



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ)

B. Eichhorst¹, M. Hallek¹ & M. Dreyling²

¹Department of Internal Medicine I, University of Köln, Köln, Germany;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, Munich, Germany

Заболеваемость

- Хронический В-клеточный лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ) наиболее частый вид лейкоза среди населения западного полушария, показатель заболеваемости составляет 4 случая на 100 тыс. чел. в год. Заболеваемость возрастает почти до 30 случаев на 100 тыс. чел. в год в возрасте > 80 лет. Медиана возраста на момент диагностики составляет 69 лет; 14% пациентов моложе 55 лет.

Диагноз

- Диагноз В-ХЛЛ может быть поставлен на основании следующих критериев: диагноз В-ХЛЛ требует наличия ≥ 5000 В-лимфоцитов/мкл периферической крови на протяжении минимум 3-х месяцев. Клональность циркулирующих лимфоцитов должна быть подтверждена методом проточной цитофлуориметрии.
- Клетки В-ХЛЛ, определяемые в мазках периферической крови имеют облик малых лимфоцитов — ядра содержат плотный глыбчатый хроматин, ядрышко не визуализируется, цитоплазма представлена узким ободком.
- Клетки В-ХЛЛ коэкспрессируют Т-клеточный антиген CD5 и поверхностные В-клеточные антигены CD19, CD20 и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b лимфоцитами ниже, по сравнению с нормальными В-лимфоцитами. Каждый лейкоэмический клон отличается экспрессией только одного вида легких цепей иммуноглобулинов-капшы (к) или лямбды(λ).
- Для сравнения, клетки лимфомы зоны мантии, отличаясь также коэкспрессией CD5 и В-клеточных поверхностных антигенов, как правило не несут молекулу CD23. Дифференциальный диагноз должен быть также проведен с лимфомой маргинальной зоны и иммуноцитомой.
- В соответствии с определением, лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) характеризуется наличием лимфаденопатии и/или спленомегалии. Количество лимфоцитов в периферической крови не должно превышать 5×10^9 /л. ЛМЛ имеют иммунофенотип, идентичный В-ХЛЛ. Диагноз ЛМЛ должен быть подтвержден морфологическим исследованием биопсии лимфоузла.
- План обследования пациента перед началом терапии должен содержать следующие обязательные пункты [III, V]:
 - анамнез и тщательный осмотр, включающий пальпацию всех групп периферических л/у;
 - развернутый анализ крови с подсчетом формулы;
 - биохимический анализ крови, включая уровень ЛДГ, билирубина и иммуноглобулинов сыворотки;
 - прямой антиглобулиновый тест;
 - определение инфекционного статуса, включая гепатиты В, С, цитомегаловирус и ВИЧ;
 - рентген грудной клетки;
 - УЗИ органов брюшной полости

- Проведение пунктов, представленных ниже, является желательным перед началом специфического лечения [III, В]:
 - Биопсия костного мозга не требуется для подтверждения диагноза. Биопсия КМ выполняется перед началом миелосупрессивной терапии или при возникновении цитопении неясного генеза;
 - Определение цитогенетических аномалий, в особенности делеции короткого плеча хромосомы 17 (del 17p) посредством флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) имеет значение для выбора терапии, поэтому исследование рекомендуется к проведению перед началом лечения.
 - Проведение КТ-исследования рекомендуется для оценки эффекта при проведении клинических исследований [III,С], но не для рутинной практики за рамками протоколов.

Стадирование и прогноз

- Медиана выживаемости от момента диагностирования варьирует от года до более 10 лет в зависимости от начальной стадии болезни. В настоящее время используются две системы клинического стадирования. В Европе в основном используются система стадирования по Binet, на основании которой выделяются 3 разные прогностические группы (таблица №1).

