficijencije. Sada se nerijetko, s jedne strane čeka, a onda se u trenutku kada je bolest uznapredovala ne primjenjuje strategija kontrole i stabilizacije, nego se forsira terapija s ciljem molekularne remisije.

(2) Bolesnici s indikacijom za terapiju, u dobrom stanju, bez delecije gena p53.

U pravilu se radi o bolesnicima mlađim od 70 godina, terapijski cilj je moguće postaviti visoko, prema potpunoj remisiji i produljenju preživljenja pa i mogućem izlječenju.

Kao standard se preporuča FCR (fludarabin, ciklofosamid, rituksimab) prema protokolu CLL8 od DCLLSG, tj. 6 ciklusa u razmaku od 28 dana ukoliko se pokaže da bolesnik dobro tolerira liječenje, a nakon toga se liječenje prekida, te se bolesnika samo prati. Ukoliko pak bolesnik dobro reagira antitumorski, ali razvije prolongiranu mijelotoksičnost, razmaci među ciklusima se se prolongiraju i/ili se smanjuje ukupna doza terapije po ciklusu. Na kraju liječenja (nakon 6 ciklusa) liječenje se prekida i izračuna se ukupna kumulativna primjenjena doza te se izrazi i kao intenzitet doze po mjesecu tijekom razdoblja u kojem se terapija primjenjivala.(59)

Kod bolesnika koji su neprikladni za terapiju fludarabinom i/ili rituksimabom predložimo klorambucil±R. Važno je primijeniti klorambucil u dovoljno visokim dozama (HD-CLB: 8-10 mg/m² dnevno, prosječno 15 mg dnevno kontinuirano do potpunog odgovora ili pojave toksičnosti), prema protokolu IGCI-CLL02 ili EORTC CLL-3. Ova doza klorambucila je u mjesec dana 6-7 puta viša od doze (40 mg/m² svaka 4 tjedna) koja se koristila kao komparator u registracijskim pokusima za fludarabin, alemtuzumab i bendamustin. U pravilu se monoterapija klorambucilom u visokim dozama daje najmanje 4 tjedna, a u kombinaciji s rituksimabom moguće je primjenu modificirati tako da se svaki mjesec terapije uklopi pauza, jedan ili dva tjedna. U kombinaciji s rituksimabom doza klorambucila se može reducirati u broju dana (npr 10 dana) ili slično, pa i u dozi, tako da liječenje bude cikličko, a ne kontinuirano.

Ostale alternative su prikazane na tablici, treba istaći da dio lijekova koji dolaze u obzir još nije registriran u Hrvatskoj.(2, 50, 60, 61)

(3) Bolesnici s indikacijom za terapiju, u dobrom stanju, sa delecijom gena p53.

Radi se o bolesnicima koji imaju lošu prognozu, a odlikuju se slabim odgovorom na terapiju koja se temelji na fludarabinu, vjerojatno i alkilirajućim lijekovima, pa se preporuča indukcija s alemtuzumabom i kombinacijama te elektivna alogenična transplantacija matičnih stanica.(2, 49, 62-67) Za FCR terapiju još nema dovoljno dokaza da je učinkovita u ovoj indikaciji, pa smatramo da se ne može preporučiti kao standard, dolazi u obzir kao alternativno liječenje.

Alternative su prikazane na tablici. Dio alternativnih lijekova nije registriran u Hrvatskoj

(4) Bolesnici s indikacijom za terapiju, u lošem zdravstvenom stanju, bez delecije gena p53.

U pravilu se radi o bolesnicima starijim od 70 godina, s prisutnim komorbiditetom zbog čega nisu sposobni za agresivni terapijski pristup, pa je prema tome potrebno modificirati terapijski cilj i zadovoljiti se kliničkom remisijom ili stabilizacijom bolesti uz dobro očuvanu kvalitetu života.

Kao standard se preporuča klorambucil u srednjim ili visokim dozama, danas sve češće uz rituksimab, a kao alternativa CVP+R ili niže doze F ili FA ili FCR, dok dio alternativnih lijekova nije registriran u Hrvatskoj.

(5) Bolesnici s indikacijom za terapiju, u lošem zdravstvenom stanju, sa delecijom gena p53.

Ovi bolesnici nisu prikladni za alogeničnu transplantaciju i općenito imaju vrlo lošu prognozu.

Kao standard se preporuča pokušati alemtuzumab, a kao alternativa CLB+R, HDDex, HDMP+R, CFAR, OFAR, dok dio alternativnih lijekova nije registriran u Hrvatskoj.

Pristup liječenju bolesnika u relapsu ovisi o vremenu koje je proteklo od prethodnog liječenja. Dok se kod kasnog relapsa preporuča ponoviti prvu linju terapije na koju je bolesnik dobro reagirao, kod ranog relapsa logično je promijeniti terapiju (**druga linija liječenja**).

(6) Bolesnici u ranom relapsu, u dobrom zdravstvenom stanju, sa ili bez delecije gena p53.

Kao standard se pokušava reindukcija alemtuzumabom i kombinacijom alemtuzumaba i fludarabina te elektivna alogenična transplantacija. Kao alternativa dolazi u obzir pokušaj terapija koja nije bila u prvoj liniji, što je prikazano na tablici.

(7) Bolesnici u ranom relapsu, u lošem zdravstvenom stanju, sa ili bez delecije gena p53

Kao standard pokušava se kontrola bolesti s alemtuzumabom ili alternativno s terapijom koja nije bila korištena u prvoj liniji.

