

Хронический лимфолейкоз

Заболеваемость

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в Европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в Европейских странах составляет 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза меньше, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян.

Диагностика

1. Критерии диагноза

Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз – это В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток с примесью пролимфоцитов и параиммунобластов. Компактное расположение пролимфоцитов и параиммунобластов образует псевдофолликулярные структуры.

Лимфоцитарная лимфома/хронический лимфолейкоз характеризуется гетерогенной экспрессией CD20, коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Результаты иммунологического окрашивания с антителами к CD38 и ZAP-70 коррелируют с прогнозом.

Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q).

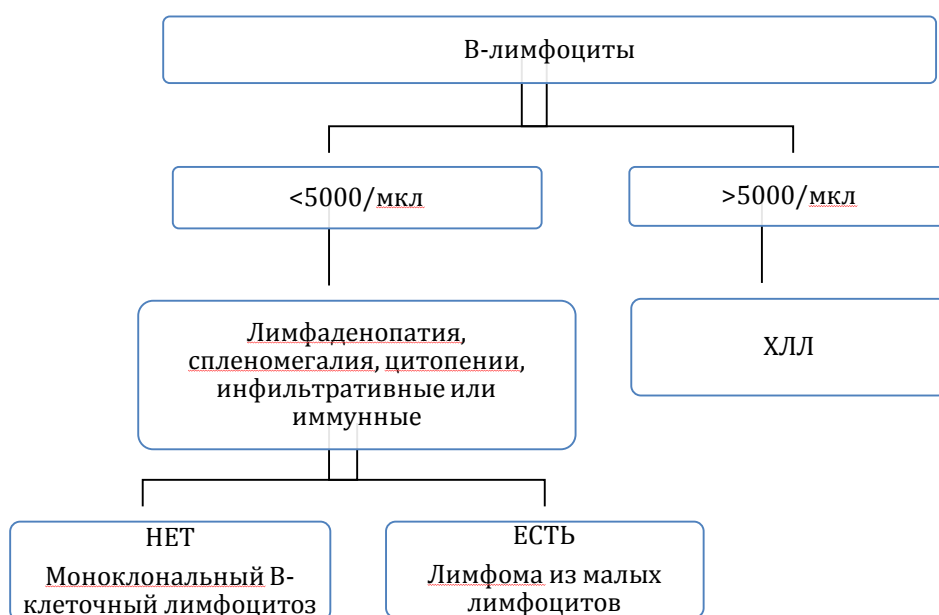
Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000 клональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови. Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20, и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Для лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не характерна экспрессия CD23. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз характеризуется высокой экспрессией CD20; на клетках В-ПЛЛ в 50% случаев отсутствует CD5. В мазке крови клетки ХЛЛ выглядят как лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром и частично агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка. Возможна примесь более крупных атипичных клеток, клеток с расщепленными ядрами и пролимфоцитов, это не противоречит диагнозу ХЛЛ. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируется В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта.

Лимфому из малых лимфоцитов диагностируют при наличии лимфаденопатии, спленомегалии, цитопений при условии, что число В-лимфоцитов в крови не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла. В гистологических препаратах морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры – псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Псевдофолликулы могут демонстрировать слабую ядерную экспрессию Cyclin D1.

ХЛЛ или лимфому из малых лимфоцитов можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом В-лимфоцитов $<5 \times 10^9/\text{л}$ в крови. Если по данным физикального обследования, КТ у пациента не выявляется лимфаденопатии, спленомегалии, а также нет цитопении, диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ). МВКЛ – не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1 – 2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВКЛ графически представлены на схеме 1.

Схема 1.

Критерии диагноза ХЛЛ, МВКЛ, ЛМЛ



У 3-5% больных ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов (аналога ХЛЛ) развивается крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина. Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера. Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального увеличения лимфоузлов или существенного изменения клинической картины болезни необходимо делать биопсию лимфоузла или экстранодального очага. Без морфологической верификации этот диагноз не ставится.

