

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота 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 – 69 лет. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян.

Диагностика

1. Критерии диагноза

Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов биологически представляют собой одну опухоль. Отличие между ними в том, что при хроническом лимфолейкозе в крови имеется значительный лимфоцитоз (>5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при лимфоме из малых лимфоцитов (ЛМЛ) клинически манифестного лимфоцитоза нет, несмотря на поражение лимфатических узлов, селезенки, костного мозга.

1.1 Диагноз «хронический лимфолейкоз»

Для постановки диагноза «хронический лимфолейкоз» требуются общий анализ крови и иммунофенотипическое исследование с использованием многоцветной проточной цитометрии, которое предпочтительнее выполнять по крови. Диагноз ставят при выявлении более 5000 моноклональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови.

Классический фенотип клеток ХЛЛ характеризуется экспрессией В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79b в сочетании с Т-клеточным маркером CD5 и активационным - CD23. Опухолевые клетки экспрессируют один тип легкой цепи иммуноглобулинов (каппа или лямбда). Интенсивность экспрессии В-клеточных антигенов (CD20, CD22, CD79b), а также поверхностных иммуноглобулинов на мембране клеток ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Реже встречается атипичный вариант ХЛЛ с фенотипом (CD19+, CD5+, CD23-), требующий анализа дополнительных маркеров. Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать следующие маркеры: CD19, CD5, CD23, CD20, каппа, лямбда. В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81, ROR1. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ – CD22, FMC7, CD38, CD45. Определение IgM/IgD, CD11c при ХЛЛ рекомендуются нечасто. Пороговый уровень экспрессии мембранных антигенов принимается более 20%. Экспрессия ZAP-70 и CD38 на клетках ХЛЛ могут использоваться в качестве суррогатных маркеров прогноза. Дифференциальная диагностика ХЛЛ проводится с другими CD19+CD5+/- лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны, пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз и др.). Наиболее частый иммунофенотип лимфомы из клеток зоны мантии - CD19+, CD5+, CD23-, CD200-, CD43+, CD38+, однако возможны и другие варианты. Иммунофенотип В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза крайне разнообразен и

характеризуется высокой экспрессией В-клеточных маркеров, вариательной экспрессией CD5, CD23.

Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) при ХЛЛ является важной частью комплексного обследования после завершения программы лечения. С этой целью исследуется периферическая кровь или костный мозг спустя 3 месяца после лечения или спустя 12 мес после аллотрансплантации. Мониторинг МОБ возможен с использованием двух методов – четырехцветной проточной цитометрии в соответствии с международным стандартным протоколом ERIC (чувствительность метода - 1 опухолевая клетка на 10^4 лейкоцитов) и аллель-специфической ПЦР генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В зависимости от возможностей современных цитометров в настоящее время используется 6-8-10-цветная проточная цитометрия, сопоставимая с чувствительностью АС-ПЦР (1 опухолевая клетка на 10^5 лейкоцитов). В таблице 1 представлена 6-цветная панель моноклональных антител для оценки МОБ при ХЛЛ. Проводится анализ не менее 500 000 клеток. Иммунофенотипическая МОБ-негативная ремиссия констатируется при наличии $<0,01\%$ клеток в крови или костном мозге.

Таблица 1.

6-цветная панель моноклональных антител для оценки минимальной остаточной болезни при хроническом лимфолейкозе.

№	FITC	PE	PC5.5	PC7	APC	APC-Cy7
1	slgk	slgλ	CD19	CD5	CD20	CD45
2	CD22	CD81	CD19	CD5	CD45	CD3
3	CD43	CD79b	CD38	CD19	CD5	CD45

Мониторинг МОБ на этапе наблюдения или проведения поддерживающей терапии необходим для оценки кинетики элиминации опухолевого клона, прогнозирования течения заболевания, определения тактики дальнейшего ведения больного.

В окрашенных препаратах периферической крови и костного мозга лимфоциты имеют морфологию малых лимфоцитов с узким ободком цитоплазмы, плотным ядром, глыбчатым хроматином, без отчетливого ядрышка. Реже встречается морфология активированных лимфоцитов – с более широким ободком цитоплазмы синего цвета или краевой базофилией. Среди лимфоцитов около 5% могут составлять атипичные клетки (с расщепленными, складчатыми ядрами), а также пролимфоциты – более крупные клетки с неравномерно распределенным хроматином в ядре, 1-2 нуклеолами, что не противоречит диагнозу ХЛЛ. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируют пролимфоцитарный лейкоз, вариант которого (В- или Т-клеточный) устанавливается при иммунофенотипировании.

1.2 Диагноз «лимфома из малых лимфоцитов»

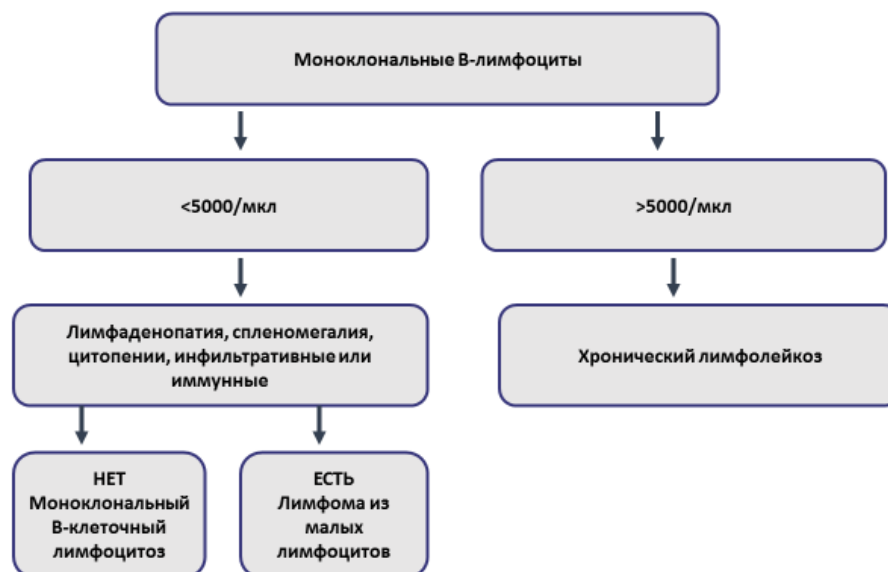
Лимфома из малых лимфоцитов диагностируется при наличии лимфаденопатии, и/или спленомегалии, и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5000 в 1 мкл. Иммунологический фенотип опухолевых В-лимфоцитов аналогичен ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

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. Детальное гистологическое описание дается в соответствующих разделах рекомендаций. При прогрессии ХЛЛ размер этих псевдофолликулов увеличивается, они могут сливаться. Дифференциальная диагностика между активным ХЛЛ и трансформацией Рихтера требует большого опыта со стороны патоморфолога. В таких случаях может иметь значение позитронно-эмиссионная томография. Для диагностики синдрома Рихтера необходимо биопсировать очаги со стандартизированным уровнем захвата радиофармпрепарата (SUV) >10.

