

Хронический лимфолейкоз

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый распространенный 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.

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 (>5 000 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.

Диагностические критерии ХЛЛ (ВОЗ, 2016):

- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз > 5 000 в 1 мкл крови
- Фенотип: CD19+, CD5+, CD23+, CD79b+dim, CD20+dim, CD22+dim, slg dim, CD81dim, CD160dim
- Рестрикция легких цепей (каппа либо лямбда)
- Более 30% лимфоцитов в костном мозге
- Диагноз ХЛЛ не устанавливается при наличии цитопении или связанных с заболеванием симптомов при <5 000/мкл моноклональных В-лимфоцитов

Диагноз устанавливают при выявлении в крови более 5 000 В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови, при условии, что лимфоцитоз сохраняется более 3 месяцев. Клональность В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования.

Рекомендуемая для диагностики ХЛЛ минимальная диагностическая панель должна включать маркеры CD19, CD5, CD23, CD20, каппа, лямбда. В качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81. Часто рекомендуемые, но необязательные для диагностики и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ маркеры – CD22, FMC7, CD38.

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 клетках ХЛЛ ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. Это типичная особенность. Тем не менее, можно встретить немало случаев, когда фенотип опухолевых клеток не вполне соответствует ХЛЛ. В Европейском проекте по гармонизации диагностики ХЛЛ указывается, что для диагностики ХЛЛ в большинстве случаев достаточно 5 антител – CD19, CD20, CD23, CD5, каппа/лямбда. В качестве дополнительных маркеров в трудных случаях рекомендуется использовать CD43, CD200, CD79b, CD81, CD10, ROR1.

Дифференциальная диагностика ХЛЛ проводится с другими CD19+CD5+/- лимфопролиферативными заболеваниями (лимфома из клеток мантии, лимфома из клеток маргинальной зоны, пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарная лимфома, волосатоклеточный лейкоз и др.). Наиболее частый иммунофенотип лимфомы из клеток мантии - CD19+, CD5+, CD23-, CD200-, CD43+, CD38+, однако возможны и другие варианты. При любом подозрении на лимфому из клеток мантии необходимо исследование транслокации t(11;14) или иммуногистохимическое исследование на Cyclin D1.

Трудность представляет диагностика В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза. Иммунофенотип этой опухоли разнообразен и характеризуется высокой экспрессией В-клеточных маркеров, вариабельной экспрессией CD5, CD23. Основным способом диагностики В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза является анализ мазка периферической крови: никаких других надежных иммунофенотипических или морфологических критериев нет.

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.

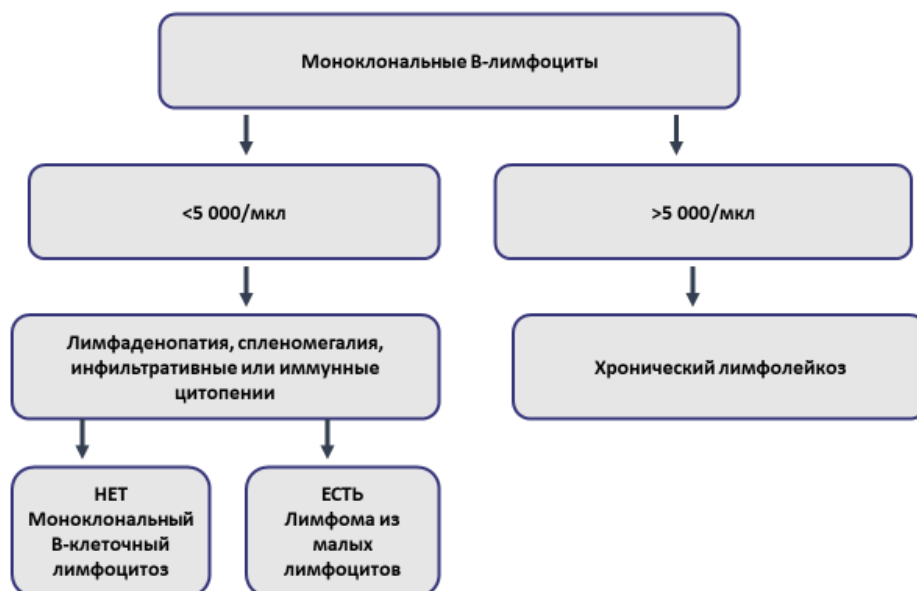
1.2 Диагноз «лимфома из малых лимфоцитов»

ЛМЛ 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 5 000 в 1 мкл. Иммуногистохимический фенотип опухолевых В-лимфоцитов соответствует ХЛЛ. Диагноз должен быть подтвержден биопсией лимфатического узла, костного мозга или пораженного органа.

1.3 Диагноз «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз»

ЛМЛ можно заподозрить у пациента с небольшим лимфоцитозом, но числом В-лимфоцитов $<5\,000$ в 1 мкл крови. Если по данным физикального обследования и 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.