(4) Potporna terapija

Ovaj dio smjernica bit će preuzet iz postupnika, odnosno smjernica Radne skupine KROHEM-a za potpurnu terapiju u hematologiji, koje su trenutno u izradi.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza pojedinih entiteta leukemijskih kroničnih limfoproliferativnih bolesti

SZO – klasifikacija	Entitet	% učestalosti od ukupnog broja leukemičnih oblika (>5x 10 ⁹ /L)	% leukemičnih (>5 x 10 ⁹ /L) od ukupnog broja entiteta	% limfoma od ukupnog broja entiteta	Medijan preživljavanja (mj.)	Osnovne kliničke značajke pojedinog entiteta
B-neoplazme (oko 94%)	KLL/LML	80	90	10	>72	Progresivna infiltracija malih limfocita u KS, PK, LČ, slezeni i ostalim organima
	FL	5	5	95	96-144	Leukemična slika indolentnog folikularnog limfoma
	LPS	<2	20	80	36-60	Leukemična slika limfoma plaštenih („mantle“) stanica
	SLMZ/SLVL	<2	50	50	120	Leukemični oblik spleničnog B-staničnog limfoma marginalne zone; leukemični limfociti mogu imati vilozne izdanke
	MALT	<1	10	90	120	Leukemični oblik limfoma povezanog s limfatičkim tkivom sluznice (probavnog sustava, dišnog sustava)
	PLL	<2	100	0	36	Hiperleukocitoza, izrazita splenomegalija, agresivan tijek
	TL	<2*	100*	0	>80	Pancitopenija, splenomegalija, retikulinska fibroza srži, povoljna reakcija na splenektomiju
T-neoplazme (oko 6%)	PLL	<4	95	5	6-12	Česta infiltracija kože, hepatosplenomegalija, infiltracija CNS-a, agresivan tijek
	TLLO(HTLV-1+)	<1	30	70	5-13	Infiltracija kože, organomegalija, hiperkalcemija, prisutan HTV-1 virus, agresivan tijek
	Sezarijeva bolest/Mycosis fungoides	<1	5	95	>120	Leukemični oblik karakterizira nalaz tipičnih Sezarijevih stanica; znatno je češći kožni oblik Mycosis fungoides
	LGL	<1	100	0	60	Infiltracija KS i PK granuliranim limfocitima (VGL), granulocitopenija
	UKUPNO	100				

Legenda: KLL – kronična limfocitna leukemija; LML – limfom malih limfocita; FL – folikularni limfom; SLMZ/SLVL – splenični limfom marginalne zone/splenični limfom viloznih stanica; PLL – prolimfocitna leukemija; TL triholeukemija; TLLO – sindrom T-stanične leukemije/limfoma odraslih; LGL – leukemija granuliranih limfocita; KS – koštana srž; PK – periferna krv; LČ – limfni čvor; VGL – veliki granulirani limfociti; * iznimka u kvantitativnom smislu za dijagnozu leukemije.

Tablica 2. Faze i ciljevi djelovanja u dijagnostičkom postupku i pripremi za definiranje terapijskog cilja i strategije

Faza i ciljevi djelovanja	Osnova za odluku	Kriteriji	Moguće varijante (kategorije) klasifikacije
1 Otkrivanje bolesti; Kontakt bolesnika i hematologa	<ul style="list-style-type: none"> limfocitoza (70-80%) i/ili Povećani čvor/slezena (20-30%) 	<ul style="list-style-type: none"> Klinika i hematološki nalaz 	
2 Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza	<ul style="list-style-type: none"> Klon tipičnog KLL fenotipa (periferna krv i/ili koštana srž i limfni čvor) Ostale limfoproliferativne bolesti, s limfocitozom 	<ul style="list-style-type: none"> Morfologija + karakteristični fenotip uz kvantifikaciju nalaza Razlika u fenotipu i/ili morfologiji 	<ul style="list-style-type: none"> KLL (72%) LML (8%) MBL B (14%): FL, SLMZ/SLML, MCL, PLL, MALT, TL T (6%): PLL, TLLO, Sezary, LGL
3 Ocjena proširenosti	<ul style="list-style-type: none"> Klinička i hematološka procjena 	<ul style="list-style-type: none"> Rai, Binet, TTM 	<ul style="list-style-type: none"> 0, I, II, III, IV A, B, C Kontinuirana varijabla veličine i raspodjele tumorske mase
4 Razvrstavanje u prognostičke grupe apriori	<ul style="list-style-type: none"> Prognostički faktori kod dg. (apriorni), te kombinacije (PI) 	<ul style="list-style-type: none"> Prognostički markeri (CD38 i ZAP), FISH(4), prognostički indeksi, mutacijski status 	<ul style="list-style-type: none"> Dobra prognoza / Loša prognoza bolesti
5 Indikacije za terapiju	<ul style="list-style-type: none"> Kvantitativni parametri praga Dinamički kriteriji Kvalitativni kriteriji 	<ul style="list-style-type: none"> Jaka anemija, trombocitopenija, organomegalija Trendovi porasta tumora (DT), progredijentne citopenije, Prisutnost simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> Uznapredovali stadij vs rana bolest Brzo progresivna bolesti vs stabilna, sporo progresivna bolest Prisutni simptomi vs asimptomatski <p><i>Rana, stabilna asimptomatska bolest= samo praćenje</i> <i>Bilo koji ostali = indikacija za terapiju</i></p>
6 Neposredna predterapijska evaluacija te procjena općeg stanja i pridruženih bolesti	<ul style="list-style-type: none"> Klinička i laboratorijska procjena 	<ul style="list-style-type: none"> Ažuriranje i dopuna nalaza CIRS 	<ul style="list-style-type: none"> dobro stanje* slabo stanje**
7 Individualiziranje terapije Definiranje cilja i strategije	<ul style="list-style-type: none"> Faktori sa strane neoplazme Faktori sa strane bolesnika 	<ul style="list-style-type: none"> Razlika u uznapredovalosti i progresivnosti, p53 Opće stanje i pridružene bolesti 	<p><i>Stratifikacija (2x2):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bez Del (17p) vs Del(17p) Sposoban/nеспособan <p><i>Cilj i strategija (u interakciji s 4 strat.):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Eradikacija ili Kontrola bolesti

