

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

Svibanj 6
2017

Branimir Jakšić, Vlatko Pejša, Slobodanka Ostojić Kolonić, Ika Kardum-Skelin, Sandra Bašić Kinda, Božena Coha, Velka Gverić-Krečak, Radovan Vrhovac, Ozren Jakšić, Igor Aurer, Jasminka Sinčić-Petričević, Antica Duletić-Načinović, Damir Nemet
za KROHEM KLL radnu skupinu

**KROHEM B-
KLL v1. 2017**

OVAJ AMANDMAN JE KROHEM ODOBRILO 06-05-2017

Tablica 2. Klinički stadiji i TTM

Rai stadiji

STADIJ	OPIS	RIZIK
0	Limfocitoza, u perifernoj krvi $> 15 \times 10^9/L$ i $> 40\%$ u koštanoj srži	Niski
I	Stadij 0 uz povećani limfni čvor (čvorove)	Umjereni
II	Stadij 0-I uz splenomegaliju, hepatomegaliju ili oboje	Umjereni
III*	Stadij 0-II uz hemoglobin $< 110 \text{ g/L}$	Visoki
IV*	Stadij 0-III uz trombocite $< 100 \times 10^9/L$	Visoki

*imune citopenije ne ulaze u ovu definiciju stadija

Binet stadiji

STADIJ	OPIS	RIZIK
A	Hemoglobin $\geq 100 \text{ g/L}$ i trombociti $\geq 100 \times 10^9/L$ i < 3 zahvaćene regije**	Niski
B	Hemoglobin $\geq 100 \text{ g/L}$ i trombociti $\geq 100 \times 10^9/L$ i ≥ 3 zahvaćene regije	Umjereni
C*	Hemoglobin $< 100 \text{ g/L}$ i/ili trombociti $< 100 \times 10^9/L$ i bilo koji broj zahvaćenih regija	Visoki

* imune citopenije ne ulaze u ovu definiciju stadija

**Pet regija limfnih područja obuhvaćaju: jednostrano ili obostrano cervikalno, aksilarno i ingvinalno, hepatomegalija i splenomegalija

TTM-skor

ODJELJAK	PREDSTAVNIK	VELIČINA	RIZIK
TM ₁ – KS i PK	Broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{ ly } \times 10^9/L$	< 9 Niski
TM ₂ - L. čvorovi	Promjer najvećeg palpabilnog čvora	cm	9-15 Umjereni
TM ₃ - slezena	Palpabilna spezena (ispod lijevog rebranog luka)	cm	> 15 Visoki
TTM :		TM ₁ +TM ₂ +TM ₃	Kontinuirana varijable

Legenda: |ly| - absolutni broj limfocita; TTM – Total Tumor Mass skor

Bilješka: ako je najveći limfni čvor ustanovljen oslikavanjem (UZV ili CT), te vrijednosti treba koristiti za TM₂

Tumorska Distribucija (TD) se računa kao kvantitativni parametar prema formuli: $TD = \frac{TM_1}{TTM}$

Vrijeme podvostručenja TTM (DT) se računa kao kvantitativni parametar prema formuli: $DT = \frac{M \times TTM_{beg}}{TTM_{end} - TTM_{beg}}$

gdje je TTM_{beg} veličina TTM na početku razdoblja M, TTM_{end} je veličina TTM

na kraju razdoblja M; M je interval između TTM_{beg} i TTM_{end} u mjesecima.

M treba biti najmanje 3 mjeseca.

Kalkulator je dostupan na adresi <http://www.krohem.hr>

Tablica 6. PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (KROHEM v1. 2017)

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	% ^b	Opće stanje	% ^b	Prva linija liječenja
						Standard ^c
Bez simptoma ; Binet:A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Ništa (W&I)
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili prisutnost simptoma bolesti (prisutne indikacije za liječenje)	67	Bez del(17p) / TP53 mut	93	Dobro	32	FCR (1) ^d B + R ^e Ibrutinib (1)
				Loše	61	Chl + Obi (1) Chl + R Chl + Ofa B + R Ibrutinib (1)
		Del(17p) / TP53 mut	7	Nevažno	7	Ibrutinib Idelalisib + R HDMP+R A ^f

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

^a Prikazani postoci se temelje na sastavljenim podacima 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 prema poželjnom redosljedu, sva su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s višim stupnjem su označena (1).

^d U bolesnika s hipermutiranim IGHV i bez 11q.

^e Za bolesnike manje dobrog stanja.

^f Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali se može dobiti besplatno na traženje od proizvođača.

FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); B = bendamustin; Chl = klorambucil; R = rituksimab; Obi = obinutuzumab; Ofa = ofatumumab; A = alemtuzumab; HDMP (visoke doze metilprednizolona).

Tablica 7. LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (KROHEM v1. 2017)

Relaps	% ^a	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		
						Standard ^{b,c}		Produženo / Održavanje
Rani (< 2 godine) Refraktorna disease (< 1 godine)	30	Bez del(17p) / TP53mut	22	Dobro	7	Ibrutinib (1) Idelalisib + R (1) Venetoklaks (1) ^c	FCR ^d B+R ^d F + A ^e	→AloSCT →antiCD20 ^g
				Loše	15	HDMP + R Ofa	B + R Chl + antiCD20 ^d	→antiCD20 ^g
		Del(17p) / TP53mut	8	Dobro & Loše	8	Ibrutinib (1) Idelalisib + R (1) Venetoklaks (1) ^f HDMP + R A ^e ± R		→AloSCT (fit) →antiCD20 ^g
Kasni (> 2 godine)	70		70	Dobro & Loše		Ponovi prvu liniju (ili odabrati od gore)		

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 podgrupe, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbi.

^a Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa temelje se na podacima KB Dubrava za 2015 i 2016. 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, 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 višim stupnjem su označena (1).

^c U bolesnika koji nisu prikladni ili nisu odgovorili na liječenje inhibitorima signalnih putova B-staničnog receptora i kemo-imunoterapije.

^d ako nije u prvoj liniji.

^e Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali se može dobiti besplatno na traženje od proizvođača.

^f U bolesnika koji nisu prikladni ili nisu odgovorili na liječenje inhibitorima signalnih putova B-staničnog receptora.

^g Ofatumumab značajno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemo-imunoterapiju, odobren od FDA.

FCR (fludarabin, ciklofosfamid and R); B = bendamustin; Chl = klorambucil; R = rituksimab; Obi = obinutuzumab; Ofa = ofatumumab; A = alemtuzumab; Alo SCT = alogenična transplantacija matičnih stanica; HDMP (visoke doze metilprednizolona); antiCD20 (ofatumumab ili obinutuzumab ili rituximab).