Схема1. Критерии диагноза ХЛЛ, МВЛ, ЛМЛ.



Феномен МВЛ был обнаружен в связи с разработкой новых высокочувствительных методов оценки минимальной остаточной болезни (МОБ). 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 и возраста выборки исследуемых лиц. Существует субклинический и клинический МВЛ. Субклинический МВЛ – лабораторный феномен. Он был обнаружен в скрининговых исследованиях здоровых лиц методами высокочувствительной проточной цитофлуориметрии. У пациентов с субклиническим МВЛ нет лимфоцитоза в анализе крови: популяция клеток ХЛЛ составляет небольшой процент от числа лимфоцитов и выявляется только с помощью проточной цитофлуориметрии. При клиническом МВЛ у пациента выявляется небольшой лимфоцитоз, обычно, $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитов и 40 – 60% лимфоцитов. При иммунофенотипировании популяция В-лимфоцитов составляет менее $5 \times 10^9/\text{л}$. «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 МВЛ, по данным разных исследований, колеблется от 1% до 4% в год. Клинически манифестный МВЛ имеет большое значение в дифференциальной диагностике. 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 Минимальная остаточная болезнь

Оценка МОБ при ХЛЛ долгое время являлась важной частью комплексного обследования после завершения программы лечения. С появлением новых препаратов роль оценки МОБ будет возрастать. К оценке МОБ нельзя относиться как к бинарному показателю (положительный или отрицательный результат). С известными ограничениями МОБ характеризует массу остаточной опухоли. В настоящее время показания к определению МОБ могут быть расширены (табл. 1).

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- или 10-цветная проточная цитометрия, сопоставимая с чувствительностью АС-ПЦР (1 опухолевая клетка на 10^5 лейкоцитов). Иммунофенотипическая МОБ-негативная ремиссия констатируется при наличии $<0,01\%$ опухолевых клеток в крови или костном мозге.

Таблица 1. Области применения оценки минимальной остаточной болезни

Как маркер прогноза

Предсказывает время до рецидива и общую выживаемость Суррогатный маркер эффективности: может выступать в качестве главной или второстепенной цели в клинических исследованиях
Как руководство к действию при проведении иммунохимиотерапии
Решение о продолжении или прекращении терапии, срок прекращения Решение о начале терапии рецидива
Как руководство к действию при терапии таргетными препаратами
Решение о продолжении или прекращении терапии, срок прекращения Решение о смене терапии или начале терапии рецидива Решение о сроке проведения биопсии костного мозга

Снижение числа опухолевых клеток до 0,01% и менее от числа лейкоцитов после 2-4 цикла иммунохимиотерапии может быть основанием для сокращения числа циклов. При финальной оценке эффекта после завершения иммунохимиотерапии МОБ позволяет прогнозировать время до рецидива и общую выживаемость. Большинство прогностических схем построено на оценке МОБ в крови, однако исследование костного мозга позволяет достоверно подтвердить МОБ-негативную полную ремиссию.

Неоднократно показано, что количественная характеристика МОБ в крови по завершении терапии коррелирует с выживаемостью и поэтому может использоваться как руководство к действию. Остаточная популяция клеток ХЛЛ в крови >1% предвещает ранний рецидив и может служить основанием к смене терапии. Уровень МОБ 0,9 – 0,01% характеризует группу больных с медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) около 3 лет; в этой категории пациентов можно рассматривать поддерживающую терапию. Уровень МОБ <0,01% свидетельствует о высокой вероятности длительной ремиссии (более 5 лет).

После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) МОБ определяется каждые 3 месяца в течение года или до наступления рецидива.

1.5 Гистологическая трансформация

У 3–5% пациентов с ХЛЛ и ЛМЛ развивается диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) или лимфома Ходжкина (ЛХ). Появление крупноклеточной лимфомы на фоне ХЛЛ называется синдромом Рихтера (СР). Появление ЛХ 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. Диагноз СР устанавливается только на основании гистологического исследования.

Большинство случаев ДВКЛ на фоне ХЛЛ относится к ABC-варианту по иммуногистохимическому алгоритму Hans-Choi. Существенное значение имеет констатация клональной связи между исходным клоном ХЛЛ и ДВКЛ, 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 вариабельного региона иммуноглобулинов. Когда возможно, рекомендуется определение клональной связи между ДВКЛ и ХЛЛ.

2. План обследования

2.1 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.
8. Определение маркеров вируса гепатита В².

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

² Всем пациентам, которым планируется назначение антител к CD20 (ритуксимаб, офатумумаб, обинтузумаб) или ибрутиниба, 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-HBcor) 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. 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 вирусом гепатита В	–	–	–	–	Провести вакцинацию Противопоказаний к анти-CD20 нет
Вакцинация проведена	–	–	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Реконвалесцент	–	+	+	–	Противопоказаний к анти-CD20 нет
Возможное латентное носительство вируса гепатита В	–	+	–	+/-	Контроль ДНК HBV каждые 2 месяца во время терапии анти-CD20, назначение противовирусной терапии при появлении HBsAg или ДНК HBV

9. Пациентам моложе 55 лет желательно проведение FISH на делецию 17(p)³.
10. Остальные исследования – по необходимости.