2. План обследования

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки, осмотром миндалин
2. Сбор анамнеза: контакт с потенциальными мутагенами, наследственность по онкологическим заболеваниям, наличие случаев НХЛ/ХЛЛ у кровных родственников. Выраженная генетическая предрасположенность проявляется тем, что вероятность выявления заболевания у непосредственных родственников пациента достигает 10%. Семейные случаи определяются как наличие диагноза ХЛЛ у ≥ 2 родственников в одном или в соседних поколениях.
3. Оценка соматического статуса по ECOG
4. Оценка коморбидности по шкале CIRS
5. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов
6. Исследование коагулограммы
7. Общий анализ мочи
8. ЭКГ
9. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее¹
10. Миелограмма
11. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, креатинина, билирубина, мочевой кислоты, трансаминаз и ЛДГ.
12. Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов А, М, G сыворотки
13. Прямая проба Кумбса
14. УЗИ органов брюшной полости.
15. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов
16. КТ органов 3-х полостей
17. Рентгенография грудной клетки
18. Определение маркеров вирусов гепатитов В², С и цитомегаловируса
19. Цитогенетическое исследование и/или FISH³

¹ Минимальная панель иммунофенотипирования должна включать: CD19, CD5, CD23, CD79b, каппа и лямбда, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70

² Всем больным, которым планируется назначение ритуксимаб-содержащих режимов, необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее Hbs-антиген и антитела к вирусу гепатита В (anti-Hbs, anti-Hbe). При выявлении антител к вирусу гепатита В (anti-Hbs) показано исследование ДНК вируса гепатита В в сыворотке. Наличие Hbs-антигена или наличие ДНК вируса гепатита у серопозитивного пациента является относительным противопоказанием к проведению терапии ритуксимабом. Для пациентов с гепатитом В лечение ритуксимаб-содержащими режимами должно проводиться при профилактическом назначении противовирусных средств – см. раздел по лечению лимфом у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. Энтекавир назначается на весь период лечения и не менее года после завершения терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения терапии ритуксимабом не определена.

³ Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить исследование FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. Кроме того, желательно исследовать наличие t(11;14), t(11q;v), +12, del(11q), del(13q).

20. Инфекционный скрининг: объем обследования определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Он может включать, но не ограничиваться - посевами биологических сред на бактериальную и микотическую флору, ПЦР-диагностикой вирусных инфекций, определением аспергиллезного антигена, тестами на прокальцитонин и СРБ, определением токсинов A и B *Cl. difficile* в кале и т.д.
21. Трепанобиопсия показана для подтверждения ремиссии, при подозрении на синдром Рихтера, а также при неясности диагностической ситуации
22. HLA-типирование пациента и потенциальных доноров ГСК, поиск донора ГСК в регистрах при наличии показаний к аллогенной ТКМ (del 17p)

Остальные исследования выполняются исходя из клинических показаний. При подозрении на трансформацию показана биопсия лимфоузла, костного мозга, экстранодального очага.

3. Определение стадии

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J.L. Binet (табл. 3)

Таблица 3.

Стадии ХЛЛ по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	% больных в дебюте
A	Hb >100 г/л, тромбоциты >100 x 10 ⁹ /л Поражено < 3 лимфатических областей	> 120	60%
B	Hb >100 г/л, тромбоциты >100 x 10 ⁹ /л Поражено >3 лимфатических областей	61	30%
C	Гемоглобин < 100 г/л ИЛИ Уровень тромбоцитов < x 10 ⁹ /л	32	10%

Под лимфатическими областями понимают:

- шейные лимфоузлы
- подмышечные лимфоузлы (с одной или двух сторон)
- паховые лимфоузлы (с одной или двух сторон)
- печень
- селезенка

4. Формулировка диагноза

Диагноз хронического лимфолейкоза должен складываться из 5 составляющих:

1. Стадия по классификации Binet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов)

2. Указание на наличие высокого риска (наличие делеции 17p, мутаций TP53). Никаких других прогностических категорий, кроме указания высокого риска в диагнозе не требуется. Иными словами, если делеция 17p не найдена, это не нужно указывать специально в диагнозе
3. Информация о предшествующей терапии
4. Фаза: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ый), прогрессирование
5. Осложнения

В диагнозе указывается то, что существенно для описания текущей ситуации и принятия решения о терапии.