Таблица №1. Стадирование при ХЛЛ.

| Стадия | Определение | Медиана выживаемости |
|--------------------------|--|----------------------|
| Binet A | Hb \geq 10.0 г/дл, тромбоциты \geq 100x10 ⁹ /л, < 3 зон л/у | > 10 лет |
| Binet B | Hb \geq 10.0 г/дл, тромбоциты \geq 100x10 ⁹ /л, \geq 3 зон л/у | 7 лет |
| Binet C | Hb < 10.0 г/дл, тромбоцитопения < 100x10 ⁹ /л | 1,5- 2,5 года |
| Низкий риск Rai 0 | Лимфоцитоз > 15 x10 ⁹ /л | > 10 лет |
| Промежуточный риск Rai I | Лимфоцитоз и лимфоаденопатия | 7 лет |
| Rai II | Лимфоцитоз и гепатомегалия и/или спленомегалия с/без лимфоаденопатии | |
| Высокий риск Rai III | Лимфоцитоз и Hb < 11.0 г/дл с или без лимфоаденопатией, органомегалией | 1,5-3 года |
| Rai IV | Лимфоцитоз и тромбоцитопения < 100x10 ⁹ /л с или без лимфоаденопатией, органомегалией | |

Hb* - гемоглобин

- С появлением новых терапевтических возможностей, наметилось улучшение показателей общей выживаемости пациентов с продвинутыми стадиями В-ХЛЛ.
- В настоящее время выделены факторы, позволяющие определять прогноз у пациентов уже на начальных стадиях. В-ХЛЛ с del(17p) (5-10% всех случаев) имеет наимудший прогноз и медиану выживаемости 2-3 года. Другой фактор плохого прогноза — del (11q), которая определяется примерно в 20% случаев. Негативное влияние del (11q) на прогноз может, однако, быть преодолено иммунохимиотерапией с применением флударабина, циклофосфида и ритуксимаба (FCR) (см. ниже).

- Мутация IGHV (генов, кодирующих вариабельные участки тяжелых цепей иммуноглобулинов) отсутствует примерно в половине случаев В-ХЛЛ. Эти пациенты отличаются достоверно менее продолжительной общей выживаемостью и коротким временем до начала терапии.
- Экспрессия CD38 и ZAP70 коррелирует в определенной степени с мутационным статусом IGHV. В отличие от молекулярных аномалий, определяемых FISH, данные факторы, однако, не должны влиять на выбор терапии, поскольку их значение еще должно быть установлено в клинических исследованиях [III, C].

Лечение начальных стадий

- К начальным относятся бессимптомные А и В стадии по Binet и 0, I и II стадии по Rai.
- Стандартное лечение пациентов на ранних стадиях заболевания состоит в наблюдательно-выжидательной стратегии («watch and wait») под контролем анализа крови и проведении осмотра пациента каждые 3-6 месяцев [I, A].
- Лечение должно быть начато при появлении признаков прогрессирования/активирования болезни, указанных ниже.

Лечение распространенных стадий заболевания (стадия по Binet А и В с симптомами активного процесса, Binet стадия С; стадия по Rai 0-II с симптомами, Rai стадии III-IV)

- Лечение подлежат пациенты при наличии следующих признаков активации болезни: выраженные В-симптомы, цитопения, не являющаяся следствием аутоиммунных нарушений; осложнения, вызванные увеличением лимфатических узлов и сплено/гепатомегалией, а также больные с аутоиммунными анемией и тромбоцитопенией, плохо поддающимися терапии стероидами [I, A].
- Соматическая сохранность и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии должно лежать в основе выбора терапии.
- Для начальной терапии соматически сохранных больных (физически активны, без серьезной сопутствующей патологии, с сохранной почечной функцией) терапией выбора служит схема FCR. Данный режим считается стандартом первой линии, поскольку, как было показано недавно, существенно влияет на улучшение показателей выживаемости [II, A]. Для соматически отягощенных пациентов, терапия хлорамбуцилом в первой линии остается стандартом лечения [II, B]. Альтернативой могут служить режимы на основании пуриновых аналогов в редуцированных дозах [III, B] или бендамустин [II, B].
- Пациенты носители делеции 17p часто оказываются резистентны к стандартным режимам химиотерапии (монотерапии флударабином или комбинации FC). Введение в практику химиотерапии (FCR), также не повлияло на показатель безрецидивной выживаемости, которая остается непродолжительной. Таким образом, при наличии del(17p) должна быть предложена трансплантация аллогенных стволовых клеток в первой линии в рамках протоколов клинических исследований [III, B].