2.2 План обследования пациентов перед началом терапии

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.
3. Биохимический анализ крови, включающий ЛДГ и, желательно, β 2-микроглобулин.
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 делецию 17p³**. Желательно у всех больных перед началом терапии первой и последующих линий при наличии возможности последующего назначения пациенту ибрутиниба.

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 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.

К настоящему времени опубликованы данные о двух случаях реактивации вируса гепатита В на фоне приема ибрутиниба, несмотря на то, что общее число пациентов, принимающих ибрутиниб, в мире превышает 100 000. Среди пациентов, участвовавших в клинических исследованиях ибрутиниба, частота реактивации вируса гепатита В составляла 0,2%. В некоторых случаях роль ибрутиниба в реактивации вируса гепатита В оценить затруднительно вследствие проведения предшествующей или сопутствующей иммунохимиотерапии, способной вызвать реактивацию вируса. В случае положительного результата серологического исследования на гепатит В, перед началом терапии ибрутинибом рекомендована консультация гепатолога.

³ Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на терапевтическую тактику, является делеция 17p. При наличии возможности желательно проводить скрининг на делецию 17p у всех пациентов, имеющих показания к началу терапии.

10. **Определение мутаций TP53⁴.** Рекомендуется у всех больных перед началом терапии первой и последующих линий при наличии возможности последующего назначения пациенту ибрутиниба.
11. **Определение мутаций генов переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV)⁵.** С учетом высокой информативной ценности в отношении таких параметров, как время до терапии, эффективность иммунохимиотерапии, время до рецидива, мутационный статус IGHV-генов рекомендуется определять при наличии возможности, однако данное исследование не является обязательным вне клинических исследований.
12. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) – при подозрении на синдром Рихтера. При низких значениях стандартизованного уровня захвата фтордезоксиглюкозы (SUV) вероятность синдрома Рихтера очень мала. При высоких значениях SUV синдром Рихтера возможен. В таких случаях исследование позволяет выбрать узел для биопсии.
13. Количественная оценка концентрации иммуноглобулинов А, М, G сыворотки желательна, но не является необходимой.
14. При подозрении на трансформацию показана биопсия лимфоузла, костного мозга, экстранодального очага.
15. Остальные исследования выполняют, исходя из клинических показаний.

2.3 План обследования пациентов по завершении терапии

Оценка ремиссии проводится через 2 месяца после завершения терапии. Она включает в себя:

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки; осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови.
3. КТ областей, где ранее выявлялась опухоль. В реальной клинической практике альтернативой может быть УЗИ брюшной полости. Результат УЗИ сильно зависит от опыта и обладает невысокой воспроизводимостью у разных специалистов. По этой причине метод неприемлем в клинических исследованиях, но возможен в повседневной практике при условии, что специалист ультразвуковой диагностики имеет соответствующий опыт и дает детальную количественную характеристику лимфатических узлов. Надежность метода возрастает, если до начала терапии были выбраны «маркерные» лимфоузлы в каждой зоне, и сделаны их снимки. При оценке эффективности таргетных препаратов УЗИ часто позволяет сделать предварительную оценку эффекта перед КТ.
4. У пациентов с клинической полной ремиссией рекомендуется исследование МОБ в крови с помощью многоцветной проточной цитометрии. При выявлении остаточных клеток ХЛЛ

⁴ Мутации TP53 имеют такое же значение, как и делеция 17p.

⁵ Мутации IGHV 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 β2-микроглобулина, мутационного статуса IGHV, а также цитогенетического исследования. Где возможно, желательно определение этих показателей. У пациентов с мутациями IGHV, достигших быстрого полного ответа (после 2-3 циклов), возможно сокращение доз препаратов или числа циклов FCR/BR. При этом ремиссии у данной группы больных столь же длительны.

констатируется МОБ+ полная ремиссия. В этом случае в исследовании костного мозга нет необходимости. Если в крови клетки ХЛЛ не определяются, пациенту можно предложить исследование костного мозга. Эрадикация МОБ в крови и костном мозге ассоциируется с ремиссиями наибольшей длительности.

Критерии ремиссии приводятся в последнем разделе рекомендаций.

3. Определение стадии

Стадию ХЛЛ устанавливают на основании физикального исследования и анализа крови по критериям J.L. Binet (таблица 3). Компьютерная томография, рентгеновское исследование и УЗИ для установления стадии не требуется. Стадия констатируется на текущий момент, указывается в диагнозе и ориентирует в показаниях к терапии. Пациенты в стадии С, как правило, подлежат лечению. Пациентам в стадии А лечение показано только при наличии явного роста лимфоцитоза. У пациентов в стадии В ориентируются на показания к началу терапии (см. главу 7.1 – показания к началу терапии ХЛЛ).

