

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012 г.)

Коллектив авторов — участников обсуждения:

- Е.А. Никитин* — канд. мед. наук, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ;
- М. Халлек* — проф., Центр интегрированной онкологии при университете Кельна и Бонна, Германия;
- В.В. Байков* — д-р мед. наук, проф., Институт гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;
- Б.А. Бакиров* — канд. мед. наук, Башкирский государственный медицинский университет;
- С.С. Бессмельцев* — д-р мед. наук, проф., Российский НИИ гематологии и трансфузиологии;
- Т.П. Загоскина* — д-р мед. наук, гематологическая клиника Кировского НИИ гематологии и переливания крови;
- А.М. Ковригина* — д-р биолог. наук, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ;
- Т.С. Константинова* — канд. мед. наук, Свердловская областная клиническая больница № 1;
- Ю.А. Криволапов* — д-р мед. наук, проф., Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России;
- С.А. Луговская* — д-р мед. наук, проф., Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России;
- А.Э. Мационис* — д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, Ростовское областное патологоанатомическое бюро;
- Т.Н. Обухова* — канд. мед. наук, ФГБУ ГНЦ МЗ РФ;
- Е.А. Османов* — д-р мед. наук, проф., ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН;
- Т.И. Поспелова* — д-р мед. наук, проф., Новосибирский государственный медицинский университет;
- О.С. Самойлова* — Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко;
- Е.А. Стадник* — канд. мед. наук, Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;
- Н.Н. Тупицын* — д-р мед. наук, проф., ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН;
- Ю.В. Шатохин* — д-р мед. наук, проф., Ростовский государственный медицинский университет;
- И.В. Поддубная* — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России.

По инициативе Российского общества онкогематологов (председатель — член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Поддубная) и Национального гематологического общества (председатель — академик РАМН, профессор В.Г. Савченко) разработаны Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. В экспертный совет для работы над рекомендациями были включены известные отечественные и зарубежные специалисты в этой области онкогематологии (председатели — чл.-корр. РАМН, проф. И.В. Поддубная и проф. F. Cavalli). В процессе подготовки промежуточные варианты рекомендаций обсуждались в специально созданных рабочих группах с активным участием иностранных экспертов, а также на расширенных заседаниях российских специалистов 1 июля и 20 декабря 2012 г. Многочисленные комментарии и добавления, сделанные отечественными и зарубежными специалистами, были учтены при окончательной доработке Российских клинических рекомендаций. Вопросы диагностики подготовлены экспертной группой патоморфологов.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет этот показатель более 30:100 000 в год. Медиана возраста ко времени установления диагноза в европейских странах — 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста при установлении диагноза меньше ввиду меньшей продолжительности жизни россиян.