Примеры формулировки диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, без показаний к терапии.
- ХЛЛ, стадия В, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск.
- ХЛЛ, стадия В, состояние после 6 курсов FC, ремиссия
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, стабилизация, прогрессирование
- ХЛЛ, стадия С, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести.
- ХЛЛ, стадия С, состояние после 5 курсов FCR, 6 курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких.

Лечение

1. Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза.

Около 40% пациентов (две трети больных, имеющих стадию А в дебюте) имеют медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Поэтому терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний (Ia):

1. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря веса >10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похуданию)
 - ECOG \geq 2
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции
 - ночные поты без признаков инфекции
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга
3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону
4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение селезенки
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия
6. Время удвоения (ВУЛ) лимфоцитов менее 6 месяцев

Пациенты в стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секретиции сами по себе не являются показанием к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p при невысокой массе опухоли и отсутствии признаков прогрессирования заболевания не является показанием к началу терапии.

2. Обоснование лечебной тактики.

Выбор терапии у больных ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

1. характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p, мутация TP53);
2. состояние больного: возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни не связанная с ХЛЛ;
3. факторы, связанные с лечением: наличие противопоказаний к данному препарату, качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер токсичности ранее проводившегося лечения.
- 4.

Хронический лимфолейкоз в настоящее время не излечим, и большинство заболевших – пожилые люди. В этой связи возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологическая характеристика опухолевых клеток. Поэтому распределение пациентов на терапевтические группы основывается на соматическом статусе больных и коморбидности (таблица 4). Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (Cumulative Illness Rating Score).

Таблица 4.

Подразделение на группы больных с ХЛЛ

Возраст	Молодой	Преклонный	Старческий
Кумулятивный индекс коморбидности	<6	>7	Органная недостаточность
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная
Выбор терапии	FCR/BR	BR	Индивидуален

В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. Ориентировочное распределение пациентов на эти три группы имеет большое значение, поскольку определяет цели лечения. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности молекулярной, поскольку только такая тактика может привести к увеличению продолжительности жизни. У больных преклонного возраста необходимо стремиться к