Таблица 3

Стадии ХЛЛ по J.L. Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	% больных в дебюте
А	Hb >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л Поражено <3 лимфатических областей	>120	60
В	Hb >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л Поражено >3 лимфатических областей	61	30
С	Hb <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.

3.1 Международный прогностический индекс

Международный прогностический индекс (МПИ) для ХЛЛ разработан на основании анализа выживаемости 3 472 пациентов, включенных в восемь исследований, проводившихся в Европе и США. Индекс основан на пяти параметрах:

1. наличие делеции 17p и/или мутаций TP53;
2. мутационный статус генов IGHV;
3. уровень β 2-микроглобулина;
4. стадия;
5. возраст пациента.

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

Таблица 4

Международный прогностический индекс

Параметр	«–» значение	ОР	Баллы
TP53 (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус IGHV-генов	Без мутаций	2,6	2
β 2-М, 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%

4. Формулирование диагноза

Диагноз ХЛЛ складывается из пяти составляющих.

1. Стадия по классификации J.L. Binet указывается на текущий момент). В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры лимфоузлов >5 см, образование конгломератов).
2. Указание группы риска ХЛЛ по МПИ. 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.

5. Лечение

5.1 Показания к началу терапии ХЛЛ

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 2018:

1. Стадия С по J.L. Binet
2. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря веса >10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не принимал меры к похуданию);
 - слабость (общее состояние по ECOG ≥ 2 , нетрудоспособность);
 - субфебрильная лихорадка в течение ≥ 2 недель без признаков инфекции;
 - ночные поты, сохраняющиеся более месяца, без признаков инфекции.
3. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.
4. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону.
5. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение органа.
6. Массивная (≥ 10 см в максимальном диаметре) и/или нарастающая лимфаденопатия.
7. Время удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев.
8. Экстранодальное поражение, симптомное или влияющее на функцию пораженного органа.

Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (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 секреции 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 IGHV-генами).

5.2 Обоснование лечебной тактики и распределение на терапевтические группы

Выбор терапии у пациентов с ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

1. Характер болезни: тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p, мутации TP53, мутационный статус IGHV-генов).
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.

Цели лечения в первую очередь определяются возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний (табл. 6).

Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний (коморбидности) – CIRIS (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 патологии
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Результаты крупных клинических исследований 2000 годов убедительно свидетельствуют о низкой эффективности иммунохимиотерапии у пациентов с делецией 17p. Однако это цитогенетическое нарушение выявляется до терапии первой линии только у 7% больных. Число пациентов с клинической рефрактерностью (прогрессия на фоне лечения или быстрый рецидив) приблизительно вдвое больше. Эти наблюдения легли в основу понятия хронического лимфолейкоза высокого риска. Тщательное определение характеристик этой категории было важно для поисков причин рефрактерности. В настоящее время благодаря методам глубокого секвенирования установлено, что большинство случаев рефрактерности обусловлено утратой TP53 либо за счет делеции в сочетании с мутациями, либо за счет мутаций гена. Поэтому сегодня

выполнения FISH на делецию 17p недостаточно. Для того, чтобы идентифицировать наибольшее число больных с устойчивостью к иммунохимиотерапии, необходимо также исследовать мутации TP53. Наличие мутации констатируется, если число клеток с мутацией превышает 10%. В последние годы в нашем распоряжении появился целый ряд препаратов, эффективность которых у этой категории пациентов значительно превосходит иммунохимиотерапию. В Российской Федерации зарегистрированы ибрутиниб и венетоклакс. Оба препарата высоко эффективны в виде монотерапии у больных с утратой TP53.

Таким образом, при проведении терапии первой линии пациенты могут быть распределены на три группы.

- 1) К первой группе относятся пациенты без делеции 17p и/или мутации TP53 с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний. В этой группе необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности с эрадикацией МОБ, поскольку только такая тактика может привести к реальному увеличению продолжительности жизни. Основой лечения больных этой группы являются аналоги пуринов.
- 2) Ко второй группе относятся пациенты преклонного возраста со множеством сопутствующих заболеваний. В этой группе нужно стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. Аналоги пуринов в этой группе лучше не использовать или применять в редуцированном виде.
- 3) К третьей группе относятся больные с делецией 17p и/или мутацией TP53, независимо от возраста и коморбидности. Выбором терапии у этих пациентов является ибрутиниб в монорежиме. У молодых пациентов при возможности терапия ибрутинибом должна служить подготовкой к трансплантации аллогенных стволовых клеток.

У пациентов старческого возраста с органными недостаточностями цель лечения паллиативная. Эти пациенты могут получать хлорамбуцил, другие алкилирующие препараты. Лечение этих пациентов не может регламентироваться рекомендациями, поскольку каждый случай индивидуален.

Общая схема первой линии терапии пациентов с ХЛЛ представлена на схеме 2.

Схема 2.