kratki komentar: tablica prikazuje faze djelovanja tijekom dijagnostičkog postupka. Faze 1-4 provode se u jednom boravku (tempu), međusobno se razlikuju obzirom na cilj, osnove za odluku i kriteriji, te na kraju predložene moguće varijante tj. kategorije klasifikacije. Predviđa se da otprilike samo jedna trećina bolesnika ima prisutne indikacije za terapiju već pri dijagnozi. Ukoliko nisu prisutni kriteriji za početak terapije (indikacije), bolesnik se prati do pojave terapijske indikacije. Ovo razdoblje može trajati različito, otprilike trećina bolesnika nikad ne ispuni kriterije za terapiju, a kod trećine nakon različito dugog razdoblja praćenja. Ako bolesnik zadovolji kriterije odmah pri dijagnozi, ili nakon različito dugog razdoblja praćenja potrebno je učiniti i neposrednu predterapijsku evaluaciju. Opseg obrade je u svakoj fazi različit (vidi tablicu 8), a predterapijski mora biti najpotpuniji i mora omogućiti sve potrebne elemente za stratifikaciju bolesnika i definiranje terapijskog cilja. * "fit"=sposoban za terapiju („GoGo“); ** "unfit"=nesposoban za terapiju („SlowGo“)

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza klonalnih B limfoproliferativnih bolesti na temelju imunofenotipa

Biljezi	Primjena	B-KLL (80-90%)		Ostale limfoproliferativne bolesti s limfocitozom (10-20%)				
		Bolest:		KLL	PLL	TL	LMZ	FL
Klonalnost (κ/λ)	D,M		+	+	+	+	+	+
CD19	D,M		++	++	+++	++	++	+++
CD20	D,M		slab	+++	+++	++	++	++
CD5	D,M		++	-/+	-	-/+	-	++
CD23	D		++	-/+	-	-/+	-	-
CD10	D		-	-/+	-	-/+	++	-
slg	D		slab	+++	+++	++	++	++
CD79b	M		-	++	++	++	++	++
Dodatni	D			CD11c,CD25,				
	D,M			CD103				
	P		CD38, ZAP-70	Ciklin D1				

Legenda: KLL – kronična limfocitna leukemija; LML – limfom malih limfocita; FL – folikularni limfom; LMZ – limfom marginalne zone; PLL – prolifocitna leukemija; TL triholeukemija; LPS – limfom plaštenih stanica

Primjena: D – dijagnostički; M – MRD (minimalna rezidualna bolest); P - prognoza

Tablica 4. Klinički stadiji prema Rai-u (Rai KR et al. Blood 1975,46(2):219-234.)

STADIJ	OPIS	RIZIK
0	Limfocitoza, limfociti u perifernoj krvi $> 15 \times 10^6/l$ i $> 40\%$ limfocita u srži	Niski
I	Stadij 0 s povećanim limfnim čvorom (čvorovima)	Intermedijarni
II	Stadij 0-I sa splenomegalijom, hepatomegalijom ili oboje	Intermedijarni
III*	Stadij 0-II s hemoglobinom < 110 g/L ili hematokrit < 0.33	Visoki
IV*	Stadij 0-III s trombocitima $< 100 \times 10^9/L$	Visoki

*imunološki uvjetovane citopenije ne uklapaju se u ovo definiranje stadija

Tablica 5. Klinički stadiji prema Binet-u (Binet JL et al. Cancer 1981;48(1):198-206.)

STADIJ	OPIS	RIZIK
A	Hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti $\geq 100 \times 10^6/L$ i < 3 zahvaćene regije	Niski
B	Hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti $\geq 100 \times 10^6/L$ i ≥ 3 zahvaćene regije	Intermedijarni
C*	Hemoglobin < 100 g/L i/ili trombociti $< 100 \times 10^6/L$ i bilo koji broj zahvaćenih regija	Visoki

*imunološki uvjetovane citopenije ne uklapaju se u ovo definiranje stadija

Tablica 6. Određivanje veličine tumorske mase: TTM-skor (Jakšić B, Vitale B. Br J Haematol. 1981 Nov;49(3):405-13.)

ODJELJAK	PREDSTAVNIK	VELIČINA
TM ₁ - koštana srž i periferna krv	broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{ ly } \times 10^6/L$
TM ₂ - limfni čvorovi	promjer najvećega palpabilnoga čvora	cm
TM ₃ - slezena i jetra	palpabilna slezena od lijevog rebrenog luka	cm
TTM :		TM ₁ +TM ₂ +TM ₃

Legenda: |ly| - apsolutan broj limfocita; TTM - ukupna tumorska masa

Raspodjela tumorske mase (TD) izračunava se kao kvantitativni parametar prema formuli: $TD = \frac{TM_1}{TTM}$.

Udvostručenje tumorske mase (DT) izračunava se prema formuli: $DT = \frac{M \times TTM_{beg}}{TTM_{end} - TTM_{beg}}$

pri čemu je TTM_{beg} veličina tumorske mase na početku razdoblja M, TTM_{end} je veličina tumorske mase na kraju razdoblja M, M je interval između TTM_{beg} i TTM_{end} u mjesecima. M treba biti najmanje 3 mjeseca.