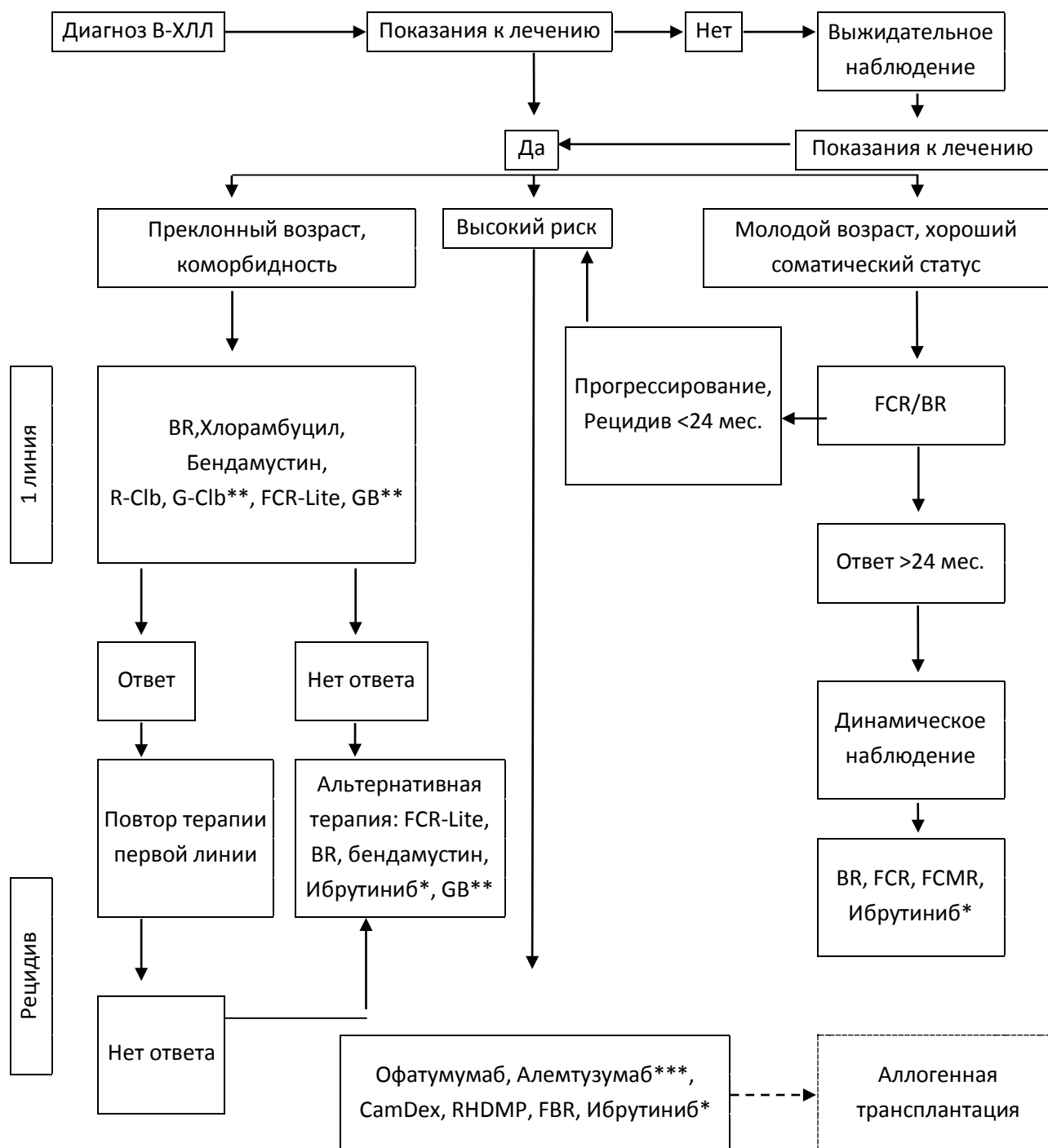
достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения – паллиативная. Общая схема терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом представлена на схеме 2.

3. Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) (Ib). Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных. Высокая эффективность комбинированных режимов с флударабином и ритуксимабом продемонстрирована в ретроспективных сравнениях.

При наличии противопоказаний к флударабину, оптимальным выбором терапии является схема BR (бендамустин + ритуксимаб) (IIa).

Общая схема терапии хронического лимфолейкоза



* Регистрация ибрутиниба в РФ ожидается в 2015 году

** Регистрация обинутузумаба в РФ ожидается в 2015 году

*** Алемтузумаб в настоящее время доступен только в рамках компасионатной программы

4. Лечение пациентов преклонного возраста

Ранее в этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время это лечение не рекомендуется (Ib, A). Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна, по сравнению с режимом FC и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект (Ib, A). В исследовании CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином. В лечении пожилых пациентов может применяться хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при допустимой токсичности (Ib, A). В двух нерандомизированных исследованиях P. Hillmen и R. Foа показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу (режим Chl-R) увеличивает медиану беспрогрессивной выживаемости с 18 до 24 мес. (IIa, B). В рандомизированном исследовании немецкой группы CLL11 показано, что комбинация ритуксимаба и хлорамбуцила превосходит по эффективности монотерапию хлорамбуцилом, но различий в общей выживаемости не достигнуто. В этом же исследовании продемонстрирована высокая эффективность обинутумаба. Комбинация обинутумаба с хлорамбуцилом превосходила монотерапию хлорамбуцилом по всем показателям эффективности, включая общую выживаемость.

У группе пожилых пациентов может применяться бендамустин. В исследовании CLL10 показано, что режим BR сопоставим по эффективности, но менее токсичен по сравнению с режимом FCR у пациентов старше 65 лет. У части пожилых пациентов могут проводиться бендамустин-содержащие режимы (IV, C).