Алгоритм терапии первой линии ХЛЛ



*Пациенты, которым не может быть назначен ибрутиниб

5.3 Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом (кроме пациентов с делецией 17p и/или мутацией TP53) является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб). 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 (ОВ) больных при применении FCR. 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 [ОР] = 0,68, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,535–0,858, $p = 0,001$). Медиана ВБП у больных с мутациями IGHV-генов, 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 ОВ и ВБП 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 согласно общим критериям токсичности (Common Toxicity Criteria – CTC) наблюдались у 24 и 34% пациентов, получавших FCR, у 25% зафиксировано развитие инфекций 3–4 степени тяжести.

При невозможности проведения режима FCR альтернативным вариантом первой линии терапии может быть комбинация бендамустина и ритуксимаба (BR). 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 (ПР) была выше у пациентов, получавших FCR (40,7% против 31,5%, $p = 0,026$). Эрадикация МОБ была достигнута у 74,1% больных в группе FCR и 62,9% в группе BR ($p = 0,024$). Медиана ВБП также оказалась

больше в группе FCR (53,7 месяца против 43,2, ОР = 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-генов 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 по СТС 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 ПР, частоты эрадикации МОБ и ВБП. В связи с этим FCR остается стандартом терапии первой линии у пациентов с хорошим соматическим статусом.

Пациентам из группы высокого риска (с делецией 17p и/или мутацией TP53) показана монотерапия ибрутинибом до прогрессии или непереносимой токсичности. Пациентам с ХЛЛ высокого риска, которым лечение ибрутинибом не может быть назначено, рекомендуется назначение венетоклакса.

5.4 Лечение ХЛЛ у пожилых пациентов и пациентов со значимой коморбидностью

Применение режима FCR у пожилых ассоциируется с высоким риском развития тяжелой нейтропении и инфекционных осложнений, поэтому у пожилых пациентов с хорошим соматическим статусом и высоким риском инфекций данный режим не должен применяться. На сегодняшний день арсенал терапевтических опций, которые могут быть рекомендованы для лечения пациентов с ХЛЛ, которым не может быть назначен режим FCR в силу возраста или коморбидности, достаточно велик. Он включает в себя комбинацию хлорамбуцила с анти-CD20 моноклональными антителами, комбинацию бендамустина с ритуксимабом, монотерапию ибрутинибом, а также дозоредуцированные режимы FCR.

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, выборки больных в которых различались по коморбидности, показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу увеличивает медиану ВБП с 18 до 24 месяцев, кроме пациентов с делецией 11q, у которых ВБП составила 12 месяцев. Комбинация хлорамбуцила с ритуксимабом значительно уступает по эффективности всем остальным вариантам лечения пожилых пациентов. По возможности, предпочтительно выбирать другие варианты лечения.

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 обинутузумабом (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 обинутузумаба, 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 ПР отмечалась в группе G-Clb (ОО – 77,3%, ПР – 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 ВБП у пациентов, достигших полной МОБ-негативной ремиссии в группе обинутузумаба с хлорамбуцилом достигла 56,4 мес. Медиана ВБП 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 ВБП до 28,7 месяца в сравнении с R-Clb и хлорамбуцилом ($p < 0,0001$). Имеется тенденция к увеличению общей выживаемости. Медиана времени до следующей терапии у пациентов, получавших G-Clb, составила 51,1 месяца.

Высокоэффективным при лечении пожилых пациентов с ХЛЛ показал себя режим BR. В немецком исследовании CLL10 показано, что эффективность режимов BR и FCR у пациентов старше 65 лет сопоставима, при этом режим BR менее токсичен. Данные об эффективности и безопасности комбинации бендамустина и ритуксимаба были подтверждены в многоцентровом российском исследовании Norma. В исследовании MABLE сравнивались режимы BR и R-Clb у пожилых пациентов. 357 больных (как первичных, так и с рецидивом) рандомизировались на режимы BR и R-Clb в соотношении 1:1. В исследовании показана более высокая частота полных ремиссий в группе BR, а также увеличение ВБП (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 больные с рецидивом.

В 2015 году опубликованы первые данные исследования Resonate-2, в котором сравнивалась монотерапия ибрутинибом и хлорамбуцилом в первой линии терапии ХЛЛ у пожилых пациентов. В 2018 г. были представлены результаты 4-летнего наблюдения. В исследование были включены 269 пациентов старше 65 лет без делеции 17p. 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, 22% – делецию 11q. В исследовании продемонстрировано значительное превосходство ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом, в том числе по ОВ. Медиана ВБП в группе ибрутиниба не достигнута при медиане продолжительности наблюдения в 48 месяцев, медиана ВБП при применении хлорамбуцила составила 15 месяцев ($p < 0,001$). ВБП была значительно выше при применении ибрутиниба во всех подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с неблагоприятными генетическими факторами, такими как делеция 11q и отсутствие мутаций в IGHV-генах. ОВ была значительно выше в группе ибрутиниба, по сравнению с хлорамбуцилом. При этом половина пациентов была переведена в группу ибрутиниба из группы хлорамбуцила, после того, как независимый экспертный комитет подтвердил прогрессирование заболевания у данной группы больных. ОВ в течение 48 месяцев составила 86% в группе ибрутиниба и 76% в группе хлорамбуцила. ОО составил 92% в группе пациентов, получавших ибрутиниб, и 36% – в группе пациентов, получавших хлорамбуцил, с достоверной разницей ($p < 0,0001$). Терапия ибрутинибом в первой линии не сопровождалась значительным повышением нежелательных явлений и не требовала пребывания пациентов в стационаре.