Tablica 7 Kriteriji za aktivnu (progresivnu/simptomatsku) bolest

Kriterij	Prag	Dinamika	Kvalitativno	Komentar
1	Hemoglobin	< 100 g/L	Trend (pogoršanje)	Razina anemije koja se koristi pri određivanju klinički stadija prema Rai-u i Binet-u.
2	Broj trombocita	< 100 x 10 ⁹ /L	Trend (pogoršanje)	Razina trombocitopenije koja se koristi kao prag pri određivanju kliničkih stadija prema Rai-u i Binet-u.
3	Velika tumorska masa	TTM > 15	TTM DT < 12 mj	Ispod 9 nije dovoljan kriterij, između 9 i 15 je „siva zona“, iznad 15 je indikacija prisutna. *Broj limfocita sam po sebi ne predstavlja dovoljan kriterij, osim u ekstremnim slučajevima (TTM >15 = Limfociti >225x10 ⁹ /L)
4	Velika slezena	> 6 cm pod LRL ili UZV > 20 cm	**	Bol Obično se kombiniraju, ali ne nužno, ostali aspekti uključeni u dinamiku TTM (**)
5	Izrazito veliki limfni čvorovi	> 10 cm	**	Bol Obično se kombiniraju, ali ne nužno. Dinamički parametri uključeni u TTM (**)
6	Prijetnja funkciji organa			Klinička procjena Npr. Kompresivni simptomi
7	B simptomi definirani kao jedan ili više:	<ul style="list-style-type: none"> Nenamjerni gubitak tjelesne mase >10% /6 mj; Jaki umor (ECOG PS 2 i više); Vrućica >38°C više od 2 tj bez znakova infekcije Noćno znojenje više od 1 mj bez znakova infekcije 		Obično se kombiniraju, ali ne nužno. Predloženi sustav se već dugo koristi, poglavito u limfomima, dobro je validiran. Prisutnost B- simptoma važan je i nesporni element terapijskih indikacija. Dovoljno je da je jedan prisutan, iako ih može biti više prisutno istovremeno.
8	Autoimuna anemija ili trombocitopenija			Slabi odgovor na standardnu terapiju Standardna terapije ne podrazumijeva citostatike, ali uključuje kortikoide

*Hipogamaglobulinemija, monoklonalna ili oligoklonalna paraproteinemija, kao ni apsolutni broj limfocita, ne predstavljaju sami po sebi indikaciju za terapiju.

Gledano ukupno, na navedenih 8 grupa kriterija, moguće je teoretski identificirati 11 pojedinačnih indikacija na temelju prekoračenja zadanog praga, 3 dinamičke procjene kontinuiranih kvantitativnih parametara čiji se pojedinačni trendovi mogu usporediti i time dobiti dodatne izvedene kriterije, te 4 kvalitativne procjene.

Iako je u načelu dovoljno prisustvo barem jedne indikacije, valja izbjegavati donošenje odluke na izoliranoj indikaciji. Jasno je da veći broj indikacija dodatno učvršćuje odluku za početak liječenja. Moguće je odlučiti da je za terapiju potrebno dokumentirati prisustvo barem 2 ili više od gore navedenih indikacija za aktivnu (progresivnu/simptomatsku) bolest.

Tablica 8. Opća shema pretraga prije, za vrijeme i poslije terapije

		1-4	5*	6	7	8	(5'→6') 9
		Pri dijagnozi	Praćenje Bez terapije	Obrada Pred th	Prva linija th praćenje	Evaluacija učinka	Pred novu liniju terapije
1	Anamneza	+	+ → +	+	+	+	+
2	Status	+	+ → +	+		+	+
3	Hematol	+	+ → +	+	+	+	+
4	Stadij	+	+ → +	+			
5	TTM	+	+ → +	+	+	+	+
6	Citologija	+	+ → +	+	+	+	+
7	PC	+		+		+	+
8	FISH ^{KLL(4)PK/KS}	+		+			
9	Histologija	+***		+***			+***
10	Biokemija	+	+ → +	+	+	+	+
11	Urin	+		+		+	+
12	Oslikavanja	+	+ → +	+		+	+
13	Kardiologija	+		+			+
14	Infektologija			+			+
15	Ostalo ^{klin ind}	+	+ → +	+	+	+	+
16	CIRS	+		+			+
17	Istraživački	+	+	+	+	+	+

*Procjenjuje se da su u 1/3 bolesnika prisutne indikacije za terapiju odmah pri dijagnozi, pa se u jednoj epizodi završavaju faze 1-6; U dvije trećine bolesnika nakon postavljanja dijagnoze nema indikacija za terapiju, pa ih se samo prati. Polovina od njih nikada ne zahtijeva specifičnu terapiju, dok se u druge polovine s vremenom (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, pa i decenija) pojave indikacije za terapiju. Frekvencija protokolarnog praćenja varira ovisno o kliničkom stanju od nekoliko tjedana do više mjeseci, pa i jednom godišnje ukoliko je stanje dobro, bez promjena. Međutim, pri pojavi novih okolnosti potrebno je javiti se ranije. U svakom slučaju se faze 1-4 rade u istoj epizodi, a prelazak u slijedeće faze ovisi o vremenu koje je potrebno za pojavu indikacija za terapiju; **ukoliko ostali postupci ne dovedu do željenog rezultata; ***Poželjne, ali ne obvezne pretrage; ****Ukoliko je dokazan HBAg, potrebno kvantificirati broj kopija; *****dolazi u obzir pri razlikovanju MBL od LML.