ДИАГНОСТИКА

Критерии диагноза

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

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

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

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

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

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

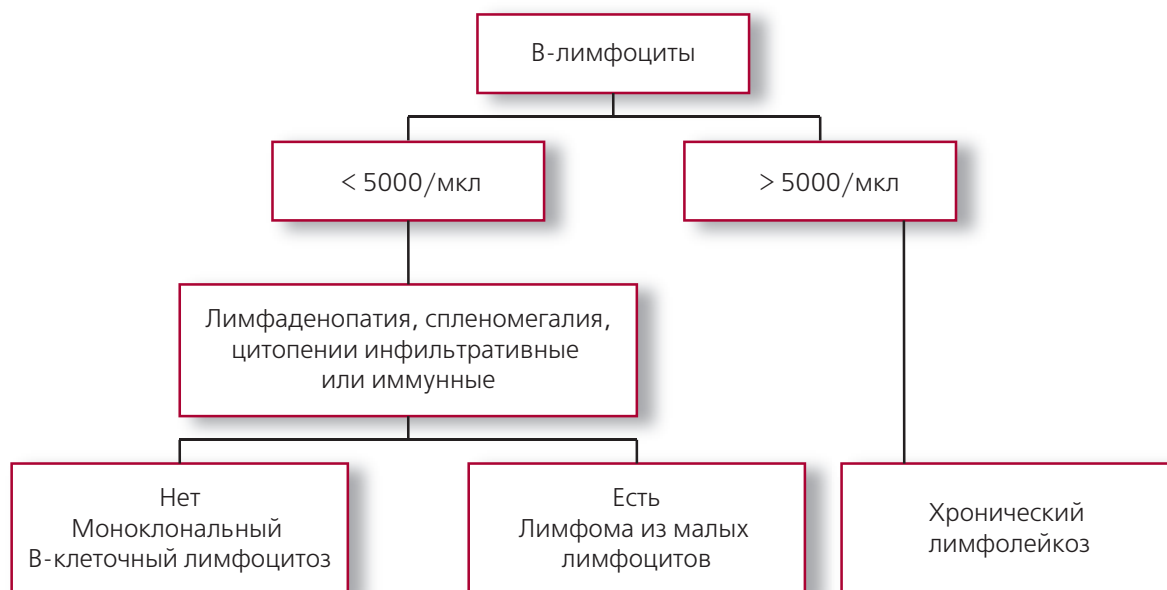


Рис. 1. Критерии диагноза хронического лимфолейкоза, моноклонального В-клеточного лимфоцитоза, лимфомы из малых лимфоцитов

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

План обследования

Перед началом терапии (первой и последующих линий) рекомендуется выполнение следующих исследований.

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки; осмотр миндалин
2. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов
3. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее¹
4. Трепанобиопсия и пункция костного мозга (миелограмма)
5. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, билирубина, мочевины, мочевого азота, креатинина, трансаминаз и ЛДГ
6. Электрофорез и иммунохимическое исследование сыворотки и мочи
7. Прямая проба Кумбса
8. УЗИ брюшной полости. УЗИ периферических лимфоузлов относится к желательным, но необязательным процедурам
9. Рентгенография грудной клетки
10. Определение маркеров вирусов гепатитов В² и С, цитомегаловируса
11. Цитогенетическое исследование и/или FISH³

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

Определение стадии

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J.L. Binet (табл. 1).

Таблица 1. Стадии хронического лимфолейкоза по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	Частота, %
A	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 ⁹ /л Поражение < 3 лимфатических областей	> 120	60
B	Гемоглобин > 100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 ⁹ /л Поражение > 3 лимфатических областей	61	30
C	Гемоглобин < 100 г/л или тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л	32	10

К лимфатическим областям относятся:

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

¹ Минимальная панель иммунофенотипирования должна включать: CD19, CD5, CD23, CD79b, κ и λ, FMC7, CD20, CD10, CD38, ZAP70.

² Всем больным, которым планируется назначение ритуксимаб-содержащих режимов, необходимо проводить развернутое вирусологическое исследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее поверхностный антиген (HBsAg) и антитела к вирусу гепатита В (анти-HBs, анти-HBe). При выявлении антител к вирусу гепатита В (анти-HBs) показано исследование ДНК HBV в сыворотке. Наличие HBsAg или ДНК HBV у серопозитивного пациента служит относительным противопоказанием к проведению терапии ритуксимабом. У пациентов с гепатитом В лечение ритуксимаб-содержащими режимами должно проводиться с профилактическим назначением энтекавира. Энтекавир назначается на весь период лечения и не менее года после его завершения при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК HBV в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения лечения ритуксимабом не определена.

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

Формулировка диагноза

Диагноз ХЛЛ должен складываться из пяти составляющих:

1. Стадия по классификации J. Binet (указывается на текущий момент). В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размер более 5 см, образование конгломератов).
2. Указание на наличие высокого риска (делеция 17p, мутации TP53). Никаких других прогностических категорий, кроме указания высокого риска, в диагнозе не требуется. Иными словами, если делеция 17p не найдена, это не нужно указывать специально в диагнозе.
3. Информация о предшествующей терапии.
4. Фазы: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй и т. д.), прогрессирование.
5. Осложнения.

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

Примеры формулировки диагноза:

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

ЛЕЧЕНИЕ

Показания к началу терапии хронического лимфолейкоза

Около 40 % пациентов ($\frac{2}{3}$ с исходной стадией А) имеют медленно прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии.

Терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний:

1. Один или более симптомов интоксикации:
 - потеря массы тела более чем на 10 % за 6 мес. (если пациент не предпринимал мер к похудению);
 - ECOG \geq 2 баллов;
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
 - ночные поты без признаков инфекции.
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга.
3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону.
4. Большой размер селезенки (> 6 см ниже реберной дуги), явное увеличение селезенки.
5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия.
6. Прирост лимфоцитоза более чем на 50 % за 2 мес. Время удвоения лимфоцитов менее 6 мес.

Пациенты в стадии А с аутоиммунной гемолитической анемией или идиопатической тромбоцитопенической пурпурой должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не служат показанием к лечению.

Выявление маркеров отрицательного прогноза, в т. ч. делеции 17p, при невысокой массе опухоли не является показанием к началу терапии.

Обоснование лечебной тактики

Выбор терапии у больных ХЛЛ базируется на трех группах факторов:

- **характер болезни:** тяжесть клинических проявлений, наличие факторов неблагоприятного прогноза;
- **состояние больного:** возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с ХЛЛ;
- **факторы, связанные с лечением:** наличие противопоказаний к данному препарату, качество и продолжительность ответа на проводившееся ранее лечение, характер токсичности предшествовавшего лечения.

Хронический лимфолейкоз в настоящее время — заболевание неизлечимое, большинство пациентов — пожилые люди. В этой связи возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологические характеристики опухолевых клеток. Распределение пациентов на терапевтические группы основывается на соматическом статусе больных и сопутствующих заболеваниях (табл. 2). Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний — CIRS (cumulative illness rating score).

Таблица 2. Подразделение больных хроническим лимфолейкозом на группы

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

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

Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом 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 ХЛЛ отмечено увеличение общей выживаемости больных. Высокая эффективность комбинированных режимов с флударабином и ритуксимабом продемонстрирована в ретроспективных сравнениях.

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

Лечение пациентов преклонного возраста

Стандартом терапии первой линии в этой группе больных до сих пор является хлорамбуцил. Ранее в этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время это лечение не рекомендуется. Монотерапия флударабином в 5-дневном режиме менее эффективна по сравнению с комбинацией FC и вызывает более выраженный иммуносупрессивный эффект. В исследовании CLL5 германской группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом (Лейкеран) более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином при сходной эффективности.

В нескольких исследованиях показана высокая эффективность других режимов, которые могут применяться у пожилых пациентов. В нерандомизированном исследовании P. Hillmen добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования с 18 до 24 мес. По данным W. Knauff и соавт., монотерапия бендамустином значительно превосходит по эффективности монотерапию хлорамбуцилом, однако это исследование не распространяется на пожилых пациентов. Наконец, режим FCR-Lite также изучался в сравнительно молодой группе больных. По мнению экспертной группы, все перечисленные режимы могут применяться в терапии первой линии у пожилых пациентов с ХЛЛ.

Лечение пациентов старческого возраста

К этой группе относятся пациенты с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной возрастом, органной недостаточностью, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Выбор терапии в этой группе определяется текущей клинической ситуацией. Оптимальным считается применение наименее токсичных вариантов терапии. Цель лечения — паллиативная.

Поддерживающая терапия

Опубликованные к настоящему времени данные неоднозначно доказывают безопасность поддерживающей терапии ритуксимабом у больных ХЛЛ. Неясен способ применения в поддерживающем режиме моноклональных антител и других препаратов. Вместе с тем в случаях частичной ремиссии, выявления остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива: описаны случаи эрадикации минимальной остаточной болезни на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом. Поддерживающая терапия алемтузумабом эффективна, но токсичность неоправданно высока.

Выбор терапии второй и последующих линий

Выбор лечения рецидивов зависит от нескольких факторов:

- терапии первой линии;
- времени наступления рецидива;
- клинической картины при рецидиве.

У больных с ранним рецидивом (в течение года после достижения ремиссии) руководствуются рекомендациями, представленными в разделе ХЛЛ высокого риска.