У пожилых пациентов также возможно применение дозоредуцированных 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. По данным российского рандомизированного исследования, применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану ВБП пожилых больных ХЛЛ до 37,1 месяца по сравнению с 26 месяцами при применении режима R-Clb.

5.5 Лечение пациентов ХЛЛ 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, возможна монотерапия хлорамбуцилом или моноклональными антителами. Цель лечения – паллиативная.

5.6 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 ВБП, но не ОВ, и приводит к значительному увеличению нейтропений и числа инфекций.

5.7 Выбор терапии ХЛЛ второй и последующих линий

Выбор терапии при рецидивах ХЛЛ зависит от следующих факторов:

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

Схема лечения у пациентов с рецидивами представлена на схеме 3.

Схема 3

Алгоритм терапии рецидивов ХЛЛ



*Пациенты, не получавшие ибрутиниб в первой линии

В терапии рецидива, как и в терапии 1 линии, принципиальное значение имеет определение делеции 17p и мутации TP53. Утрата функции TP53 в рецидиве наблюдается у 20% больных. При выявлении утраты TP53, как и в первой линии, наиболее оправданной является терапия ибрутинибом, если он не применялся ранее.

Единственным пока выбором терапии при рефрактерности к ибрутинибу является венетоклак – пероральный высокоселективный ингибитор BCL2. Доказано, что венетоклак действует независимо от пути TP53. В первом исследовании препарата у больных с рецидивами

ХЛЛ установлено, что эффективность венетоклакса не зависела от отсутствия или наличия делеции 17p. В специальном исследовании, посвященном только пациентам с делецией 17p (n=158) показано, что монотерапия венетоклаксом эффективна у 77% больных, и 30% достигают эрадикации МОБ по критериям iwCLL 2008.

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 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 более 90%. Это было продемонстрировано в том числе в исследовании RESONATE по оценке эффективности и безопасности монотерапии ибрутинибом по сравнению с офатумумабом у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ. В исследование включались сильно предлеченные пациенты (медиана предшествующих линий терапии – 3), большинство из которых относились к группе высокого риска. Медиана ВБП в группе ибрутиниба не достигнута при сроке наблюдения 44 месяца, ОВ через 36 месяцев составила 74%. Результаты самого длительного наблюдения (5 лет) в исследовании II фазы также подтверждают высокую эффективность ибрутиниба у пациентов с рецидивами ХЛЛ: медиана ВБП у сильно предлеченных пациентов (медиана предшествующих линий терапии – 4) составила 51 месяц, медиана ОВ не достигнута. Важный вывод этих исследований в том, что чем раньше начата терапия ибрутинибом, тем более она эффективна. В исследовании Helios показано, что эффективность комбинации бендамустина, ритуксимаба и ибрутиниба (iBR) у пациентов, подходящих для иммунотерапии, значительно превосходит эффективность режима BR у больных без делеции 17p. Медиана ВБП у пациентов, получавших режим BR, составила 13,3 месяца, в то время как в группе iBR медиана не достигнута (3-летняя ВБП составила 68% по сравнению с 14% в группе BR). Проведенное международной группой экспертов не прямое сравнение результатов двух разных исследований говорит о сопоставимой эффективности монотерапии ибрутинибом и режима iBR у больных с рецидивами ХЛЛ. При этом ибрутиниб обладает меньшей токсичностью, чем возможные комбинации других препаратов, рекомендованных для лечения ХЛЛ. Таким образом, ибрутиниб в монотерапии или в комбинации с химиотерапией может эффективно применяться для лечения пациентов с рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ.

Другой эффективной схемой в лечении рецидивов является комбинация венетоклакса с ритуксимабом. В исследовании MURANO у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ

проводилось сравнение эффективности комбинации венетоклакса и ритуксимаба со стандартной иммунохимиотерапией BR. После завершения фазы индукции, пациенты получали венетоклак в дозе 400 мг/сут в течение 2 лет или до начала прогрессирования заболевания. 2-летняя ВБП на комбинации венетоклак + ритуксимаб составила 84,9% в сравнении с 36,3% для комбинации BR. ВБП была значительно выше во всех клинических и биологических подгруппах пациентов, включая пациентов с делецией 17p. PR и PR с неполным восстановлением костного мозга составила 26,8% для комбинации венетоклак + ритуксимаб и 8,2% для BR. Данные по МОБ были также значительно и достоверно выше на фоне терапии венетоклаксом (83,5% по сравнению с 23,1%; 95% ДИ 52,3–68,6%).

5.8 Показания к лучевой терапии при ХЛЛ

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 в дозе 5-20 Гр подвергают вовлеченные зоны. Более развернутая лучевая терапия может использоваться при лечении пациентов с рецидивами, получавших множество вариантов терапии.

5.9 Показания к трансплантации у больных ХЛЛ

С приходом новых препаратов и большими возможностями достижения ремиссии у пациентов с рефрактерностью к иммунохимиотерапевтическим режимам стало возможным делать аллотГСК большему числу пациентов. Несмотря на высокую эффективность таргетных препаратов у пациентов с рецидивами и рефрактерностью, функциональная утрата TP53 и комплексный кариотип сохраняют неблагоприятное прогностическое значение. Терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона и BCL2 в этой группе больных позволяет добиться хорошего, но временного эффекта. ВБП к 24 месяцу у больных с делецией 17p составляет 63% при терапии ибрутинибом и 54% при терапии венетоклаксом. Кроме замены одного таргетного препарата на другой, у этих пациентов нет терапевтической альтернативы. Значительное различие в прогнозе больных с делецией 17p, мутациями TP53 и комплексным кариотипом даже при использовании таргетных препаратов обуславливает необходимость рассматривать аллогенную трансплантацию отдельно в группах с высоким и стандартным риском, как это сделано в Европейских рекомендациях.

Рекомендации по планированию трансплантации у больных с утратой TP53 и/или комплексным кариотипом:

- Рекомендуется как консолидация ремиссии после терапии ибрутинибом и достижении объективного ответа в первой линии или в рецидиве. Оптимальным сроком проведения трансплантации следует считать второй год терапии ибрутинибом.
- Не рекомендуется в качестве консолидации после иммунохимиотерапии в первой линии

- Не рекомендуется пациентам с химиочувствительным рецидивом после 1 линии терапии (не ибрутиниб)
- Рекомендуется пациентам с рецидивом после 1 линии, рефрактерностью ко терапии 2 линии, включая ибрутиниб (не BCL-2-ингибиторы), с объективным ответом на ингибитор BCL-2
- Рекомендуется при отсутствии ответа или прогрессии на BCL-2 ингибитор

Рекомендации по планированию трансплантации у больных со стандартным риском:

- Не рекомендуется пациентам с химиочувствительным рецидивом после 1 линии терапии (в терапии не было ибрутиниба)
- Не рекомендуется пациентам с химиорезистентным рецидивом после терапии 1 и 2 линии, но с объективным ответом на ибрутиниб
- Рекомендуется пациентам, у которых нет ответа или прогрессия на ибрутинибе

Рекомендации по планированию трансплантации при СР:

- Рекомендуется пациентам с СР и объективным ответом на антрациклин-содержащую терапию

6. Тактика ведения пациентов и лечение при синдроме Рихтера

Подозрение на СР основывается на клинических данных:

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

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/КТ позволяет выбрать оптимальный лимфатический узел для биопсии. Кроме того, ПЭТ/КТ может иметь значение в выявлении экстранодальных локализаций СР. Хронический лимфолейкоз в целом характеризуется низким уровнем накопления фтордезоксиглюкозы, поэтому выявление интенсивного накопления может свидетельствовать о трансформации. Пороговый уровень SUV, позволяющий дискриминировать СР, не определен. Bruzzi et al. установили, что при уровне SUV более 5 чувствительность и отрицательная прогностическая способность составили 91% и 97%, соответственно. По данным A. Michallet, оптимальным уровнем является SUV >10. Положительная прогностическая способность (отношение числа случаев гистологически доказанного СР к числу положительных результатов ПЭТ/КТ), по данным этих исследований, невысока и колеблется в пределах 38–53%. Это обусловлено тем, что ПЭТ/КТ не позволяет отличить СР от инфекции, другой гематологической опухоли или ХЛЛ с высокой авидностью к фтордезоксиглюкозе. Предложено использовать

границу SUV 5 для проведения биопсии с учетом результатов ПЭТ/КТ. Выполнение ПЭТ/КТ без подозрения на СР 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 СР не разработано. Применялись разные схемы, включая R-CHOP, CFAR, OFAR, R-Hyper-CVXD/R-Mtx-ara-C, но результаты остаются неудовлетворительными. При de novo ДВКЛ оптимальным выбором является R-CHOP или альтернативный режим для ДВКЛ. К настоящему времени опубликовано немало сообщений об эффективности ибрутиниба в терапии СР, 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. Алгоритм ведения СР представлен на схеме 3.

Схема 3.