Tablica 9. Detaljizirana shema pretraga prije, za vrijeme i poslije terapije

broj		1	2	3	4	5*	6	7	8	(5'→6') 9
		Otkrivanje (%) = očekivana incidencija	Dg-Dif.dg unutar fenotipa i prema ostalim entitetima	Proširenost /stadij	Prognos-tičke grupe	Indikacije za terapiju	Neposredna predterapijska eval. ,te ocjena općeg stanja i komorbiditeta	Prva linija terapije	Praćenje/ evaluacija učinka	Pred novu liniju terapije
	Uporišta:	Limfocitoza (70-80%) Povećani čvor/slezena (20-30%)	Morfologija + PC u PK (LČ) (klon tipičnog fenotipa); Kvantifikacija ly i organomegalije: <ul style="list-style-type: none"> • >5= KLL (>90%) • <5+l.č>1.5)=LML (<10%) • <5=MBL 	Rai, Binet TTM	Mutacijski status, Surogati (CD38, ZAP); FISH (4); Progn indeksi;	(a) Kvantitativno, „prag“; (b) Dinamički, praćenjem; (c) Kvalitativno;	Klin i lab nalazi; CIRS, CCI; GoGo vs SlowGo	Standard, Alternative, Istraživački	Stupanj remisije: Klinički, Hematol, Imunol, MRD <i>Što preciznije dokumentirati povlačenje bolesti</i>	Standard, Alternat., Istraživački <i>Ponavlja se praćenje pa reeval. (8 i 9)</i>
	<i>Opaska:</i>			<i>Koriste se podaci (2)</i>	<i>Dopuna osn.rut. pretraga</i>	<i>Ukoliko nema dovoljno (a) ili (c) ,potrebno je sustavno praćenje</i>	<i>Ukoliko postoji Indikacija (5)</i>	<i>Praćenje: kratki pro-gram, prati toleranciju</i>		
1	Anamneza									
	1.1. Pov. bolesti	+				+ → +	+	+	+	+
	1.2. simptomi	+				+ → +	+	+	+	+
	1.3. PS (ECOG)	+					+	+	+	+
2	Status									
	2.1. opći		+			+ → +	+		+	+
	2.2. organomeg	+	+			+ → +	+	+	+	+
	2.3. ostalo		+			+ → +	+	+	+	+
3	Hematol									
	3.1. L	+	+			+ → +	+	+	+	+
	3.2. Leukogram	+	+			+ → +	+	+	+	+
	3.3. CKS		+			+ → +	+	+	+	+
	3.4. Trombo		+			+ → +	+	+	+	+
	3.5. Rtc		+			+ → +	+	+	+	+
	3.6. SE		+			+ → +	+		+	+
	3.7. Coombs				+		+			+
4	Stadij									
	4.1. Rai			+						
	4.2. Binet			+			+			
5	TTM			+		+ → +	+	+	+	+
6	Citologija									
	6.1. PK		+			+ → +	+	+	+	+
	6.2. KS		+**		+		+	+	+	+**
	6.3. LN		+**				+**			+**
7	PC									
	7.1. PK-KLL ^{basic}		+							
	7.2. PK/KS ^{CD38,ZAP70}				+		+			
	7.3. KLL ^{ext(LN/KS)}				+***		+***		+***	
	7.4. PK/KS ^{MRD}							+		

Tablica 9. Detaljizirana shema pretraga prije, za vrijeme i poslije terapije

broj		1	2	3	4	5*	6	7	8	(5'→6') 9
8	FISH ^{KLL(4)PK/KS}				+		+			+
9	Histologija									
9.1.	KS				+		+		+	+
9.2.	LN		***				+ Richter			+**
10	Biokemija									
10.1.	SMA ^{basic}				+	+ → +	+	+	+	+
10.2.	Elforeza				+	+ → +	+		+	+
10.3.	RID				+	+ → +	+		+	+
10.4.	B-2-MG				+	+ → +	+		+	+
10.5.	CRP				+	+ → +	+		+	+
10.6.	Feritin						+		+	+
11	Urin				+		+		+	+
12	Oslikavanja									
12.1.	Rtg pluća				+					+**
12.2.	UZV Regije LN		+			+ → +*****	+		+	+**
12.3.	UZV Abdomen		+			+ → +	+		+	+**
12.3.	CT/MRI ^{abd+tor}		+*****				+*** + Richter		+***	+ Richter
12.4.	PET-CT									
13	Kardiologija									
13.1.	EKG				+		+			+
13.2.	UZV srca						+			+**
14	Infektologija									
14.1.	HBSAg						+			
14.2.	HBCAg						+			
14.3.	HBV-PCR						+****			
14.4.	HCV						+			
14.5.	CMV						+			
14.6.	EBV						+			
14.7.	HIV						+			
15	Ostalo ^{klin ind}									
15.1.	Klin ind ^x				+	+ → +	+	+	+	+
16	CIRS				+		+			+
17	Istraživački									
17.1.	Novi 1,2..				+	+ → +	+	+	+	+

*Procjenjuje se da su u 1/3 bolesnika prisutne indikacije za terapiju odmah pri dijagnozi, pa se u jednoj epizodi završavaju faze 1-6; U dvije trećine bolesnika nakon postavljanja dijagnoze nema indikacija za terapiju, pa ih se samo prati. Polovina od njih nikada ne zahtijeva specifičnu terapiju, dok se u druge polovine s vremenom (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, pa i decenija) pojave indikacije za terapiju. Frekvencija protokolarnog praćenja varira ovisno o kliničkom stanju od nekoliko tjedana do više mjeseci, pa i jednom godišnje ukoliko je stanje dobro, bez promjena. Međutim, pri pojavi novih okolnosti potrebno je javiti se ranije. U svakom slučaju se faze 1-4 rade u istoj epizodi, a prelazak u sljedeće faze ovisi o vremenu koje je potrebno za pojavu indikacija za terapiju; **ukoliko ostali postupci ne dovedu do željenog rezultata; ***Poželjne, ali ne obvezne pretrage; ****Ukoliko je dokazan HBAg, potrebno kvantificirati broj kopija; *****dolazi u obzir pri razlikovanju MBL od LML; *****prema kliničkoj procjeni.

Tablica 10 Definicija odgovora na liječenje (NCI updated guidelines, Blood 2008)

Parametar		CR ¹	PR ¹	PD ¹
NCI/IWCLL	Grupa A			
	Limfadenopatija ²	Nema niti jedan > 1.5 cm	Smanjenje ≥ 50%	Povećanje ≥ 50%
	Hepatomegalija	Nema	Smanjenje ≥ 50%	Povećanje ≥ 50%
	Splenomegalija	Nema	Smanjenje ≥ 50%	Povećanje ≥ 50%
	Limfocitoza u krvi	< 4 x 10 ⁹ /L	Smanjenje ≥ 50% od osnovne linije	Povećanje ≥ 50% od osnovne linije
	Koštana srž ³	Normocelularna, < 30% limfocita, bez B-limfoidnih nodula. Hipocelularna srž definira CRI.	50% smanjenje infiltrata srži ili B limfoidni noduli.	
	Grupa B			
	Trombociti	>100 x 10 ⁹ /L	>100 x 10 ⁹ /L ili povećanje ≥ 50% od osnovne linije	Smanjenje ≥ 50% od osnovne linije kao posljedica KLL
	Hemoglobin	>110 g/L	>110 g/L ili povećanje ≥ 50% od osnovne linije	Smanjenje > 2 g/dL osnovne linije kao posljedica KLL
	Neutrofili ³	>1.5 x 10 ⁹ /L	>1.5 x10 ⁹ /L ili > 50% poboljšanja od osnovne linije	
TTM (EORTC/IGCI/KROHEM)	TTM	TTM <2 (limfocitoza <4x10 ⁹ /l, bez limfadenopatije, organomegalije)	SmanjenjeTTM ≥ 50% i TTM<9	Povećanje TTM ≥25%
	Funkcija KS	Trombociti > 100 x 10 ⁹ /L Hemoglobin >110g/l, Neutrofili>1,5x10 ⁹ /l	– bez insuficijencije KS – s insuficijencijom KS	