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

Показания к спленэктомии при хроническом лимфолейкозе

Спленэктомия может использоваться при ХЛЛ, в т. ч. в дебюте болезни. Ее выполняют когда проблемы, связанные со спленомегалией, превосходят риск, сопряженный с оперативным вмешательством и опасностью инфекционных осложнений в дальнейшем.

Показания к спленэктомии:

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

Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лучевая терапия не должна использоваться при ХЛЛ. Тем не менее этот метод высокоэффективен в терапии локальных проявлений болезни — лимфоузлы значительного размера одной зоны. Этот метод может использоваться также для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся под наблюдением без противоопухолевого лечения. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны. Более развернутая лучевая терапия может использоваться при рецидивах после многократных курсов различной химиотерапии.

Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска

Определение группы высокого риска:

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

Рекомендации по терапии:

1. Первичным больным с делецией 17p показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при возможности ее проведения (молодой пациент, соматически сохраненный статус, наличие донора или возможность подбора неродственного донора). В качестве режима индукции ремиссии перед ТГСК предпочтительнее использовать алемтузумаб или алемтузумаб-содержащими режимы. Режим FCR как первая линия терапии позволяет получить полную ремиссию только у 5 % больных.

2. У больных с состоявшейся рефрактерностью без делеции 17p могут применяться алемтузумаб- или бендамустин-содержащие режимы, комбинация ритуксимаба с высокими дозами кортикостероидных гормонов, режим BR (бендамустин + ритуксимаб).

3. Больным с состоявшейся рефрактерностью и делецией 17p показана терапия алемтузумабом или алемтузумаб-содержащими режимами. При наличии массивной лимфаденопатии предпочтительнее комбинировать алемтузумаб с высокими дозами кортикостероидов (режим CAM-Pred).

4. У больных с рефрактерностью к алкилирующим препаратам или монотерапии флударабином без делеции 17p оптимальным выбором будет режим FCR.

Критерии ответа на терапию

Используются критерии ответа на терапию, предложенные в руководстве по диагностике и лечению ХЛЛ 2008 года [Hallek M. et al., 2008]. Они практически полностью соответствуют критериям 1996г. и выделяют полную ремиссию (ПР), частичную ремиссию (ЧР) и прогрессирование. Важным дополнением является установление минимальной остаточной болезни (МОБ). Достижение МОБ-негативной ПР (менее 1 клетки ХЛЛ на 10 000 лейкоцитов) является одним из наиболее значимых факторов прогноза. МОБ определяется по крови или костному мозгу методом 4-цветной проточной цитометрии.

Общая схема лечения пациентов с ХЛЛ представлена на рис. 2.