1.3 Диагноз «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз»

ХЛЛ или лимфому из малых лимфоцитов можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом моноклональных В-лимфоцитов <5000 в 1 мкл крови. Если по данным физикального обследования, КТ у пациента не выявляется лимфаденопатия, спленомегалия, а также нет цитопении вызванной поражением костного мозга, диагностируют моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ). МВЛ – не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1–2% в год. Критерии диагноза ХЛЛ, ЛМЛ и МВЛ графически представлены на схеме 1.

Критерии диагноза ХЛЛ, МВЛ, ЛМЛ.



Феномен МВЛ был обнаружен в связи с разработкой новых высокочувствительных методов оценки минимальной остаточной болезни. При исследовании возможностей этих методов выяснилось, что моноклональные В-клеточные популяции, несущие те же самые иммунофенотипические признаки, что и клетки ХЛЛ, встречаются довольно часто. Более чем в 75% случаев иммунофенотипический профиль этих клональных популяций неотличим от иммунофенотипа ХЛЛ, то есть эти клетки экспрессируют CD5, CD23, слабо экспрессируют CD20 и поверхностные иммуноглобулины. В части случаев иммунофенотип этих В-клеточных клонов отличается (больше напоминает лимфому маргинальной зоны), и тогда они классифицируются следующим образом:

- атипичный ХЛЛ-подобный МВЛ: CD5+, CD20bright, вариабельная экспрессия CD23 (при условии, что нет транслокации с участием локуса Cyclin-D1);
- CD5-негативный МВЛ (не соответствующий ХЛЛ): CD5– и без признаков других атипичных маркеров лимфопролиферативных болезней (например, CD10 для префолликулярной лимфомы).

Таким образом, выявление клеток с фенотипом ХЛЛ в крови не означает наличие лимфопролиферативной болезни, поскольку клональная экспансия В-лимфоцитов может выявляться у здоровых людей. Частота МВЛ колеблется от 3,5 до 12% и зависит от географического региона, возраста выборки исследуемых лиц. Но более всего частота МВЛ зависит от чувствительности методики проточной цитофлуориметрии: чем чувствительнее метод, тем чаще выявляется МВЛ. Основную массу случаев МВЛ составляет его субклинический вариант, при котором лимфоцитоза нет. Такие случаи МВЛ обнаруживаются при исследовании здоровых людей высокочувствительными методами иммунофенотипирования. Число клональных В-лимфоцитов в 95% случаев меньше $0,056 \times 10^9/\text{л}$. Значительно реже встречается «клинический» МВЛ, при котором

у пациента обнаруживается невысокий лимфоцитоз. «Клинический» МВЛ представляет собой смесь случаев начальных этапов ХЛЛ и моноклонального В-клеточного лимфоцитоза. К сожалению, достоверных способов различить эти состояния нет. Риск прогрессии в лейкоз при клиническом МВКЛ, по данным разных исследований, колеблется от 1% до 4% в год. МВЛ имеет значение с психологической точки зрения для пациентов, которым ставят диагноз «лейкоз». Использование термина «лейкоз» в таких случаях несет в себе бессмысленный стресс. Также важно, что выявление популяции клеток с фенотипом ХЛЛ в крови у пациента с неясным легочным процессом, неврологической симптоматикой, очагами в печени, почках или головном мозге нельзя считать доказательством того, что эти проявления объясняются ХЛЛ.

1.4 Гистологическая трансформация хронического лимфолейкоза

У 3–5% пациентов с ХЛЛ и лимфомой из малых лимфоцитов развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) или лимфома Ходжкина (ЛХ). Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера (СР). Появление лимфомы Ходжкина на фоне ХЛЛ называется ходжкинской трансформацией. Во всех случаях локального быстрого увеличения лимфоузлов или существенного изменения клинической картины болезни (появления В-симптомов – внезапной потери веса, ночной потливости) необходимо выполнить биопсию лимфатического узла, костного мозга или экстранодального очага. Синдром Рихтера констатируется только на основании гистологического исследования.

Большинство случаев ДВКЛ на фоне лимфолейкоза относится к ABC-варианту по иммуногистохимическому алгоритму Hans-Choi. Существенное значение имеет констатация клональной связи между исходным клоном ХЛЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой, появившейся на его фоне. Прогноз ДВКЛ, возникшей de novo, значительно лучше, чем в случаях, когда ДВКЛ представляет собой трансформацию исходного клона ХЛЛ. Такую связь можно установить по изотипу легкой цепи иммуноглобулинов. Если изотип исходного клона и ДВКЛ не совпадает, речь идет о ДВКЛ, возникшей de novo. Если изотип совпадает, клональная связь достоверно может быть установлена только по молекулярному анализу генов варибельного региона иммуноглобулинов. Где возможно, рекомендуется определение клональной связи между ДВКЛ и ХЛЛ.

2. План обследования пациентов на момент установления диагноза

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.
3. Проба Кумбса.
4. Стандартный биохимический анализ крови, включающий ЛДГ.
5. Иммунофенотипирование крови¹.
6. УЗИ органов брюшной полости.
7. Рентгенография грудной клетки для выявления массивной лимфаденопатии.

¹ Минимальная панель иммунофенотипирования представлена в разделе «диагноз хронический лимфолейкоз»

8. Определение маркеров вируса гепатита В².
9. Пациентам моложе 55 лет рекомендуется проведение FISH на делецию 17(p).
10. Остальные исследования – по необходимости.

² Всем пациентам, которым планируется назначение антител к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб, обинтузумаб), необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее HBs-антиген, антитела к поверхностному антигену (анти-HBs), антитела к core-антигену (анти-HBc) и качественное определение ДНК вируса гепатита В в крови. Этому вопросу применительно к ХЛЛ уделяется особое внимание, поскольку клетки ХЛЛ являются дополнительным резервуаром для вируса гепатита В. Латентная инфекция, вызванная HBV, выявляется у пациентов с ХЛЛ чаще. Значение маркеров HBV-инфекции и предполагаемые действия представлены в таблице 2.

Таблица 2

Значение маркеров вирусного гепатита В					
	HBs-Ag	Анти-HBc	Анти-HBs	ДНК HBV	Действия
Не контактировал с HBV	–	–	–	–	Провести вакцинацию Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	–	–	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	–	+	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство HBV	–	+	–	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 месяца во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV
Неактивное носительство HBsAg	+	+/-	–	+/-	Назначение противовирусных препаратов во время терапии анти-CD20+ + год после окончания
Хронический гепатит В	+	*	*	+/-	Отказаться от анти-CD20 или противовирусная терапия до терапии, весь период лечения + год после окончания**

* При выявлении HBs-антигена перечень показателей должен быть расширен, необходима консультация гепатолога.