Kriteriji grupe A definiraju tumorsku masu, kriteriji grupe B definiraju funkciju hematopoetskog sustava (ili koštane srži)

¹CR (kompletna remisija): svi kriteriji moraju biti prisutni i bolesnici moraju biti bez općih simptoma povezanih s KLL; PR (parcijalna remisija): najmanje dva kriterija grupe A plus jedan kriterij grupe B moraju biti prisutni; SD (stabilna bolest) je odsutnost progresivne bolesti (PD) ukoliko nije postignuta najmanje PR; PD: najmanje jedan kriterij iz grupe A ili grupe B mora biti prisutan.

²Zbroj produkata multiplih limfnih čvorova (kako se evaluira u pomoću CT-a u kliničkim pokusima, ili fizikalnom pretragom u općoj praksi.

³Ovi parametri su irelevantni za neke kategorije odgovora.

*Za praćenje dinamike bolesti (kako za napredovanje-progresiju, tako i za povlačenje nakon terapije, remisiju) **vrlo je prikladan TTM skor** (opisan u dijelu kliničkih stadija), jer je i nakon 30-tak godina jedini klinički sustav koji je lako primjenjiv, validiran na više tisuća bolesnika u raznim međunarodnim kliničkim pokusima, a temelji se na kontinuiranom, kvantitativnom parametru. Za procjenu vremena podvostručenja (DT) je pouzdaniji od samo broja limfocita, jer može kompenzirati pojavu promjene raspodjele tumorske mase npr. nakon primjene kortikosteroida, kada može doći do porasta broja leukocita uz istovremeno smanjenje čvorova ili slezene. Kod procjene odgovora na terapiju jednako procjenjuje kompletnu remisiju, a prednost pokazuje u procjeni parcijalne remisije usporedbom ukupne tumorske mase prije i nakon terapije, pa je moguće postaviti granicu za minimalnu remisiju (MR), npr. smanjenje za >25% , parcijalnu remisiju (PR) >50%, vrlo dobru PR>75% i slično. Jednako tako preciznije i bez pristranosti procjenjuje stabilnu bolest (SD) i progresivnu bolest (PD). Kontinuirani kvantitativni karakter veličine TTM omogućuje usporedbu trendova između kriterija grupe A (TTM) i grupe B (funkcija ostatka normalne hematopoeze). Pri tome je moguće procjenjivati korisni antineoplastički učinak terapije neovisno o toksičnom učinku na hematopoezu.

Tablica 11. Prijedlog algoritma za prvu i drugu liniju terapije KLL (modificirano prema Hallek, ASH 2009; NCCN 2010; hrvatsko iskustvo)

Stadij	Opće stanje	Molekularna citogenetika	Prva linija liječenja		
			Standard	Alternative*	Nisu registrirani u RH
Asimptomatski ; Binet:A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	Nevažno	Nevažno	Ništa	Samo u pokusu: liječiti bolesnike visokog rizika	
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili simptomatska bolest (neovisno o stadiju)	dobro	Bez del(17p)	FCR, CLB±R	FR, FA, FCA, CLB±Pred	BR, PCR, Ofa, B
		Del(17p)	FCR, A ili FA ili HDMP+R ili CFAR →alloSCT	CHOP+R, HyperCVAD, HDDex	Ofa, B
	loše	Bez del(17p)	CLB±R	niže doze F ili FA ili FCR, CVP+R,	CLB+GA101, B, Ofa
		Del(17p)	A	CLB+R, HDDex, CFAR, OFAR, HDMP+R	Ofa, B

Relaps	Opće stanje	Molekularna citogenetika	Druga linija liječenja		
			Standard	Alternative	
Rani (< 1 godine) = refraktorna bolest	dobro	Bez del(17p)	A ili FA→alloSCT	CHOP+R, HypeCVAD, EPOCH+R, OFAR	BR, Fla, Len
		Del(17p)	A ili FA→alloSCT		Fla, Len
	loše	Bez del(17p)	A	CLB+R, niže doze F ili FA ili FCR, CVP	Ofa, BR, B, Len
		Del(17p)	A	CVP+R, CFAR, OFAR, CLB+R, HDDex, HDMP+R	Len, B, Ofa,
Kasni (> 1 godine)	dobro & loše		Ponoviti prvu liniju		

*dijelom ispitani upokusima faze III;

CLB označava klorambucil primjenjen u visokim dozama; F, fludarabin; C, ciklofosfamid; A, alemtuzumab; R, rituksimab; B, bendamustin; Allo SCT, alogenična transplantacija matičnih stanica; P, pentostatin; GA101, novo anti CD20 protutijelo; Fla, flavopiridol; Len, lenalidomid; HyperCVAD, (ciklofosfamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon); HDMP, (visoke doze metilprednisolona); HDDex, (visoke doze deksametazona); EPOCH, (etopozid, prednison, vinkristin, ciklofosfamid, doksorubicin); CFAR, (ciklofosfamid, fludarabin, alemtuzumab, rituksimab); OFAR, (oksaliplatin, fludarabin, citarabin, rituksimab); Ofa, ofatumumab; CHOP, (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednison); CVP, (ciklofosfamid, vinkristin, prednison) .