В нескольких исследованиях, опубликованных в последние годы, было показано, что модифицированные варианты режима FCR эффективны и удовлетворительно переносятся пожилыми пациентами. Так по предварительным данным Российского рандомизированного исследования применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования пожилых больных ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима Chl-R) без статистически значимого увеличения токсичности (II, B).

В Европе и США терапией выбора у пациентов преклонного возраста является комбинация обинутумаба с хлорамбуцилом. Обинутумаб – антитело II типа к CD20. Эта рекомендация основывается на данных, полученных в исследовании CLL11, где сравнивались монотерапия хлорамбуцилом, комбинация хлорамбуцила и ритуксимаба и комбинация хлорамбуцила с обинутумабом. Комбинация хлорамбуцила и обинутумаба значительно превосходит другие варианты лечения по частоте ремиссий и беспрогрессивной выживаемости. При сравнительно небольшом сроке наблюдения общая выживаемость у больных, получавших обинутумаб и хлорамбуцил была достоверно выше, чем у больных, получавших хлорамбуцил. Регистрация обинутумаба в РФ ожидается в 2015 году.

5. Лечение пациентов старческого возраста.

К этой группе относятся пациенты с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими

заболеваниями. Выбор терапии в этой группе определяется текущей клинической ситуацией. Оптимально проведение наименее токсичных вариантов терапии. Цель лечения – паллиативная.

6. Поддерживающая терапия.

К настоящему времени опубликованы разносторонние данные по использованию ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при ХЛЛ. Данные об эффективности свидетельствуют, что при достижении частичной ремиссии, выявлении остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге, поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива (IV, C). Описаны случаи эрадикации МОБ на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом. Поддерживающая терапия алемтузумабом эффективна, но токсичность неоправданно высока (IIb, B).

7. Выбор терапии второй и последующих линий.

Выбор терапии рецидивов зависит от нескольких факторов:

- терапии первой линии
- времени наступления рецидива
- клинической картины в рецидиве

У больных с ранним рецидивом руководствуются рекомендациями, представленными в разделе ХЛЛ высокого риска.

У больных с поздним рецидивом выбор зависит от терапии первой линии. Повторное проведение флударабин-содержащих курсов возможно при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалось значительной токсичности - тяжелых затяжных цитопений, повлекших за собой многомесячные перерывы в лечении, и развития тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии второй линии можно вернуться к той же схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве второй линии может применяться FCR. У больных с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб в сочетании с высокими дозами стероидов). В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин + ритуксимаб). У больных, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином, режимами BR и FCR-Lite. Выбор терапии третьей и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

В Европе и США в терапии рецидивов ХЛЛ зарегистрирован ибрутиниб – таргетный ингибитор брутон-тирозинкиназы, подавляющий передачу сигнала через В-клеточный рецептор. Эффективность ибрутиниба в монорежиме в группе больных с рецидивами ХЛЛ составляет 71%. Ибрутиниб оказался высоко эффективен у больных, относящихся к категории высокого риска. Ибрутиниб может применяться в терапии рецидивов у больных с хроническим лимфолейкозом/лимфомой малых лимфоцитов после. Регистрация ибрутиниба в РФ ожидается в 2015 году.

8. Показания к спленэктомии при хроническом лимфолейкозе

Спленэктомия может использоваться в терапии ХЛЛ, в том числе в дебюте болезни. Ее выполняют когда проблемы, связанные со спленомегалией, превосходят риск, сопряженный с оперативным вмешательством, и опасность инфекционных осложнений в дальнейшем. Показаниями к спленэктомии являются:

- Гиперспленизм с тяжелой анемией и/или тромбоцитопенией особенно если опухоль резистентна к химиотерапии и/или из-за тяжелой цитопении невозможно проводить химиотерапию
- Массивная спленомегалия, резистентная к химиотерапии
- Тяжелая аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к медикаментозному лечению.

9. Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лечения, лучевая терапия не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее, этот метод высоко эффективен в терапии локальных проявлений болезни – лимфатические узлы значительных размеров одной зоны. В том числе, этот метод может использоваться для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 20 - 30 Грей. Более развернутая лучевая терапия может использоваться в лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска.