** При необходимости назначения анти-CD20 показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут. Энтекавир назначают на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения терапии ритуксимабом не определена. Если пациенту с ХЛЛ специфическая терапия не показана, в профилактическом назначении энтекавира нет необходимости. Ламивудин не должен применяться у пациентов с ХЛЛ, поскольку речь всегда идет о длительном приеме противовирусных препаратов. К концу второго года приема ламивудина к этому препарату устойчиво более 40% штаммов HBV, к концу четвертого года приема – 70% штаммов HBV. При развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир 300 мг/сут.

К настоящему времени опубликованы данные об одном случае реактивации вируса гепатита В на фоне приема ибрутиниба, несмотря на то, что общее число пациентов, принимающих ибрутиниб, в мире превышает 25 000. Пока не ясно, возможно ли безопасное назначение ибрутиниба пациентам с HBs-антигеном.

3. План обследования пациентов перед началом терапии

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.
3. Стандартный биохимический анализ крови, включающий ЛДГ.
4. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее.
5. Определение маркеров вируса гепатита В, если не выполнялось ранее.
6. Исследование костного мозга (миелограмма).
7. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием.
8. Проба Кумбса (прямая).
9. FISH на del(17p)³
10. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – при подозрении на синдром Рихтера.
11. При наличии возможности - мутации IgVH⁴ и TP53⁵
12. Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов А, М, G сыворотки желательна, но не необходима. У пациентов со снижением всех классов иммуноглобулинов инфекции возникают чаще.
13. При подозрении на трансформацию показана биопсия лимфоузла, костного мозга, экстранодального очага.
14. Остальные исследования выполняют, исходя из клинических показаний.

4. План обследования пациентов по завершении терапии

Оценку ремиссии проводят двухкратно: через 1 месяц и через 3 месяца от даты последнего курса. Через месяц достаточно анализа крови, осмотра пациента и УЗИ органов брюшной полости. Финальную оценку проводят через 3 месяца. Она включает в себя следующее:

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови.
3. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием – в рамках клинических исследований.

³ Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии. В предшествующей версии рекомендаций FISH не рекомендовалось проводить пациентам, у которых нет показаний к началу терапии. В настоящее время у этой группы больных появилась реальная терапевтическая альтернатива – ибрутуниб. Где возможно, пациентам с делецией 17(p) необходимо проведение аллогенной трансплантации. В связи с этим срок выявления del(17p) имеет значение. Поэтому скрининг на del(17p) предпочтительнее у пациентов, которым может быть проведена аллогенная трансплантация на момент установления диагноза. При выявлении del(17p) показано проведение HLA-типирования пациента и потенциальных доноров. При малейшем подозрении на лимфому из клеток мантийной зоны показано исследование t(11;14).

⁴ Мутации VH-генов имеют прогностическое значение. В настоящее время прогноз у пациентов с ХЛЛ оценивают по международному прогностическому индексу для ХЛЛ (см. раздел 5.1). Индекс требует оценки бета-2-микроглобулина, мутационного статуса VH-генов, а также цитогенетического исследования. Где возможно, рекомендуется определение этих показателей. У пациентов с мутациями VH-генов, достигших быстрого полного ответа (после 2 – 3 циклов) возможно сокращение доз препаратов или числа циклов FCR/BR. При это ремиссии у данной группы больных столь же длительны.

⁵ Мутации TP53 имеют такое же значение, как и делеция 17p.

Пациентам с клинической полной ремиссией желательно исследование минимальной остаточной болезни с помощью многоцветной проточной цитофлуориметрии. При выявлении остаточных клеток ХЛЛ констатируется частичная ремиссия по факту выявления минимальной остаточной болезни. В этом случае в исследовании костного мозга нет необходимости. Если в крови клетки ХЛЛ не определяются, показано исследование костного мозга. При отсутствии минимальной остаточной болезни в костном мозге, а также отсутствии инфильтрации костного мозга клетками ХЛЛ констатируется полная ремиссия.

Критерии ремиссии приводятся в последнем разделе рекомендаций.

5. Определение стадии

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

Таблица 3

Стадии ХЛЛ по Binet

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

Лимфатические области:

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

5.1 Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (МПИ) для хронического лимфолейкоза разработан на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включенных в восемь исследований, проводившихся в Европе и США. Индекс основан на пяти параметрах:

1. наличие del(17p) и/или мутаций TP53,
2. мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов,
3. уровень бета-2-микроглобулина,

4. стадия,
5. возраст пациентов.

Каждому из этих показателей присвоен балл, отражающий отношение рисков прогрессии или смерти (таблица 4). МПИ для ХЛЛ позволяет дискриминировать пациентов на четыре группы: низкая (0–1 балл), промежуточная (2–3 балла), высокая (4–6 баллов) и очень высокая (7–10 баллов). Общая выживаемость (ОВ) в этих группах показана в таблице 5. Существуют данные, что индекс позволяет стратифицировать пациентов в рецидиве ХЛЛ.

Таблица 4

Международный прогностический индекс			
Параметр	« –» значение	ОР	Баллы
TP53 (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус IgVH	Без мутаций	2,6	2
B2M, мг/л	>3,5	2,0	2
Стадия	В/С или Rai I-IV	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
Возможные значения шкалы			0–10

Таблица 5

Общая выживаемость больных в группах по МПИ			
Группа риска	Балл	N (%) больных	5-летняя ОВ
Низкая	0–1	340 (29%)	93,2%
Промежуточная	2–3	464 (39%)	79,4%
Высокая	4–6	326 (27%)	63,6%
Очень высокая	7–10	62 (5%)	23,3%

6. Формулирование диагноза

Диагноз «хронический лимфолейкоз» складывается из пяти составляющих.

1. Стадия по классификации Binet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов).
2. Указание группы риска ХЛЛ по международному прогностическому индексу. Если известен только статус TP53, указывается высокий риск.
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 формулирования диагноза:

- ХЛЛ, стадия А, МПИ 0, без показаний к терапии;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 4, массивная абдоминальная лимфаденопатия, высокий риск;
- ХЛЛ, стадия В, МПИ 5, состояние после шести курсов FC, ремиссия;
- ХЛЛ, стадия А, состояние после терапии хлорамбуцилом, прогрессирование;
- ХЛЛ, стадия С, МПИ 3, аутоиммунная гемолитическая анемия II степени тяжести;
- ХЛЛ, стадия С, состояние после пяти курсов FCR, шести курсов R-CHOP, монотерапии алемтузумабом, третий рецидив. Аспергиллез легких.

7. Лечение

7.1 Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза

Около 30% пациентов (две трети больных со стадией А в дебюте) имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы пациентов с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Вследствие этого терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний по критериям IwCLL 2008 [1,А]:

1. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря веса >10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не принимал меры к похуданию);
 - слабость (ECOG \geq 2, нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
 - ночные поты, сохраняющиеся более месяца 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 органа.
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия.
6. Время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) менее 6 месяцев.