Вторая линия химиотерапии

- Первая линия терапии может быть проведена повторно, если рецидив или прогрессирование развились более чем *через* 12 месяцев от начального лечения или спустя 24 месяца после иммунохимиотерапии [III, B].
- Если рецидив развился в *течение* 12 месяцев от начального лечения или в течение 24-х месяцев после иммунохимиотерапии, а также при отсутствии эффекта от терапии первой линии, рекомендовано использование следующих препаратов и/или комбинированных схем:

- Алемтузумаб-содержащие режимы с последующей аллогенной трансплантацией для соматически сохранных пациентов
- FCR для пациентов резистентных или в рецидиве после терапии первой линии
- Алемтузумаб или бендармустин – содержащие режимы для соматически сохранных пациентов при отсутствии del(17p). В данной группе также возможна попытка применения офатумомаба или ритуксимаба в высоких дозах в сочетании со стероидами
- Алемтузумаб для пациентов- носителей del(17p).
- Для достижения лучшего эффекта у пациентов с большой опухолевой массой, алемтузумаб может быть комбинирован с флударабином или стероидами.
- Аллогенная трансплантация стволовых клеток является единственным методом излечения больных группы высокого риска (наличие del (17p) или del (11q)), а также во всех случаях рефрактерного течения болезни.
- Аутологичная трансплантация стволовых клеток не показала преимуществ в сравнении с современной иммунохимиотерапией и не должна более рассматриваться как терапевтическая опция при В-ХЛЛ [III, V].
- Примерно в 10% случаев (3-16%) В-ХЛЛ развивается Синдром Рихтера, который представляет собой трансформацию в крупноклеточную лимфому, Лимфому Ходжкина или пролимфоцитарную лейкоз (ПЛЛ)***. Прогноз при Синдроме Рихтера, также как и при В-ПЛЛ очень плохой. Полихимиотерапия в сочетании с моноклональными антителами может быть предметом выбора, однако лечение, как правило, не приводит к получению длительных ремиссий.
- Аллогенная трансплантация представляет собой экспериментальный подход, который, однако, может быть использован у соматически сохранных пациентов с Синдромом Рихтера.

***Синдром Рихтера представляет собой исключительно трансформацию В-ХЛЛ в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (прим. переводчика).

Оценка эффекта

- Оценка эффекта лечения основана на контроле клинического анализа крови и тщательного осмотра пациента.
- Исследование костного мозга показано только при достижении полной гематологической ремиссии.
- Проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, ультразвукового исследования или компьютерной томографии органов брюшной полости для оценки эффекта проведенной терапии показано только в случае наличия регистрации изменений теми же методами перед началом лечения [V,D]. Определение минимальной резидуальной болезни (MRD) при помощи 4-х цветной проточной цитофлуориметрии имеет прогностическое значение для длительности ремиссии. Пациенты с негативной MRD по окончании терапии обладают достоверно более длительной продолжительностью ответа. Клиническое значение негативной MRD однако до конца не ясно, поэтому анализ MRD имеет значение только в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике.

Наблюдение

- Наблюдение пациентов при отсутствии симптомов заболевания должно включать клинический анализ крови каждые 3-6 месяцев и тщательный регулярный осмотр лимфоузлов, печени и селезенки.
- Особое внимание следует уделять появлению аутоиммунных цитопений (аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения), встречающихся у 10-15% больных В-ХЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ries La EMP, Kosary CL, Hankey BF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2005 based on November 2004 SEER data submission. Report No.: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
4. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916.
5. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–1514.
6. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.
7. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A et al. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL Study Group. *Blood* 2009; 114: Abstr 535.
8. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
9. Robak T, Moiseev S, Dmoszynska A et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the International Randomized phase III REACH trial. *Blood* 2008; 112: Abstr LBA-1.
10. Knauf W, 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: 4378–4384.
11. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616–5623.
12. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: февраль 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова