

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ  
ХРОНІЧНОГО ЛІМФОЇДНОГО ЛЕЙКОЗУ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

(ОНОВЛЕНА)

### Робоча група з оновлення та адаптації клінічної настанови в 1916 році

Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н. (заступник голови робочої групи з клінічних питань);
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., ст.н.с. (заступник голови робочої групи з методологічного супроводу);
Авраменко Тетяна Петрівна	доцент кафедри управління охороною суспільного здоров'я Національної академії державного управління при Президентові України, асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.держ.упр.;
Алексик Олена Михайлівна	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України;
Веселова Тетяна Володимирівна	асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
Гоменюк Ірина Григорівна	головний лікар Шамраївської амбулаторії загальної практики-сімейної медицини Сквирського району Київської області, член асоціації сімейних лікарів Київської області;
Крячок Ірина Анатоліївна	заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
Лукьянець Ольга Володимирівна	лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог Головного управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», д.м.н., професор;

Осинський Дмитро Сергійович	заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
Парамонов Віктор Володимирович	головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Пилипенко Галина Володимирівна	завідувач гематологічного центру Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
Сівкович Світлана Олексіївна	головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія», д.м.н., професор;
Солодяникова Оксана Іванівна	керівник відділу променевої діагностики, радіаційної онкології і ядерної медицини Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н. головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Променева терапія»;
Титоренко Ірина Борисівна	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку МОЗ України, к.м.н.;
Ткаченко Михайло Миколайович	професор кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Тріль Орест Володимирович	заступник головного лікаря з організаційно-методичної роботи Львівського державного онкологічного регіонального лікувально - діагностичного центру.

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network**

(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)

(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### Рецензенти

Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»;
Масляк Звенислава Володимирівна	завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, д.м.н.;
Видиборець Станіслав Володимирович	завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, професор, д.м.н.;
Новак Василь Леонідович	директор Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, завідувач кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

### Робоча група з адаптації клінічної настанови в 2014 році

- Клименко С.В. професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Гематологія», д.м.н.;
- Ліщишина О.М. директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н.;
- Авраменко Т.П. доцент кафедри управління охороною суспільного здоров'я НАДУ при Президентові України, асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.держ.упр.;
- Алексик О.М. старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку;
- Каднікова Т.В. завідувач відділення онкогематології Національного інституту раку;
- Крячок І.А. заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку, д.м.н.;
- Кущевий Е.В. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку;
- Лукьянець О.В. лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог Головного управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації;
- Матюха Л.Ф. завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
- Новосад О.І. науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку;
- Парамонов В.В. головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
- Пастушенко Я.В. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку;
- Пилипенко Г.В. завідувач гематологічного центру Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
- Семікоз Н.Г. професор кафедри онкології, променевих методів діагностики та лікування ФПО Донецького національного медичного

університету ім. М.Горького, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Променева терапія» (згідно наказу МОЗ України від 10.12.2014 № 526-к), д.м.н., професор;

Сівкович С.О. головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія»;

Степанішина Я.А. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку;

Ткаченко М.М. професор кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Радіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2014 № 526-к), д.м.н., професор

Титоренко І.Б. старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, к.м.н.;

Філоненко К.С. молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку.

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Є.Л. начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.техн.н.;

Мельник Є.О. начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Шилкіна О.О. начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

## Список скорочень

<b>Хвороба</b>		
ХЛЛ	–	хронічний лімфоцитарний лейкоз
ДКЛ	–	дрібноклітинна лімфома
ДЛЛ	–	дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома
МВЛ	–	моноклональний В-клітинний лімфоцитоз
СР	–	синдром Ріхтера
DLBCL	–	дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома
ЛХ	–	лімфома Ходжкіна
АІГА	–	аутоімунні гемолітична анемія
PRCA	–	істинна еритроцитарна аплазія
ІТП	–	іmunна тромбоцитопенічна пурпура

## Дослідження

КТ	–	комп'ютерна томографія
ПАТ	–	прямий антиглобуліновий тест
LDT	–	час подвоєння лімфоцитів
B2M	–	бета-2-мікроглобулін
FISH	–	флуоресцентна гібридизація In Situ
IGHV	–	ген варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну

## Вимірювання результатів

ЗВ (ЗРВ)	–	загальна відповідь (загальний рівень відповіді)
ПВ	–	повна відповідь
ЧВ	–	часткова відповідь
ВВ	–	відсутня відповідь
ВБП	–	виживаність без прогресування
МЗХ	–	мінімальна залишкова хвороба
СПЛ	–	смертність, пов'язана з лікуванням
СЗ	–	стабільне захворювання
ПЗ	–	прогресивне захворювання
БПВ	–	безподійна виживаність

## Лікування

B	–	бендамустін
Chlor	–	хлорамбуцил
C	–	циклофосфамід
F	–	флударабін
M	–	мітоксантрон
A	–	алемтузумаб
O	–	офатумумаб
R	–	ритуксимаб
Dex	–	дексаметазон
HDMP	–	високі дози метилпреднізолону
P	–	преднізолон
FC	–	флударабін + циклофосфамід

FCR	–	флударабін + циклофосфамід + ритуксимаб
BR	–	бендамустін + ритуксимаб
КЗІ	–	кондиціонування зниженої інтенсивності
ГКСФ	–	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор

#### **Протимікробна профілактика / лікування**

---

CMV	–	вірус цитомегалії
BГВ	–	вірус гепатиту В
ВІІ	–	вірус імунодефіциту людини
HBsAg	–	поверхневий антиген гепатиту В
HBcAb	–	антитіло до HBsAg
BГC	–	вірус гепатиту С
ВПГ	–	вірус простого герпесу
IVIg	–	імуноглобулін внутрішньовенно
VZV	–	вірус вітряної віспи
ПМЛ	–	прогресивна мультифокальна лейкоенцифалопатія
HZV	–	вірус оперізуючого герпесу
ВЕБ	–	вірус Епштейна-Барра
ЦМВ	–	цитомегаловірус

#### **Інше**

---

CIRS(-G)	–	сумарна шкала оцінок захворювання (-Геріатрична)
GCLLSG	–	Німецька дослідницька група ХЛЛ
NCRI	–	Національний дослідний інститут раку
NICE	–	Національний інститут досконалості медичної допомоги
ШКЛЗ	–	Шотландський консорціум лікарських засобів
IWCLL	–	Міжнародний семінар по ХЛЛ
BOOЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ЛДГ	–	лактатдегідрогеназа
МДГ	–	мультидисциплінарна група



**Зміст**

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови

Вступ

1 Епідеміологія

2 Діагностика

3 Клінічний та лабораторний аналіз

4 Лікування

4.1 Показання до лікування

4.2 Фактори, що впливають на вибір лікування

4.3 Визначення рецидиву, резистентного захворювання та захворювання з

високим ризиком

4.4 Лікування раннього ХЛЛ

4.5 Варіанти лікування

4.6 Роль аlogenної трансплантації

4.7 Консолідація/Підтримуюча терапія

4.8 Лікування лімфоматозних трансформацій

4.9 Лікування дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми

5 Аутоімунні ускладнення

6 Підтримуюча терапія

6.1 Антибіотикопрофілактика

6.2 Замісна терапія імуноглобуліном

6.3 Стратегії вакцинації

Таблиці

Рисунок

Додаток

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ**

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011**, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хронічним лімфоїдним лейкозом (хронічною лімфоцитарною лейкемією), і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE. Адаптована клінічна настанова, згідно з рекомендаціями розробників прототипу, була доповнена положеннями настанови **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, 2008** (далі - IWCLL).

Також робочою групою була використана настанова Європейського товариства медичних онкологів **Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011 року**, та окремі положення цієї настанови, зокрема в частині фармакотерапії, оновлені у 2015 році (далі – Настанова ESMO, 2011, 2015).

Робоча група з адаптації клінічної настанови вважає за необхідне підкреслити, що засоби уточнюючої діагностики хронічного лімфоїдного лейкозу (хронічної лімфоцитарної лейкемії) обмежено доступні. Більшість нових лікарських засобів для лікування даної хвороби в теперішній час не рекомендовані для рутинної практики, знаходяться в процесі активного вивчення (тобто застосовуються в рамках клінічних досліджень), не зареєстровані в Україні.

З зазначених вище причин дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики конкретному пацієнту, а також при визначенні стратегії подальшого удосконалення медичної допомоги хворим на хронічний лімфоїдний лейкоз в Україні.

## **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **ВСТУП**

Група з розробки настанови була обрана таким чином, щоб представляти інтереси британських медичних експертів та представників пацієнтів. Рекомендації засновані на огляді літератури з використанням пошуків на Medline/Pubmed за ключовими словами «хронічний лімфоцитарний лейкоз» (ХЛЛ) аж до серпня 2011 року і даних Американського товариства гематології у 2011 році. Робоча група підготувала проект настанови, який згодом був переглянутий на основі консенсусу членів Гематологічної цільової групи Британського комітету зі стандартизації в гематології. Рекомендації були потім переглянуті групою з близько 50 гематологів Великобританії, BCSH (Британського комітету зі стандартизації в гематології) і комітету Британського товариства гематології і доповнені коментарями у разі потреби.