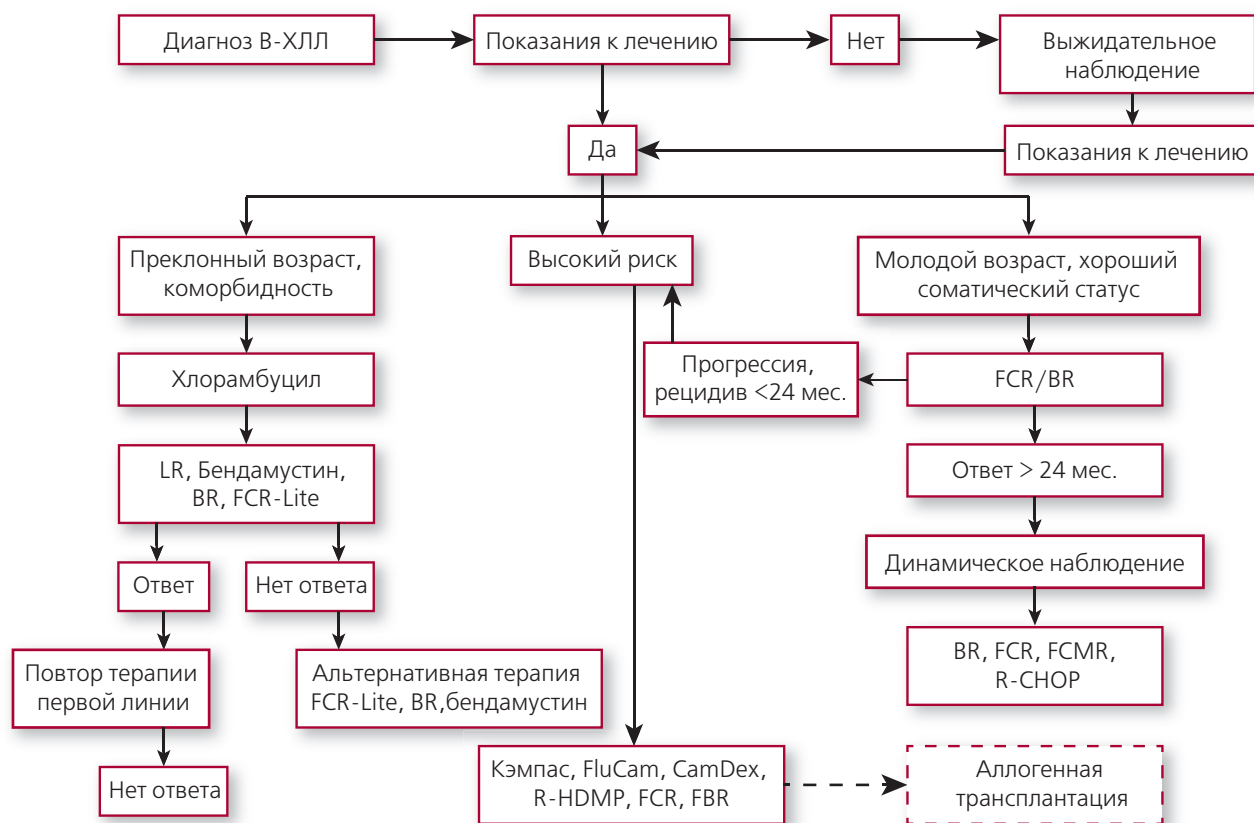


Рис. 2. Общая схема терапии хронического лимфолейкоза



Схемы лечения хронического лимфолейкоза (представлены в алфавитном порядке)

Подготовили канд. мед. наук А.Д. Ширин, О.А. Коломейцев, Т.Е. Бялик

Alemtuzumab (монотерапия):

- Алемтузумаб — 30 мг в/в или п/к 3 раза в неделю.

Введение препарата начинается с минимальной дозы (3 мг) с постепенной эскалацией по схеме до 30 мг. Длительность лечения — 12 нед. Сопроводительная терапия триметопримом/сульфаметоксазолом и ацикловиром на весь период лечения алемтузумабом и 2 мес. после его окончания.

Fiegl M., Falkner A., Hopfinger G. et al. Austrian Collaborative Study Group on Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia. Routine clinical use of alemtuzumab in patients with heavily pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: a nation-wide retrospective study in Austria. Cancer 2006; 107: 2408–16.

Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5616–23.

Keating M., Coutre S., Rai K. et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Clin. Lymphoma 2004; 4: 220–7.

Lozanski G., Heerema N.A., Flinn I.W. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutation and deletion. Blood 2004; 103: 3278–81.

Alemtuzumab (Campath-1H) + Dexamethasone (CamDex):

- Алемтузумаб — 30 мг п/к 3 раза в неделю в течение 4 нед. (28 дней).
- Дексаметазон — 40 мг внутрь в 1, 2, 3, 4-й и 15, 16, 17, 18-й дни.
- Пэгфилграстим — 6 мг п/к в 1-й и 15-й дни.

Интервал 28 дней.

Stilgenbauer S., Cymbalista F., Leblond V. et al. Alemtuzumab Plus Oral Dexamethasone, Followed by Alemtuzumab Maintenance or Allogeneic Transplantation in Ultra High-Risk CLL: Updated Results From a Phase II Study of the Gclsg and fcgcll/MW. ASH 2012, abstract #716.

Bendamustine (монотерапия):

- Бендамустин — 70–100 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни.

Интервал 28 дней.

Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4378–84.

Bendamustine + Rituximab (BR):

- Бендамустин — 70–90 мг/м² в/в капельно в 1-й и 2-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й или 1-й день 1-го цикла; в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й или 1-й день.

Интервал 29 дней.

Iannitto E., Morabito F., Mancuso S. et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia: an Italian retrospective study. Br. J. Haematol. 2011; 153: 351–7.

Fischer K., Cramer P., Bush R. 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: 3559–66.

Fischer K., Cramer P., Bush R. 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: 3209–16.

Chlorambucil (монотерапия):

Выбор постоянной длительной или первично-сдерживающей терапии хлорамбуцилом обычно в дозе 10–15 мг либо курсовой терапии (см. ниже) зависит от практики, принятой в лечебном учреждении, а также предпочтений гематолога.

- Хлорамбуцил — 40 мг/м² внутрь в 1-й день.

или

- Хлорамбуцил — 10 мг/м² внутрь в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7-й дни.

Интервал 28 дней.

или

- Хлорамбуцил — начальная доза 0,4 мг/кг внутрь в 1-й день.

Прием препарата повторяется каждые 2 нед. с увеличением дозы на 0,1 мг/кг во время каждого последующего цикла до 0,8 мг/кг при удовлетворительной переносимости.

Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group. NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 230–9.

Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. et al. German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 114; 2009: 3382–91.

Knospe W.H., Loeb V.Jr., Huguley C.M.Jr. Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Cancer* 1974; 33: 555–62.

Morrison V.A., Rai K.R., Peterson B.L. et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3611–21.

Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–7.

Chlorambucil (Leukeran) + Rituximab (LR):

- Хлорамбуцил — 10 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й или 1-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й или 1-й день.

Интервал 29 дней.

Hillmen P., Gribben J.G., Follows G.A. et al. Rituximab plus chlorambucil (R-Chlorambucil) as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an open-label phase II study. *Ann. Oncol.* 2011; 22: Abstr. 120.

Foa R., Aillet A., Guarini A. et al. A phase II study of chlorambucil rituximab (CLB-R) followed by R maintenance vs observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Induction phase results. *Haematologica* 2011; 96: Abstr. 532.

Сyclophosphamide (монотерапия):

Может использоваться как предфаза перед курсовой терапией.

- Циклофосфамид — 200–400 мг в/в или в/м ежедневно или через день 10–14 введений.

Непрерывная терапия:

- Циклофосфамид — 50–100 мг в сутки.

СНОР-R:

- Циклофосфамид — 750 мг/м² в/в капельно в 1-й день.
- Доксорубин — 50 мг/м² в/в капельно в 1-й день.
- Винкристин — 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в струйно в 1-й день.
- Преднизолон — 60 мг/м² внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 21 день.

Leporrier M., Chevret S., Caizin B. et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98: 2319–25.

Cramer P., Isfort S., Bahlo J. et al. The Use of Chemoimmunotherapy Improves the Outcome of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) — a Metaanalysis of Five Trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2012; 120: Abstr. 3936.

СОР-R:

- Циклофосфамид — 200–400 мг/м² в/в капельно или внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Винкристин — 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в струйно в 1-й день.
- Преднизолон — 40 мг внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 21–28 дней.

Long-term results of the CHOP regimen in stage C chronic lymphocytic leukaemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1989; 73: 334–40.

СVP-R

- Циклофосфамид — 750 мг/м² в/в капельно в 1-й день.
- Винкристин — 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в струйно в 1-й день.
- Преднизолон — 40 мг внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 21–28 дней.

Fludarabine (монотерапия):

- Флударабин — 25 мг/м² в/в в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.

или

- Флударабин — 40 мг/м² внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
Интервал 28 дней.

Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. et al. German CLL Study Group (GCLLSG). 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: 3382–91.

Morrison V.A., Rai K.R., Peterson B.L. et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 3611–21.

Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1750–7.

Boogaerts M.A., Van Hoof A., Catovsky D. et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 4252–8.

Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 1998; 92: 1165–71.

Leporrier M., Chevret S., Cazin B. et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001; 98: 2319–25.

Rossi J.-F., Van Hoof A., De Boeck K. et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1260–7.

Zhu Q., Tan D.C., Samuel M. et al. Fludarabine in comparison to alkylator-based regimen as induction therapy for chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leuk. Lymphoma 2004; 45: 2239–45.