1. Определение группы высокого риска

- Наличие делеции 17p или мутации TP53 у пациента, имеющего показания к началу терапии
- Прогрессирование на фоне терапии флударабин-содержащим режимом (F, FC, FCR, FCM, FMCR), при условии, что лечение проводилось с соблюдением адекватных доз и сроков (прогрессирование не обусловлено недостаточностью терапии из-за токсичности)
- Рецидив, развившийся в течение 12 месяцев от начала терапии флударабином, режимом FC, другими режимами без моноклональных антител
- Рецидив в течение 24 месяцев от начала комбинированной иммунохимиотерапии (режимы FR, FCR, FMCR)

2. Терапия больных ХЛЛ из группы высокого риска

- Первичным больным с делецией 17p показана аллогенная трансплантация костного мозга при наличии возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора) [III, V]. Целью терапии перед аллоТКМ является не достижение ремиссии заболевания (что практически невозможно - режим FCR как первая линия терапии позволяет получить полную ремиссию только у 5% больных), а попытка максимальной циторедукции, поскольку лечебный эффект

ТКМ при ХЛЛ основан на РТПХ. Поэтому пациенты могут получать стандартные бендамустин или флударабин – содержащие режимы. В качестве режима индукции ремиссии перед трансплантацией также могут быть использованы алемтузумаб или алемтузумаб-содержащие режимы.

- У больных с состоявшейся рефрактерностью без делеции 17p могут применяться алемтузумаб- или бендамустин-содержащие режимы, комбинация ритуксимаба с высокими дозами стероидных гормонов, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) [III, B].
- Больным с состоявшейся рефрактерностью и делецией 17p показана терапия алемтузумабом или алемтузумаб-содержащими режимами. При наличии массивной лимфаденопатии предпочтительнее комбинировать алемтузумаб с высокими дозами стероидов (режим CAM-Pred) [III, B].
- В терапии пациентов высокого риска может применяться офатумумаб в режиме, приведенном в приложении. Офатумумаб (Арзерра) – моноклональное антитело к CD20, зарегистрирован в РФ по показанию рефрактерный ХЛЛ в 2014 году. Основанием регистрации послужили исследования A. Osterborg и W. Wierda. В первом из них показано, что офатумумаб эффективен в терапии ХЛЛ, рефрактерного к флударабину, в том числе у больных с большой опухолевой массой. Во втором исследовании установлено, что эффективность офатумумаба в терапии больных с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ не зависит от предшествующего использования ритуксимаба. Наряду с этим, в исследовании RESONATE показано, что при рецидиве и рефрактерности к флударабину, монотерапия офатумумабом оказалась существенно менее эффективной, чем монотерапия ибрутинибом.
- У больных с рефрактерностью к алкилирующим препаратам или монотерапии флударабином без делеции 17p оптимальным выбором является режим FCR.

Определение эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. (см. табл. 3). Применение ибрутиниба повлечет за собой пересмотр критериев эффективности, но к настоящему времени данных для пересмотра недостаточно.

Таблица 3

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

	ПР	ЧР	Прогрессирование
Параметры, определяющие объем опухоли			
Лимфаденопатия	Нет >1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Спленомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$<4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного
Костный мозг	Нормоклеточный, < 30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения. При гипоклеточном костном мозге – ПР неуточненная	Уменьшение костномозгового инфильтрата или нодулярного поражения на 50%	
Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга			
Тромбоциты	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	$> 11 \text{ г/дл}$	$> 11 \text{ г/дл}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 2 \text{ г/дл}$ от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$>1,5 \times 10^9/\text{л}$	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $> 50\%$ от исходного	

Схемы лекарственного лечения

Моноterapia

Моноterapia хлорамбуцилом – курсовой формат

- Хлорамбуцил 10 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Моноterapia хлорамбуцилом – постоянный формат

- Хлорамбуцил 0,07 – 0,2 мг/кг внутрь, ежедневно 2-4 недели с последующим подбором дозы

Моноterapia бендамустином

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1,2

Лечение возобновляется на 29 день

Моноterapia офатумумабом

- В 1 день офатумумаб вводится в дозе 300 мг. Все остальные введения осуществляют в дозе 2000 мг. Сначала препарат вводится 1 раз в неделю на протяжении 8 недель (8 введений в дозе 2000 мг), затем 1 раз в месяц, всего 4 раза. Общее число введений офатумумаба – 15.