Система "GRADE" була використана для визначення рівнів та ступенів доказів, інформація про неї міститься на сайті BCSH

[http://www.bcshguidelines.com/BCSH\\_PROCESS/42\\_EVIDENCE\\_LEVELS\\_AND GRADES OF RECOMMENDATION.html](http://www.bcshguidelines.com/BCSH_PROCESS/42_EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION.html).

Метою даної настанови є надання фахівцям охорони здоров'я чітких рекомендацій з ведення пацієнтів з хронічним лімфолейкозом. У всіх випадках індивідуальні характеристики пацієнта можуть диктувати альтернативний підхід.

**В Настанові ESMO, 2011 та 2015** рівень доказовості [IV] і ступінь рекомендації [AD], що використовуються Американським товариством клінічної онкології наведені в квадратних дужках. Заяви без градації за рівнями доказовості були визначені в якості виправданого стандарту клінічної практики експертами та керівництвом ESMO.

### **Оновлення настанови**

Дана настанова замінює попередню настанову BCSH з хронічного лімфолейкозу, опубліковану в 2004 році, і повинна розглядатися спільно з настановою IWCLL, опублікованою в 2008 році.

Основні зміни у порівнянні з попередньою настановою

- Діагноз ХЛЛ в даний час вимагає наявності мінімального клонального В-клітинного лімфоцитозу  $> 5 \times 10^9/\text{л}$ .
- Два випробування III фази показали, що FCR перевершує FC у раніше нелікованих пацієнтів і терапію алкілюючими агентами або монотерапію пуриновими аналогами при рецидиві захворювання.
- Несприятливий результат після FC і FCR значно пов'язаний з аномалією TP53, що підтверджує скринінг на втрату TP53 перед лікуванням та використання агентів, які діють через незалежні від p53 механізми у цих пацієнтів.

### **Резюме ключових рекомендацій:**

- **Пацієнти повинні бути обстежені щодо аномалій TP53 перед лікуванням (якщо вони є кандидатами на препарати, які діють через p53 незалежні механізми).**
- **FCR рекомендується для пацієнтів без супутньої патології, раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивом, які потребують лікування і які**

не вступили в клінічні випробування.

- Алемтузумаб (з або без імпульсних стероїдних препаратів у великих дозах) повинен розглядатися для раніше нелікованих пацієнтів або пацієнтів з рецидивом з аномалією TP53 і пацієнтів з резистентним до флударабіну захворюванням, які потребують лікування.\*
- Відповідним пацієнтам з несприятливими факторами ризику, такими як аномалії TP53, і пацієнтам, які мали рецидив відразу після інтенсивної терапії, повинна бути запропонована аlogenна трансплантація.\*\*
- У зв'язку зі збільшенням числа нових препаратів, які демонструють значну активність у дослідженнях II фази, а також великим обсягом випробувань у Великобританії, пацієнтам слід запропонувати долучитися до клінічних випробувань, якщо це можливо.

***Коментар робочої групи:***

\* В Україні на момент розробки даної клінічної настанови (грудень 2013 р.) не зареєстровані лікарські засоби: алемтузумаб та леналідомід;

\*\* аlogenна трансплантація не виконується рутинно, може бути виконана тільки за наявності родинного сумісного донора.

## **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

Захворюваність на ХЛЛ у Великобританії і США з поправкою на вік складає 4,2 на 100 000 населення на рік. Захворюваність збільшується з віком, вища у чоловіків, ніж у жінок, і вища у білих, ніж в інших расових групах. Середній вік при постановці діагнозу становить 72 роки. 11% пацієнтів діагностується у віці до 55 років (Howlander та ін, 2011). Епідеміологічні дослідження показали 7-кратне збільшення захворюваності на ХЛЛ і 2,5-кратне збільшення захворюваності на інші лімфоїдні злоякісні новоутворення, особливо лімфоплазмацитарної лімфоми і волосяно-клітинного лейкозу, у родичів хворих на ХЛЛ (Goldin, L.R. та ін, 2009). Дослідження повногеномного пошуку асоціацій, генотипування поліморфізму поодиноких нуклеотидів у великій кількості пацієнтів з ХЛЛ та контрольних групах свідчать про ряд локусів, пов'язаних зі злегка підвищеним ризиком ХЛЛ (Crowther-Swanepoel *et al*, 2010; Di Bernardo *et al*, 2008; Enjuanes *et al*, 2008).