Crveno su označene terapije koje nije naveo Hallek u svom prijedlogu (ASH 2009), ali su navedene u drugim preporukama: NCCN (2010) ili Britanske preporuke (2004 i 2007) ili objavljeno iskustvo hrvatskih hematologa.

Patients' INFO (for printing)

Patient: Age: Dg:
 Calculated by:

TTM (Jakšić B, Vitale B. Br J Haematol. 1981 Nov;49(3):405-13.)

TM ₁ : <input type="text" value="16,8"/> x 10 ⁶ /L = 4,1	Doubling Time	TTM _{beg} : <input type="text" value="5,4"/>	<input type="button" value="Calculate"/>
TM ₂ : <input type="text" value="2,5"/> cm <input type="button" value="Calculate"/>		TTM _{end} : <input type="text" value="9,5"/>	<input type="button" value="Reset"/>
TM ₃ : <input type="text" value="3"/> cm <input type="button" value="Reset"/>		M: <input type="text" value="8"/> months	DT: 10,5

TTM: 9,5
TD: 0,4

?

CIRS-G (Miller, Paradis, Raynolds. 1991)

HEART: No problem (0)	▼
VASCULAR: Current mild problem or past significant problem (1)	▼
HEMATOPOIETIC: Moderate disability or morbidity/requires "first line" therapy (2)	▼
RESPIRATORY: Current mild problem or past significant problem (1)	▼
EYES AND ENT: No problem (0)	▼
UPPER GI: No problem (0)	▼
LOWER GI: Current mild problem or past significant problem (1)	▼
LIVER: No problem (0)	▼
RENAL: No problem (0)	▼
GENITOURINARY: Moderate disability or morbidity/requires "first line" therapy (2)	▼
MUSCULOSKELETAL/INTEGUMENT: No problem (0)	▼
NEUROLOGICAL: No problem (0)	▼
ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST: Severe/constant significant disability/"uncontrollable" chronic problems (3)	▼
PSYCHIATRIC ILLNESS: Current mild problem or past significant problem (1)	▼

CIRS-G RESULTS

TOTAL NO. CATEGORIES ENDORSED: **7**

TOTAL SCORE: **11**

SEVERITY INDEX (total s no. of categories endors

No. of categories at level 3 severity: **1**

No. of categories at level 4 severity: **0**

Slika 3. Otisak elektronskog kalkulatora određivanja veličine tumorske mase, distribucije i dinamike rasta zajedno s elektronskim kalkulatorom za CIRS-G.

KLL REGISTRAR

KLL REGISTRAR/BAZA PODATAKA

Novi pacijent Otvori/uredi podatke o odabranom pacijentu

OIB	MBO HZZO-
21212121212	123456
12345678999	
22222222222	3333333

Pacijent

MB u registru: (New) OIB:

MB u ustanovi: MBO HZZO:

Prezime: Adresa: Datum dijagnoze:

Ime: Broj pošte: Dijagnoza:

Spol: Mjesto:

Datum rođenja: Telefon: Pacijenta upućuje liječnik:

Mjesto rođenja: e-pošta: Datum upisa pacijenta:

Država rođenja:

IDTests	MBP	Redni broj pregleda	Pregled pri pregleda	Datum pregleda
(New)				

11:43
9.5.2011

1. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008 Aug 7;359(6):575-83.
2. NCCN Guidelines. 2011 [cited 2011 22-02.2011]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975 Aug;46(2):219-34.
5. Jaksic B. Limfoproliferativne bolesti. Uvod i klasifikacija. In: Vrhovac BJ, B; Reiner, Z; Vucelic, B, editor. *Interna medicina.* Zagreb: Ljevak d.o.o.; 2008. p. 1003-6.
6. Jaksic B. Sindrom kronične limfocitne leukemije. In: Vrhovac BJ, B; Reiner, Z; Vucelic, B, editor. *Interna medicina.* Zagreb: Ljevak d.o.o.; 2008. p. 1006-13.
7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994 Sep 1;84(5):1361-92.
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999 Dec;17(12):3835-49.
9. Cheson B, Bennett J, Grever M, Kay N, Keating M, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996 June 15, 1996;87(12):4990-7.
10. Marti G, Zenger V. The natural history of CLL: historical perspective. In: Faguet G, editor. *Chronic Lymphocytic Leukemia Molecular Genetics, Biology, Diagnosis, and Management.* New York: Humana Press; 2004. p. 3-56.
11. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(3):325-32.
12. Fung SS, Hillier KL, Leger CS, Sandhu I, Vickars LM, Galbraith PF, et al. Clinical progression and outcome of patients with monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leuk Lymphoma.* 2007 Jun;48(6):1087-91.
13. <http://seer.cancer.gov/faststats/index.php>. 2011; Available from: <http://seer.cancer.gov/faststats/index.php>.
14. <http://www.hmrn.org/>. 2011 [cited 2011 Jan 5]; Available from: <http://www.hmrn.org/>.
15. Jaksic B, Vitale B, Hauptmann E, Planinc-Peraica A, Ostojic S, Kusec R. The roles of age and sex in the prognosis of chronic leukaemias. A study of 373 cases. *Br J Cancer.* 1991 Aug;64(2):345-8.
16. Cartwright R, Bernard S, Bird C, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: case control epidemiological study in Yorkshire. *Br J Cancer.* 1987;56:79-82.
17. Nieto WG, Almeida J, Romero A, Teodosio C, Lopez A, Henriques AF, et al. Increased frequency (12%) of circulating chronic lymphocytic leukemia-like B-cell clones in healthy subjects using a highly sensitive multicolor flow cytometry approach. *Blood*; July 2, 2009;113(12):4333-7.
18. Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):659-67.
19. Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Jelinek DF, et al. B-cell count and survival: differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4188-96.
20. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguat H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.