Алгоритм терапии пациентов с СР



7. Определение эффективности лечения ХЛЛ

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по ХЛЛ (iwCLL) в 2018 году (табл. 7). Существовавшие ранее критерии оценки эффективности терапии ХЛЛ разрабатывались для терапии с заданной длительностью (например, после 6 циклов или после преждевременного

завершения по любой причине). Терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона назначается постоянно, длительно, в связи с чем критерии эффективности дополнились соответствующими разделами. Кроме того, ингибиторы сигнального пути В-клеточного рецептора вызывают перераспределительный лимфоцитоз. 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.

7.1 Срок оценки эффекта

Оценка ответа на терапию ограниченной длительности (например, при применении иммунохимотерапевтических режимов) должна проводиться не менее чем через 2 месяца после окончания терапии. При непрерывном лечении или оценке ответа на фоне поддерживающей терапии оценка ответа должна проводиться не менее чем через 2 месяца после достижения максимального ответа, прерывать терапию в этом случае не требуется. Максимальный ответ определяется как ответ, который не становится лучше в течение двух последних месяцев терапии.

7.2 Краткая характеристика ответов на терапию

- *Полная ремиссия* – исчезновение всех проявлений болезни
- *Нодулярная частичная ремиссия*⁶ – описывает ситуацию, когда пациент достиг полной ремиссии, но в костном мозге выявляются нодулярные инфильтраты, которые при иммуногистохимическом исследовании представляют собой скопления клеток ХЛЛ.
- *Полная ремиссия с неполным восстановлением костного мозга*²⁰ – описывает ситуацию, когда пациент достиг полной ремиссии, но на момент оценки ремиссии имеет анемию и/или тромбоцитопению и/или нейтропению, которые очевидно не связаны с ХЛЛ, но связаны с лечением. Если костный мозг гипоклеточный, необходимо повторное исследование через 4 недели или после нормализации показателей крови, но не позднее чем через 6 месяцев от даты завершения терапии.
- *Частичная ремиссия* – сокращение массы опухоли >50%, улучшение показателей крови.
- *Стабилизация* – ответ в пределах от -49% до 49% (не отвечает критериям ни частичной ремиссии, ни прогрессии).
- *Прогрессия* – рост количества лимфоцитов крови, старых лимфоузлов, селезенки и/или печени ≥50%, появление новых лимфоузлов, трансформация в ДВКЛ или ЛХ, развитие или углубление цитопении.
- *Рефрактерность к терапии* – прогрессия на фоне лечения или в течение 6 месяцев от последнего курса терапии. Рефрактерность к терапии отличается от понятия рефрактерный ХЛЛ.

⁶ Данную категорию нельзя диагностировать без иммуногистохимического исследования.

Таблица 7

Оценка ответа на лечение при ХЛЛ

	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия
Параметры, характеризующие массу опухоли			
Лимфаденопатия	отсутствие узлов >1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Спленомегалия	Кранио-каудальный размер селезенки <13 см	Уменьшение $\geq 50\%$ от величины, на которую увеличена исходно	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$<4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного уровня	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня
Костный мозг	Нормоклеточный, <30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения.	Уменьшение инфильтрации костного мозга на 50%	
Конституциональные симптомы	Нет	Любые	Любые
Параметры, характеризующие функцию 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	$>110 \text{ г/л}$ (без трансфузий и эритропоэтинов)	$>110 \text{ г/л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 20 \text{ г/л}$ 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***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 венетоклаксом

- Венетоклакс 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), 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

Венетоклакс + ритуксимаб

- Венетоклакс 20 мг/сут (нед. 1), 50 мг/сут (нед. 2), 100 мг/сут (нед. 3), 200 мг/сут (нед. 4), 400 мг/сут (нед. 5 и далее), до прогрессирования или непереносимой токсичности
- Ритуксимаб – 375 мг/м² в/в кап. через 1 нед. после достижения дозы венетокласа 400 мг/сут, далее – 500 мг/м² в/в кап. ежемесячно, всего 6 введений

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. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60
6. Rawstron AC, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359(6):575-83
7. Döhner H, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med*. 2000;343(26):1910-1916
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Hamblin TJ, et al. Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-1854
13. 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):2079-2084

14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101-10
22. 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
23. 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
24. Burger JA, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425-37
25. Burger JA, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A 4-Year Experience From the REASONATE-2 Study. *EHA 2018, Abstract PF343*
26. 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
27. 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
28. Dreger P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7
29. 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
30. 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
31. Byrd JC, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42
O'Brien S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and

- relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-1919
32. Byrd, JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23
 33. Moreno C, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. EHA 2017, Abstract S769
 34. 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
 35. Fraser G, et al. Three-year follow-up of patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) receiving ibrutinib plus bendamustine and rituximab (BR) versus placebo plus BR: an update of the HELIOS study. iwCLL 2017, Abstract 197
 36. Stilgenbauer S, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768-778
 37. Seymour JF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New Eng J Med*. 2018;378:1107-1120
 38. 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
 39. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol*. 2008;142(5):709-16
 40. 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
 41. Bruzzi JF, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(8):1267-1273
 42. 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
 43. Vitale C, Ferrajoli A. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(1):43-51