FBR:

- Флударабин — 20 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни.
- Бендамустин — 40 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в 1-й день 1-го цикла; 500 мг/м² в 1-й день 2–6-го цикла.

Интервал 28 дней.

Wierda W., Balakrishnan K., Ferrajoli A. et al. Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) Chemoimmunotherapy Is a Safe and Active Regimen for Relapsed/Refractory CLL with in Vivo Mechanism of Action for Combination Chemotherapy. ASH 2012 abstract #437.

FCM:

- Флударабин — 25 мг/м² в сутки в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Циклофосфамид — 200–250 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни или 600 мг/м² в/в в 1-й день.
- Митоксантрон — 5–6 мг/м² в/в капельно в 1-й день.

Интервал 28 дней.

FCM с использованием флударабина и циклофосфамида для приема внутрь:

- Флударабин — 24 мг/м² внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Циклофосфамид — 150 мг/м² внутрь в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни.
- Митоксантрон — 5–6 мг/м² в/в капельно в 1-й день.

Интервал 28 дней.

Bosch F., Ferrer A., Villamor N. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 155–61.

Bosch F., Ferrer A., Lopez-Guillermo A. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukemia. Br. J. Haematol. 2002; 119: 976–84.

Hendry L., Bowen A., Matutes E. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk. Lymphoma 2004; 45: 945–50.

FCM-R:

- Флударабин — 25 мг/м² в сутки в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Циклофосфамид — 200–250 мг/м² в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Митоксантрон — 6 мг/м² в/в в 1-й день.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 28 дней.

Bosch F., Abrisqueta P., Villamor N. et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4578–84.

Hillmen P., Cohen D.R., Cocks K. et al. NCRI CLL Sub-Group. A randomized phase II trial of fludarabine and cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Br. J. Haematol. 2011; 152: 570–8.

FCR:

- Флударабин — 25 мг/м² в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.

- Циклофосфамид — 250 мг/м² в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 29 дней.

FCR с использованием флударабина и циклофосфамида для приема внутрь:

- Флударабин — 40 мг/м² внутрь после обеда в 1, 2 и 3-й дни.
- Циклофосфамид — 250 мг/м² внутрь после завтрака в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 29 дней.

Hallek M., Fisher K., Fingerle-Rowson G. et al. International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–74.

Robak T., Dmoszynska A., Solal-Celigny P. et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1756–65.

Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–88.

FCR-Lite:

- Флударабин — 20 мг/м² в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Циклофосфамид — 150 мг/м² в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 29 дней.

FCR-Lite с использованием флударабина и циклофосфамида для приема внутрь:

- Флударабин — 32 мг/м² внутрь после обеда в 1, 2 и 3-й дни.
- Циклофосфамид — 150 мг/м² внутрь после завтрака в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 29 дней.

Tarhini A.A., Land S., Pietragallo L. et al. Final Results of Lower Dose Fludarabine (F) and Cyclophosphamide (C), and High Dose Rituximab (R), (FCR-Lite) for Patients with Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood (ASH Annual Meeting)* 2007; 110: Abstr. 2037.

Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Book.* 2009; 1: 440–9.

FluCam:

- Флударабин — 30 мг в/в капельно в 1, 2 и 3-й дни.
- Алемтузумаб — 30 мг п/к в 1, 2 и 3-й дни.

Лечение начинают с фазы эскалации препарата, которую проводят перед первым циклом по схеме, описанной в пункте «Алемтузумаб (монотерапия)». Эскалация не входит в режим FluCam — первым лечебным днем считается назначение препарата в дозе 30 мг. В последующие циклы эскалация дозы алемтузумаба не проводится.

Интервал 28 дней.

Elter T., Gercheva-Kyuchukova L., Pylypenko H. et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(13): 1204–13.

HDMP-R:

- Метилпреднизолон — 1 г/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни.
- Ритуксимаб — 375 мг/м² в/в капельно в 0-й день 1-го цикла;
в последующие циклы — 500 мг/м² в 0-й день.

Интервал 28 дней.

Bowen D.A., Call T.G., Jenkins G.D. et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 2412–7.

Castro J.E., James D.F., Sandoval-Sus J.D. et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1779–89.