Пациенты в стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений (например, преднизолон), а не противолейкозную терапию. Если аутоиммунное осложнение плохо отвечает на терапию стероидами, возможно применение направленной на ХЛЛ иммунохимиотерапии. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секретиции сами по себе не являются показаниями к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в том числе делеции 17p не является показанием к началу терапии. Некоторые пациенты со стадией А и делецией 17p могут длительное время не нуждаться в лечении (особенно, пациенты с соматически гипермутированными IGVH генами).

7.2 Обоснование лечебной тактики

Выбор терапии у пациентов с 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.

Хронический лимфолейкоз в настоящее время неизлечим, и большинство заболевших пожилые люди. В связи с этим возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний определяют цели лечения в большей мере, чем биологическая характеристика опухолевых клеток (кроме делеции 17p и мутаций TP53). Поэтому распределение пациентов на терапевтические группы основывается на их соматическом статусе и коморбидности (табл. 6). Выделяют три терапевтические группы. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией минимальной остаточной болезни, поскольку только такая тактика может привести к увеличению продолжительности жизни. У пациентов преклонного возраста со множеством сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органной недостаточностью цель лечения паллиативная. Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (Cumulative Illness Rating Score). В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. В настоящее время понятие «значимая коморбидность» не может быть объективно и воспроизводимо определено. В связи с этим распределение пациентов на терапевтические группы определяется решением врача.

Таблица 6

Подразделение на группы пациентов с ХЛЛ

Коморбидность, возраст	Нет значимой коморбидности	Значимая коморбидность	Старческий возраст, органные недостаточности
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Общая схема терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом представлена на схеме 2.

Схема 2.

Алгоритм терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом



7.3 Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) [1, В]. Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории лечения ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных. Обновленные в 2016 году результаты исследования CLL8 показали, что в группе FCR число выживших при медиане наблюдения, равной 4,9 года, составило 69,4% по сравнению с 62% в группе FC (отношение рисков [OR] = 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,535–0,858, $p = 0,001$). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) у больных с мутациями IGHV, получавших лечение по схеме FCR, не достигнута.

Отдаленные результаты первого исследования режима FCR, проведенного в MD Anderson Cancer Center, свидетельствуют о том, что 6-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составляет 77 и 51%, соответственно, однако при этом режим FCR ассоциируется с высокой частотой развития нежелательных явлений (НЯ), особенно цитопении и инфекционных осложнений. Так, например, в исследовании CLL8 лейкопения и нейтропения 3–4-й степени тяжести согласно общим критериям токсичности (СТС) наблюдались у 24 и 34% пациентов, получавших FCR, у 25% зафиксировано развитие инфекций 3–4 степени тяжести. Снижение токсичности возможно за счет уменьшения доз химиотерапевтических препаратов (FCR-Lite), снижения числа курсов FCR либо путем замещения флударабина и циклофосфамида бендамустином. Для пациентов без мутаций

IGHV и цитогенетических аномалий, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом (del(17p), del(11q)), возможно сокращение числа курсов без снижения эффективности лечения.

По данным исследования II фазы, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) сопровождается меньшей частотой нейтропении и инфекций 3–4-й степени тяжести по шкале CTC (10,3 и 6,8% пациентов, получавших BR в терапии первой линии). В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен по сравнению с режимом FCR, хотя и менее эффективен. 564 пациента с хорошим соматическим статусом (≤ 6 баллов по шкале CIRS, клиренс креатинина > 70 мл в минуту) без делеции 17p были рандомизированы на шесть циклов FCR или BR. Частота общего ответа (ОО) в обеих группах составила 97,8%. Частота полных ремиссий была выше у пациентов, получавших FCR (40,7% против 31,5%, $p = 0,026$). Эрадикация минимальной остаточной болезни была достигнута у 74,1% больных в группе FCR и 62,9% в группе BR ($p = 0,024$). Медиана БПВ также оказалась больше в группе FCR (53,7 месяца против 43,2, отношение рисков = 1,589, 95% ДИ 1,25–2,079, $p = 0,001$). Авторы отметили небольшие различия в группах пациентов до лечения. Вариант ХЛЛ без мутаций IGHV был выявлен у 55% пациентов, получавших FCR, и 68% получавших BR ($p = 0,003$). Больных старше 70 лет было 14% в группе FCR и 22% в группе BR ($p = 0,020$), поэтому в группе BR оказалось больше пациентов с менее благоприятным прогнозом. У больных, получавших FCR, среднее число курсов лечения было меньше (5,27 против 5,41, $p = 0,017$). Нейтропения и инфекционные осложнения 3–4-й степени тяжести по CTC значительно чаще регистрировались в группе FCR (87,7% против 67,8%, $p < 0,001$, и 39,8% против 25,4%, ($p = 0,001$), особенно у пациентов старше 65 лет (48,4% против 26,8%, $p = 0,001$). Частота развития анемии и тромбоцитопении, а также случаев смерти, связанной с лечением, между группами статистически достоверно не отличалась (3,9% против 2,1%). Результаты показывают более высокую эффективность FCR в отношении частоты полных ремиссий, частоты эрадикации минимальной остаточной болезни и беспрогрессивной выживаемости. В связи с этим FCR остается стандартом терапии первой линии у пациентов с хорошим соматическим статусом. Применение режима FCR у пожилых ассоциируется с более высоким риском развития тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений, поэтому для пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом и высоким риском инфекций в качестве альтернативной терапии первой линии должен быть рассмотрен режим BR, хотя он и уступает FCR по эффективности. Более того, в исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима. В многоцентровом российском исследовании показано, что режим BR разумно безопасен и высокоэффективен в терапии первой линии у пациентов с ХЛЛ при назначении бендамустина в дозе 90 мг/м^2 с комбинации ритуксимабом в дозе 375 мг/м^2 в 1 цикле и 500 мг/м^2 в циклах 2 – 6.

Использование моноклонального антитела к CD52 алемтузумаба в комбинации с FC ассоциируется с высокой токсичностью, цитопенией и инфекционными осложнениями. В международном клиническом исследовании III фазы группы HOVON использование комбинации флударабина, циклофосфида и подкожно вводимого алемтузумаба (FCA) привело к более высокой по сравнению с режимом FC частоте оппортунистических инфекций без увеличения смертности, связанной с терапией. Исследование III фазы, проводимое французской группой, по сравнению FCR и FCA в качестве терапии первой линии, было завершено раньше срока из-за высокой токсичности в группе FCA. Комбинация FC с алемтузумабом не должна использоваться у больных в первой линии.

7.4 Лечение пожилых пациентов со значимой коморбидностью

Ранее у этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время данное лечение не рекомендуется. Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна по сравнению с режимом FC и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект. В исследовании CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином [45]. Кроме того, у пациентов, получавших флударабин, чаще выявлялись вторые опухоли (26% против 15%, $p = 0,07$), включая опухоли кожи (11% против 2%, $p = 0,07$), и синдром Рихтера (9% против 2%, $p = 0,05$).

Долгое время стандартным выбором у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями оставался хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела против CD20 к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при приемлемой токсичности. В двух нерандомизированных исследованиях P. Hillmen и R. Foа, выборки больных в которых различались по коморбидности, показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу увеличивает медиану беспрогрессивной выживаемости с 18 до 24 месяцев, кроме пациентов с del11q, у которых БПВ составила 12 месяцев.

Принципиальным шагом вперед является добавление к хлорамбуцилу моноклонального антитела II типа обинутумаба. Эта комбинация изучалась в исследовании CLL11. В исследование включен 781 пациент с сопутствующими заболеваниями (>6 баллов по шкале CIRS и/или клиренс креатинина <70 мл в минуту). Пациентов рандомизировали на три группы: монотерапия хлорамбуцилом (Clb), комбинация хлорамбуцила с ритуксимабом (R-Clb) и комбинация хлорамбуцила с обинутумабом (GA101 [G-Clb]). Частота инфузионных реакций и особенно тяжелых инфузионных реакций была выше при применении G-Clb в сравнении с R-Clb (реакции 1–4-й и 3–4-й степени по СТС: 66 и 20% по сравнению с 38 и 4%, соответственно). Это связано с более быстрым разрушением клеток ХЛЛ и активацией нормальных иммунных клеток. Инфузии препарата следует проводить при наличии доступа к средствам экстренной медицинской помощи с адекватным мониторингом. У пациентов с большой массой опухоли оправдана предфаза в виде 1 – 2 курсов монотерапии хлорамбуцилом, направленной на уменьшение массы опухоли. Адекватная профилактика инфузионных реакций (премедикация антигистаминными препаратами и дексаметазоном в/в, введение первой дозы в два этапа, профилактический отказ от антигипертензивных препаратов) позволяет справляться с инфузионными реакциями. В большинстве случаев они возникают только при первой инфузии обинутумаба, так как гиперлимфоцитоз обычно полностью разрешается за неделю.

Важно и то, что цитопении, особенно нейтропения, чаще наблюдались в группах пациентов, получавших режимы G-Clb и R-Clb, по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (нейтропения 3–4 степени по СТС: 33 и 28% против 10%), но это не приводило к увеличению частоты инфекционных осложнений (инфекционные осложнения 3–4-й степени по СТС: 12, 14 и 14%). Наибольшая частота ответа и полных ремиссий отмечалась в группе G-Clb (ОО – 77,3%, ПО – 22,3%). В группе R-Clb ОО и ПР составили 65,6 и 7,3%, в группе хлорамбуцила 31,4 и 0%. Режим G-Clb позволяет добиться эрадикации МОБ в периферической крови и костном мозге у 37,6 и 19,5% пациентов, соответственно. Медиана БПВ у пациентов, достигших полной МОБ-негативной ремиссии в группе обинутумаба с хлорамбуцилом достигла 56,4 мес. Медиана БПВ у больных, получавших

монотерапию хлорамбуцилом, составила всего 11,1 месяца, у пациентов в группе R-Clb – 16,3 месяца ($p < 0,0001$). Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом позволяет увеличить БПВ до 28,7 месяца ($p < 0,0001$ в сравнении с R-Clb и хлорамбуцилом). Имеется тенденция к увеличению общей выживаемости. Медиана времени до следующей терапии у пациентов, получавших G-Clb, составила 51,1 месяца.

Комбинация офатумумаба и хлорамбуцила (O-Clb), другого антитела к CD20, изучалась в исследовании OMB110911. Сравнивали монотерапию хлорамбуцилом и комбинацию офатумумаба и хлорамбуцила (O-Clb). В исследование были включены 447 первичных пациентов с ХЛЛ, которые имели противопоказания к назначению флударабина. По сравнению с монотерапией хлорамбуцилом частота ОО и ПО была значительно выше при добавлении офатумумаба (ОО – 82%, включая 12% ПО, против 69%, включая 1%, соответственно, $p < 0,001$); медиана БПВ также была выше в группе O-Clb (22,4 месяца против 13,1, $p < 0,001$). До сих пор не опубликованы результаты ни одного рандомизированного прямого сравнительного исследования офатумумаба с другим моноклональным антителом к CD20. Сравнение разных исследований показывает, что результаты применения O-Clb лучше, чем R-Clb в исследовании CLL11, но уступают комбинации G-Clb.

У пожилых пациентов также возможно применение дозоредактированных режимов с флударабином. В режиме FCR-Lite использовались уменьшенная доза флударабина и циклофосфида (F: 20 мг/м² вместо 25 мг/м², C: 150 мг/м² вместо 250 мг/м²) и большая доза ритуксимаба (в 1-й и 15-й дни каждого цикла) с последующим введением ритуксимаба в течение 3 месяцев в качестве поддерживающей терапии до прогрессии. Общий и полный ответ у 65 пациентов составил 94 и 73%, соответственно, а медиана ВБП – 5,8 года: более благоприятный результат по сравнению с результатами режима FCR. Частота возникновения цитопений и инфекционных осложнений 3–4 степени по СТС составила 11 и 6%, соответственно, что ниже, чем аналогичные показатели при применении стандартного режима FCR. Однако данное исследование не вполне описывает группу пожилых больных: медиана возраста пациентов была всего 58 лет.

Французская исследовательская группа изучала режим FC4R6 в котором флударабин и циклофосфан назначались в стандартных дозах, однако проводилось всего 4 цикла. Ритуксимаб вводился 6 раз: в первых 2 циклах дважды (в 1 и 15 дни) и далее по 1 введению в циклах 3 и 4. Частота ОО составила 93,6%, частота ПО – 19,7%, отсутствие МОБ зарегистрировали у 36,7% больных в популяции пациентов с хорошим соматическим статусом старше 65 лет. Общей выживаемости 36 месяцев достигли 87,4% пациентов. У 20 пациентов, ранее не получавших лечение, было успешно изучено добавление леналидомида с увеличением дозы от 5 до 15 мг к описанной выше схеме FCR-Lite (FCR-L или FCR2). Всего после четырех циклов FCR2 с рутинным введением пегфилграстима частота ОО и ПО достигла 95 и 75%, нейтропения и инфекционные осложнения 3–4 степени по СТС зарегистрированы в 52 и 8% случаев, соответственно.

Австралийская исследовательская группа изучала схемы терапии FCR3 и FCR5. В них флударабин и циклофосфамид назначались перорально в течение 3 или 5 дней и режим FR5, включающий прием флударабина, в течение 5 дней (F: 24 мг/м², C: 150 мг/м²) в комбинации с обычной дозой ритуксимаба. В исследование были включены 120 первичных больных старше 65 лет; частота ОО и ПО составила 95 и 51% (FCR3), 97 и 79% (FCR5) и 95 и 38% (FR5), соответственно. Наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность. Тем не менее у 34% пациентов,

получавших FCR5, лечение было завершено раньше срока из-за токсичности. Только 44% больных, получавших лечение по этой схеме, удалось пройти шесть циклов терапии, чем можно объяснить меньшую ВБП при использовании FCR5.

В наблюдательном исследовании чешской исследовательской группы 108 пациентов (медиана возраста 69 лет; медиана количества баллов по CIRS = 5) получали терапию по схеме FCR с редукцией доз флударабина и циклофосфида на 50% и ритуксимабом в полной дозе [Q-Lite]. Частота ОО составила 81%, ПО – 37%, однако медиана ВБП составила всего 28 месяцев, а ОВ – 79% через 2 года.

По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования пожилых больных ХЛЛ до 37,1 месяца (по сравнению с 26 месяцами при применении режима Chl-R).

Таким образом, разные дозоредуцированные режимы FCR оказались приемлемыми и менее токсичными, но они могут быть менее эффективными, чем стандартный режим FCR. Группы пациентов, участвующих в этих исследованиях, не в точности характеризуют контингент пожилых больных. Эти пациенты были моложе и имели лучший соматический статус, чем пожилые пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями, участвовавшие в исследовании CLL11.

В исследовании MABLE сравнивались режимы BR и Clb-R у пожилых пациентов. 357 больных (как первичных, так и с рецидивом), рандомизировались на режимы BR и Clb-R в соотношении 1:1. В исследовании показана более высокая частота полных ремиссий в группе BR, а также увеличение БПВ (39,6 месяца против 29,9, соответственно, $p = 0,003$). Выборка пациентов в этом исследовании отличается от выборки CLL11 (медиана CIRS=3). Также важно, что выборка была смешанной, включались как первичные пациенты, так и с рецидивом.

На основании указанных данных преимущественным режимом терапии для пожилых пациентов со значимой сопутствующей патологией является комбинированная терапия обинутузумабом и хлорамбуцилом. В последней публикации исследования CLL11 показано, что медиана времени до следующей терапии составляет 51 месяц. Исследование CLL11 точнее всего соответствует группе пожилых больных с коморбидностью. Дозоредуцированные режимы с флударабином и бендамустином могут применяться в терапии у этой группы пациентов в качестве альтернативы.

В 2015 году опубликованы данные исследования Resonate-2, в котором сравнивались монотерапия ибрутинибом и хлорамбуцилом в первой линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов. В исследование были включены 272 пациента старше 65 лет. Большая часть из включенных не являлась кандидатами на FCR-подобные режимы, но лишь у немногих отмечалась тяжелая коморбидность (только 44% имели клиренс креатинина <70 мл/мин и 33% CIRS >6). Медиана возраста больных составила 73 года (70% пациентов были старше 70 лет), 45% пациентов имели III или IV стадию по Rai, 20% – делецию 11q22.3. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом по всем показателям. Продemonстрировано увеличение БПВ на фоне приема ибрутиниба до 92,5% в течение 24 месяцев (в группе хлорамбуцила медиана БПВ составила 15 месяцев), а также снижение риска смерти на

84%. Терапия ибрутинибом в первой линии не сопровождалась значительным повышением нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре. При медиане срока наблюдения за больными, получавшими ибрутиниб 24 месяца, прогрессия наблюдалась всего у трех пациентов.

Ибрутиниб был одобрен американскими органами здравоохранения для лечения пациентов с ХЛЛ в первой линии терапии и внесен в рекомендации NCCN в качестве терапии первой линии пожилых пациентов. В мае 2016 года Ибрутиниб зарегистрирован для применения в первой линии терапии взрослых пациентов с ХЛЛ в России.

7.5 Лечение пациентов старческого возраста

К группе пациентов старческого возраста относятся больные 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.

7.6 Поддерживающая терапия

К настоящему времени опубликовано несколько исследований по использованию антител к CD20 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. Недавно представленные данные французского исследования FC4R6 говорят о том, что поддерживающая терапия ритуксимабом увеличивает БПВ, но не ОВ и приводит к значительному увеличению нейтропений и числа инфекций. Экспертный совет Российского общества гематологов не выработал консенсуса по этому вопросу.

7.7 Выбор терапии второй и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах зависит от следующих факторов:

- терапия первой линии;
- время наступления рецидива;
- клиническая картина в рецидиве.

У пациентов с ранним рецидивом руководствуются рекомендациями, представленными в разделе «лечение ХЛЛ высокого риска».

У пациентов с поздним рецидивом выбор зависит от терапии первой линии. Повторные флударабин-содержащие курсы возможны при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалась значительная токсичность – тяжелые затяжные цитопении, повлекшие за собой многомесячные перерывы в лечении, и развитие 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 пациентов, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином, режимами BR и FCR-Lite.

Результаты трех исследований говорят о высокой эффективности ибрутиниба в терапии рецидивов ХЛЛ. Эффективность монотерапии ибрутинибом у больных с рецидивами составляет 71–90%. Эффективность комбинации бендамустина, ритуксимаба и ибрутиниба (iBR) значительно превосходит эффективность режима BR у больных без делеции 17p. Медиана БПВ у пациентов, получавших режим BR, составила 13,3 месяца, в то время как в группе iBR медиана не достигнута (2-летняя БПВ составила 75%). Проведенное международной группой исследователей не прямое сравнение результатов двух разных трайлов говорит о сопоставимой эффективности монотерапии ибрутинибом и режима iBR у больных с рецидивами ХЛЛ. Эти данные нуждаются в подтверждении в рандомизированном исследовании, но дополнительно подчеркивают высокую эффективность препарата. Ибрутиниб сопоставимо эффективен в группе больных высокого риска, у пациентов с маркерами неблагоприятного прогноза (рефрактерность к пуриновым аналогам, неблагоприятные хромосомные aberrации). Важный вывод этих исследований в том, что чем раньше начата терапия ибрутинибом, тем более она эффективна. Последние данные исследования HELIOS показывают, что БПВ2 (бепрогрессивная выживаемость после повторного лечения) при iBR лучше, чем при BR. При этом ибрутиниб обладает меньшей токсичностью, чем возможные комбинации других препаратов, рекомендованных для лечения ХЛЛ. Таким образом, монотерапия ибрутинибом или комбинации с химиотерапией могут эффективно применяться для лечения пациентов с рецидивом хронического лимфолейкоза/лимфомы малых лимфоцитов.

Выбор терапии третьей и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

7.8 Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лечения, лучевая терапия не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее этот метод применим в терапии локальных проявлений болезни (лимфатические узлы значительных размеров в одной зоне). Данный метод может использоваться для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 5-20 Грей. Более развернутая лучевая терапия может использоваться при лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

8. Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска

8.1 Определение группы высокого риска

- Наличие делеции 17p или мутации TP53 у пациентов, имеющих показания к началу терапии.

- Прогрессирование на фоне терапии флударабин- или бендамустин-содержащим режимом (F, FC, FCR, FCM, FMCR, BR), при условии, что лечение проводилось с соблюдением адекватных доз и сроков (прогрессирование не обусловлено недостаточностью терапии из-за токсичности).
- Рецидив в течение 24-36 месяцев от начала комбинированной иммунохимиотерапии (режимы BR, FR, FCR, FCM).

8.2 Лечение пациентов с хроническим лимфолейкозом из группы высокого риска

Лечение пациентов с ХЛЛ, особенно лиц с делецией 17p и/или мутацией гена TP53, стало значительно эффективнее с введением новых лекарственных средств, направленных на ингибирование внутриклеточных ферментов, регулирующих передачу сигналов по сигнальным путям В-клеточного рецептора (брутон-тирозинкиназы и фосфатидилинозитол-3-киназы). В России в настоящее время зарегистрирован только ибрутиниб. Ингибитор PI3K иделалисиб регистрации не имеет и поэтому в рекомендациях не обсуждается.

Ингибитор ВТК ибрутиниб демонстрирует высокую эффективность у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ. Выбором терапии первой линии для больных с делецией 17p/мутацией TP53, а также для пациентов с ранним рецидивом и рефрактерностью к FCR является ибрутиниб.

Делеция 17p и мутация TP53, по всей видимости, сохраняют свое негативное влияние как прогностический фактор, поскольку результаты лечения таких пациентов уступают по качеству и продолжительности результатам терапии пациентов без этих нарушений. Тем не менее результаты, полученные при лечении ибрутинибом пациентов с делецией 17p/мутацией TP53, превосходят все варианты лечения, когда-либо применявшиеся у этой категории больных. Ибрутиниб одобрен в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфолейкозом. Доступность ибрутиниба обуславливает необходимость пересмотра показаний и оптимальных сроков для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ранее пациенты с делецией 17p/мутацией TP53, которым могла быть проведена трансплантация, проходили эту процедуру в первой ремиссии. В настоящее время выбором терапии является ибрутиниб до достижения максимального ответа. Аллогенная ТГСК может быть проведена в промежуток времени, когда достигнут максимальный ответ. Необходимо отметить, что максимальный ответ в виде исчезновения опухолевых клеток из костного мозга может быть достигнут после длительного срока применения ибрутиниба - через год и более. В США и некоторых европейских странах аллогенная трансплантация выполняется больным с рецидивом и делецией 17p (не в первой линии, как это рекомендовалось раньше).

Следует ли отложить аллогенную трансплантацию костного мозга до наступления рецидива болезни, не ясно.

Ранее в терапии пациентов с рефрактерностью рекомендовались алемтузумаб и офатумумаб. Офатумумаб – моноклональное антитело к CD20, зарегистрирован в Российской Федерации по показанию «рефрактерный ХЛЛ» в 2014 году. Основанием регистрации послужило исследование W. Wierda и A. Osterborg, в котором показано, что офатумумаб эффективен в терапии ХЛЛ, рефрактерного к флударабину, в том числе у больных с большой опухолевой массой. Данные

исследования «Resonate-1» показывают, что при рецидиве и рефрактерности к флударамбину монотерапия офатумумабом значительно менее эффективна, чем монотерапия ибрутинибом. Результаты сравнительных исследований алектузумаба с ибрутинибом не опубликованы, но высокая токсичность алектузумаба и ретроспективные сравнения говорят о том, что этот препарат не является оптимальным выбором лечения пациентов высокого риска.

- Пациентам из группы высокого риска (первичные пациенты с делецией 17p или мутацией TP53 или больные с состоявшейся рефрактерностью) показана терапия ибрутинибом до прогрессии или непереносимой токсичности.
- Аллогенная трансплантация костного мозга должна быть предложена всем пациентам с ХЛЛ высокого риска, у которых есть возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора).
- Срок проведения трансплантации не определен. Предпочтительно выполнять ее в период максимального эффекта от терапии ибрутинибом. При этом, оценка эффекта должна включать исследование минимальной остаточной болезни в костном мозге.

9. Тактика ведения пациентов и лечение при синдроме Рихтера

Подозрение на синдром Рихтера основывается на клинических данных:

- прогрессирующий рост лимфатических узлов;
- лихорадка, устойчивая к антибиотикам и антимикотикам;
- существенная потеря веса;
- высокий уровень ЛДГ;
- гиперкальцемия.

Все эти признаки могут выявляться у больных, не имеющих трансформированной опухоли, поэтому выполнение биопсии обязательно. К настоящему времени накоплен большой опыт применения ПЭТ в диагностике СР. Как правило, характер поражения лимфатических узлов у пациентов с СР неодинаков. ПЭТ позволяет выбрать оптимальный лимфатический узел для биопсии. Кроме того, ПЭТ может иметь значение в выявлении экстранодальных локализаций синдрома Рихтера. Хронический лимфолейкоз в целом характеризуется низким уровнем накопления дезоксифторглюкозы (ДФГ), поэтому выявление интенсивного накопления может свидетельствовать о трансформации. Стандартизованный уровень захвата (SUV) ДФГ, позволяющий дискриминировать СР, не определен. Bruzzi et al. установили, что при уровне SUV более 5 чувствительность и отрицательная предсказующая способность составили 91% и 97%, соответственно. Схожие данные были получены в других исследованиях. По данным A. Michallet, оптимальным уровнем является SUV >10. Положительная предсказующая способность (отношение числа случаев гистологически доказанного СР к числу положительных результатов ПЭТ) по данным этих исследований невысока и колеблется в пределах 38–53%. Это обусловлено тем, что ПЭТ не позволяет отличить СР от инфекции, другой гематологической опухоли или ХЛЛ с высокой avidностью к ДФГ. Предложено использовать границу SUV 5 для проведения биопсии с учетом результатов ПЭТ. Выполнение ПЭТ вне подозрения на синдром Рихтера не рекомендуется.

Главным фактором прогноза у пациентов с СР является клональная связь с исходным клоном ХЛЛ. В случаях истинно трансформированной болезни прогноз неблагоприятен, медиана продолжительности жизни после установления диагноза составляет 6–24 месяцев.

Лечение синдрома Рихтера не разработано. Применялись разные схемы, включая R-CHOP, CFAR, OFAR, R-Hyper-CVXD/R-Mtx-ara-C, но результаты неудовлетворительны. При de novo ДВКЛ оптимальным выбором является R-CHOP или альтернативный режим для ДВКЛ. К настоящему времени опубликовано немало сообщений об эффективности в терапии СР ибрутиниба, поэтому при трансформированном ХЛЛ выбором может быть R-CHOP + ибрутиниб. Ибрутиниб в этих случаях назначают в дозе 560 мг/сут. У пациентов с ходжкинской трансформацией могут применяться режимы ABVD или BEACOPP-14. По ретроспективным данным MD Anderson Cancer Center, из 86 пациентов с ходжкинской трансформацией в большинстве случаев удалось провести только ABVD с эффектом. Алгоритм ведения СР представлен на схеме 3.

Схема 3.

Алгоритм терапии пациентов с синдромом Рихтера



10. Определение эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 году (табл. 6). У пациентов, не достигших ПР или ЧР и не удовлетворяющих критериям прогрессирования, устанавливается стабилизация процесса, что приравнивается к отсутствию ответа на лечение. Применение ибрутиниба повлечет за собой пересмотр критериев эффективности, так как он часто приводит к полному ответу со стороны лимфатических узлов и селезенки, но с сохраняющимся лейкоцитозом в крови, обусловленным перераспределением клеток ХЛЛ. Персистирующий лимфоцитоз на терапии ибрутинибом не является признаком рефрактерности. Это состояние обозначается как частичный ответ с лимфоцитозом. Срок

нормализации уровня лимфоцитов колеблется в разных исследованиях от 4 до 12 месяцев. У ряда пациентов лимфоцитоз никогда не возвращается к норме.

Таблица 7

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	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	

Приложения

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия

Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат

- Хлорамбуцил 10 мг/м^2 внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат

- Хлорамбуцил $0,07 - 0,2 \text{ мг/кг}$ внутрь, ежедневно 2-4 недели с последующим подбором дозы

Монотерапия бендамустином

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1,2

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия ибрутинибом

- Ибрутиниб 420 мг/сут (три капсулы) внутрь, 1 раз в день, до прогрессирования или непереносимой токсичности

Монотерапия 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.

Монотерапия 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., дни 1, 5
- 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

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

ChI-G

- Обинутузумаб 1000 мг в/в, дни 1(100 мг в течение 4 часов)-2(900 мг), 8, 15 (цикл 1), день 1 (циклы 2-6)
- Хлорамбуцил 0,5 мг/кг внутрь, дни 1, 15

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

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
- Доксорубицин 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. Morton, LM, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. European journal of haematology. 2008;81(4):253-8
3. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66
4. Dores GM, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. Br J Haematol. 2007;139(5):809-19
5. Hallek M, 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;111(12):5446-56
6. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2009:430-9.
7. Ghia P, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. Blood. 2004;103(6):2337-42
8. Rawstron AC, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2008;359(6):575-83
9. Dagklis A, et al. The immunoglobulin gene repertoire of low-count chronic lymphocytic leukemia (CLL)-like monoclonal B lymphocytosis is different from CLL: diagnostic implications for clinical monitoring. Blood. 2009;114(1):26-32
10. Nieto WG, 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. 2009;114(1):33-7
11. Shanafelt TD, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. Leukemia. 2010; 24(3):512-20
12. Scarfo L, et al. CLL-like monoclonal B-cell lymphocytosis: are we all bound to have it? Semin Cancer Biol. 2010;20(6):384-90
13. Rawstron AC, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. Blood. 2002;100(2):635-9
14. Rawstron AC, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). Cytometry. Part B, Clinical cytometry, 2010. 78 Suppl 1: S19-23

15. Dagklis A, et al. Monoclonal B lymphocytosis in the general population. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):490-2
16. Shanafelt TD, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3959-63
17. Scarfo L, et al. Impact of B-cell count and imaging screening in cMBL: any need to revise the current guidelines? *Leukemia*. 2012;26(7):1703-7
18. Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. *Am J Pathol*. 1928;4(4):285-292
19. Lortholary P, et al. Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1964;4:621-44
20. Mauro FR, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 1999;94(2):448-54
21. Tsimberidou AM, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2343-51
22. Tsimberidou AM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2006;107(6):1294-302
23. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol*. 2012;156(1):50-66
24. Rossi D, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401
25. Choi WWL, et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *American Association for Cancer Research*. 2009;15(17):5494-5502
26. Mao Z, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(10):1605-14
27. Chigrinova E, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood*. 2013;122(15):2673-82
28. Rossi D, et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(4):604-11
29. Lai CL, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):687-96
30. Westland CE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;38(1):96-103
31. Tenney DJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):902-11
32. International, C.L.L.I.P.I.w.g., An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90

33. Hallek M, 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
34. Fischer K, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15
35. Tam, CS, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*. 2014;124(20):3059-64
36. Strati P, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32
37. Fischer K, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559-66
38. Fischer K, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3209-16
39. Eichhorst B, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928-42
40. Geisler CH, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*. 2014;123(21):3255-62
41. Lepretre S, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012;119(22):5104-10
42. Catovsky D, 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
43. Eichhorst BF, 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
44. Flinn IW, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):793-8
45. Eichhorst BF, 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):3382-91
46. Han T, et al. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973;31(3):502-8
47. Knospe WH, Loeb V. Biweekly chlorambucil treatment of lymphocytic lymphoma. *Cancer Clin Trials*. 1980;3(4):329-36
48. Foa R, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014;89(5):480-6
49. Hillmen P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236-41
50. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10

51. Hillmen P, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83
52. Foon KA, 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(4):498-503
53. Foon KA, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(13):3184-5
54. Dartigeas C, et al. Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;1-7
55. Mato AR, et al., Reduced-dose fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR-Lite) plus lenalidomide, followed by lenalidomide consolidation/maintenance, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90(6):487-92
56. Mulligan SP, et al. A randomised dose de-escalation safety study of oral fludarabine, \pm oral cyclophosphamide and intravenous rituximab (OFOCIR) as first-line therapy of fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) aged ≥ 65 years – end of recruitment analysis of response and toxicity of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 Study. *Blood*. 2012;120(21):436-436
57. Smolej L, et al. Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide Combined With Rituximab Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly and Comorbid Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: Preliminary Results of Project Q-lite, by the Czech CLL Study Group. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11:S261
58. Nikitin E, et al. Randomised Comparison Of FCR-Lite And ClbR (Chlorambucil Plus Rituximab) Regimens In Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematologica*. 2013;98(s1):Abstract NS1147
59. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE). *Blood*. 2012;120:Abstract 2744
60. Burger JA, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37
61. van Oers MH, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1370-9
62. Greil R, et al., Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(7):e317-29
63. Zagoskina P, Zotina N. Supporting rituximab therapy in chronic lymphocytic leukemia. Program and abstracts of the 2010 EHA Congress, June 10–13, 2010; Barcelona, Spain, 2010. Abstract 0778.
64. Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23
65. Byrd JC, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42

66. Chanan-Khan A, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):200-11
67. Stilgenbauer S, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment and genetic risk profile. *Internist (Berl).* 2013;54(2):164, 166-70
68. Burger JA, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1090-9
69. Dreger P, et al., Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124(26):3841-9
70. Dreger P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2007;21(1):12-7
71. Wierda WG, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood.* 2011;118(19):5126-9
72. Mauro FR, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia.* 2015;29(6):1360-5
73. Conte MJ, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(9):2079-84
74. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol.* 2008;142(5):709-16
75. Falchi L, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2783-90
76. Michallet AS, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(6):1474-7
77. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016;11(1):43-51