Моноterapia алемтузумабом

- Алемтузумаб 30 мг п/к 3 раза в неделю, 12-18 недель

Полихимиотерапия

FCR внутривенный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR пероральный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 40 мг/м² внутрь, дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR-Lite

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 20 мг/м² внутрь, дни 1-3

- Циклофосфамид 150 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 6 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

RB

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

FluCam

- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-3
- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

CamPred

- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-HDMP

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22
- Метилпреднизолон 1 г/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 3 курса

FBR

- Флударабин 20 мг/м² в/в кап., дни 2-4 (первый цикл), далее – дни 1-3
- Бендамустин 30 мг/м² в/в кап., дни 1-3 (после флударабина)
- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

ChI-R

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Хлорамбуцил 10 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CD

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 12 мг в/в или внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CHOP

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Доксорибуцин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Библиография

1. Dores GM et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139:809-819
2. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, et al. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. Blood 2004;104:1850-1854.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1998;338:1506-1514.
4. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. Hematol Oncol 1988;6:7-12.
5. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, for the Spanish PETHEMA Group. Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PETHEMA trials. Leuk Lymphoma 1991;5:89-92.
6. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst. 1999;91:861-868.
7. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. Oncology. 2000;14:221–227.
8. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma. 2009;50:171–178.
9. Goede V, Hallek M. [Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts]. Der Internist. 2007;48(11):1232-1237.
10. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23:4079-4088.
11. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112(4):975-80.

12. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. In: Hematology 2004: American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC: American Society of Hematology; 2004:163-183.
13. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et. al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
14. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Бидерман Б.В., и соавт. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. *Онкогематология*. 2008;1-2:39-46
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1750-7.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et. al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
17. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et. al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):885-91.
18. Eichhorst B, Busch R, Stilgenbauer S, et.al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382 – 3391
19. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil--still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S2-6.
20. J. A. Woyach, A.S. Ruppert, B. Peterson, et.al. Impact of Age on Outcomes Following Initial Therapy with Various Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of CALGB Studies. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:289
21. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil as first-line treatment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: an updated analysis from an international phase III study. *Blood*. 2008;112:728
22. Hillmen P, Gribben J, Follows G et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *Blood* 2010;116:697
23. Foon KA, Boyiadzis M, Land R. et al. Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
24. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
25. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:294-317.
26. Hallek M, Stahel RA, Greil R. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2005;16(suppl 1):i50-i51.
27. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755-1762.

28. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
29. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278-3281
30. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554-3561
31. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:7024-7031
32. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009;114:89(abstr 205).
33. O'Brien S, Kay NE. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Advances in Hematol Oncol*. 2011;9(1):22-31
34. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N. et al. Rituximab maintenance In patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) after upfront treatment with rituximab plus fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM): final results of a multicenter phase II trial on behalf of the Spanish CLL Study Group (GELLC). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118:Abstract 293
35. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(11):2048-53.
36. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*. 2008;93(3):475-6.
37. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765
38. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;119:976–84.
39. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 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;111(12):5446-56.
40. Rawstron AC, Villmor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-964.
41. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Наумова Е.В. Диагностика минимальной остаточной болезни при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом многопараметрической лазерной проточной цитофлуориметрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;9:20-20а 42.
42. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10
43. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42

44. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et.al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014 May 31.
45. Osterborg A, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab (HuMax-CD20), a novel CD20 monoclonal antibody, is an active treatment for patients with CLL refractory to both fludarabine and alemtuzumab or bulky fludarabine-refractory disease: Results from the planned interim analysis of an international pivotal trial. *Blood*. 2008; 112 (126): Abstract 328.
46. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et.al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5126-9.