21. Jaksic B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia. *Br J Haematol.* 1981 Nov;49(3):405-13.
22. Jaksic O, Vrhovac R, Kusec R, Kardum MM, Pandzic-Jaksic V, Kardum-Skelin I, et al. Clinical tumor cell distribution pattern is a prognostically relevant parameter in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2001 Aug;86(8):827-36.
23. Jaksic O, Paro MM, Kardum Skelin I, Kusec R, Pejisa V, Jaksic B. CD38 on B-cell chronic lymphocytic leukemia cells has higher expression in lymph nodes than in peripheral blood or bone marrow. *Blood.* 2004 Mar 1;103(5):1968-9.
24. Jaksic O, Gizdic B, Veic T, et al. ZAP-70 has higher expression in lymph nodes and bone marrow compared to peripheral blood in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2009. p. 367 (Meeting Abstract:0913).
25. Korac P, Ajdukovic R, Kardum Paro MM, Jaksic B, Dominis M. Immunohistochemical analysis of ZAP-70 expression in chronic lymphocytic leukemia. *J Mol Histol.* 2009 Feb;40(1):81-6.
26. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(18):1764-75.
27. Letestu R, Rawstron A, Ghia P, Villamor N, Boeckx N, Boettcher S, et al. Evaluation of ZAP-70 expression by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia: A multicentric international harmonization process. *Cytometry B Clin Cytom.* 2006 Jul 15;70(4):309-14.
28. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1923-30.
29. Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19 Suppl 4:iv51-3.
30. Bergmann M, Eichhorst B, Busch R, et al. Prospective evaluation of prognostic parameters in early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the CLL1-protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract]. *Blood.* 2007;110:625.
31. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2000;343(26):1910-6.
32. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1987 Dec 1;60(11):2712-6.
33. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
34. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):1023-9.
35. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 1999 September 15, 1999;94(6):1840-7.
36. Kardum-Skelin I, Planinc-Peraica A, Ostojic Kolonic S, Radic-Kristo D, Milas M, Vrhovac R, et al. [Clinical and laboratory prognostic parameters for leukemic types of chronic lymphoproliferative diseases]. *Acta Med Croatica.* 2008 Oct;62(4):351-64.
37. Kardum-Skelin I, Jaksic O, Kolonic SO, Vrhovac R, Fabijanic I, Jelic-Puskaric B, et al. New parameters of diploid histogram of image DNA cytometry and newly characterized types of nucleolar organizer region structures in defining the proliferative-kinetic index in chronic leukemic lymphoproliferative disorders. *Anal Quant Cytol Histol.* 2009 Oct;31(5):313-23.
38. Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Nakao A, Patten N, Wu L, et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia.* 2008;23(1):117-24.
39. Pejisa V, Kusec R, Petroveckii M, Jaksic O, Jaksic B, Boranic M. Bone marrow and peripheral blood hematopoietic reserve in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2003 Dec;88(12):1429-31.
40. Hallek M. Physiologic evaluation in the elderly prior to treatment with chemotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007 Aug;5(8):620-1.

41. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1582-7.
42. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(1):38-47.
43. Van Bockstaele F, Verhasselt B, Philippe J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive review. *Blood Rev*. 2009 Jan;23(1):25-47.
44. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jun 1;109(11):4679-85.
45. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Slager S, Bowen DA, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2009 Jan 15;115(2):363-72.
46. Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:440-9.
47. Ferrajoli A. Treatment of Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2010:82-9.
48. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1750-7.
49. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5616-23.
50. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Herbrecht R, Liberati AM, Loscertales J, et al. Bendamustine Versus Chlorambucil in Treatment-Naive Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*; November 16, 20072007. p. 2043-.
51. Jaksic B, Brugiattelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL--IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):437-42.
52. Jaksic B, Brugiattelli M, Krc I, Losonczi H, Holowiecki J, Planinc-Peraica A, et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna*. *Cancer*. 1997 Jun 1;79(11):2107-14.
53. Jaksic B, Brugiattelli M, Suci S, et al. Randomized phase II study in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) comparing fludarabine (FAMP) vs. high dose continuous chlorambucil (HD-CLB). *Blood*. 1998;92:103A (Meeting Abstract:421).
54. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide improves response and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia. A report from the LRF CLL4 trial. *Lancet*. 2007;370:230-9.
55. Basic-Kinda S, Aurer I, Dujmovic D, et al. Continuous High-Dose Chlorambucil in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia -Single-Center Experience. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:2372.
56. Jaksic B, Brugiattelli M, O J, et al. More intensive treatment significantly improves survival in young patients with advanced CLL. Meta-analysis of IGCI CLL-01 and CLL-02 trials after 10 years of follow-up. *Blood*. 1999;94:311B (Meeting Abstract:4617).
57. Brugiattelli M, Jaksic B, Planinc-Peraica A, Kusec R, Ostojic S, Callea V, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in early and stable phase of the disease: Long-term results of a randomized trial. *European Journal of Haematology*. 1995;55(3):158-63.
58. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(21):1506-14.
59. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.
60. Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, Busch R, Renschler J, Kiehl M, et al. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *ASH Annual Meeting Abstracts*; November 16, 20082008. p. 330-.

61. Reagan L, Castillo J. Ofatumumab for newly diagnosed and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(2):151-60.
62. Gribben JG, Hallek M. Rediscovering alemtuzumab: current and emerging therapeutic roles. *Br J Haematol.* 2009 Mar;144(6):818-31.
63. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3278-81.
64. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Buhler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 20;27(24):3994-4001.
65. Wierda WG, O'Brien SM, Faderl SH, Ferrajoli A, Koller C, Estrov Z, et al. CFAR, An Active Frontline Regimen for High-Risk Patients with CLL, Including Those with Del 17p. *ASH Annual Meeting Abstracts*; November 16, 2008-2008. p. 2095-.
66. Thornton P, Matutes E, Bosanquet A, Lakhani A, Grech H, Ropner J, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol.* 2003;82(12):759-65.
67. Wierda W, Kipps T, Dürig J, Griskevicius L, Stilgenbauer S, Mayer J, et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab, fludarabine, and cyclophosphamide (O-FC) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011.