### **Рекомендації**

**У зв'язку з низьким абсолютним ризиком розвитку ХЛЛ у члена сім'ї пацієнта з ХЛЛ і за відсутності клінічних переваг, пов'язаних з раннім діагностуванням, наразі немає ніякої необхідності для спостереження членів сім'ї на предмет наявності циркуляції клональних популяцій В клітин (якщо вони не є потенційними донорами аlogenних трансплантацій ГСК) або генетичної схильності (GRADE B1).**

### **Настанова ESMO, 2011:**

ХЛЛ є найбільш поширеним видом лейкозів в західному світі із захворюваністю 4,2/100 тис. на рік [1]. Захворюваність зростає до понад 30/100 тис. в рік у віці старша 80 років. Середній вік на момент постановки діагнозу становить 72 роки. Близько 10% пацієнтів з ХЛЛ, як повідомляється, молодше 55 років.

### **Коментар робочої групи:**

*В системі державної статистичної звітності України ХЛЛ не виокремлюється серед інших форм злоякісних захворювань, тому епідеміологічну інформацію отримано за даними Національного канцер-реєстру України. Джерелами інформації є форма № 090/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом раку або іншого злоякісного новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 р. №1, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 8 червня 2006 р. за № 686/12560, та форма № 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.10.2007 р. №729, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2006 р. за № 1222/14489, що надходять від всіх закладів охорони здоров'я України, які здійснюють діагностику та лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, до онкологічних диспансерів за місцем реєстрації пацієнта. Інформація про пацієнта зберігається в обсязі, визначеному «Реєстраційною картою хворого на*

злякисне новоутворення» (форма № 030-6/о), затвердженою наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року.

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 1455 нових підтверджених випадків ХЛЛ (774 у чоловіків, 681 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 3,19 випадків на 100 тис. населення, в тому числі 3,68 на 100 тис. чоловічого населення, 2,77 на 100 тис. жіночого населення. На початок 2013 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 8109 пацієнтів.

З загальної кількості пацієнтів з діагнозом ХЛЛ, встановленим в 2011 р., у 402 випадках, або 28%, діагноз було встановлено в онкологічних диспансерах та НДІ, ще 236 хворим (16%) діагноз ХЛЛ було встановлено в онкологічних та гематологічних відділеннях обласних, міських, районних лікарень. 861 особа, або 59%, отримали хіміо-, імунотерапевтичне лікування протягом 2011-2012 років. З них 235 осіб, або 24%, розпочали хіміотерапевтичне лікування в онкологічних диспансерах, ще 155 осіб, або 18%, – в онкологічних та гематологічних відділеннях обласних, міських, районних лікарень.



## **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **2. ДІАГНОСТИКА**

Діагноз ХЛЛ в даний час ґрунтується на комбінації морфології лімфоцитів, наявності  $> 5 \times 10^9/\text{л}$  циркулюючих клональних В клітин, що зберігається протягом  $> 3$  місяців, і характеристиці імунофенотипу (Vene та ін., 2011). Рекомендована бальна система зараховує один бал за кожен прояв слабкого SmIg, (поверхневого мембранного імуноглобуліну), CD5, CD23, а також відсутність або низький рівень експресії CD79b і FMC7 (Moreau *et al*, 1997). Використовуючи цю систему, 92% випадків ХЛЛ отримують 4 або 5 балів, 6 % - 3 бали і 2 % - 1 або 2 бали. Диференціальний діагноз CD5 позитивного хронічного лімфопроліферативного розладу з низькою бальною оцінкою включає ХЛЛ, особливо випадки з атиповою морфологією лімфоцитів та/або трисомією 12 (Cro та ін, 2010), лімфому з клітин мантиї та лімфому з клітин маргінальної зони. Додаткові дослідження, в тому числі цитогенетичний аналіз та гістологія, можуть знадобитися для отримання остаточного діагнозу (Dronca та ін., 2010).

Три порушення, а саме ХЛЛ, "клінічний" CD5+ моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (МВЛ), тобто ті випадки МВЛ, коли лімфоцитоз виявляється на черговому повному аналізі крові, та дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (ДЛЛ) мають загальний імунофенотип, морфологію лімфоцитів та/або гістологію та аналогічні біологічні особливості (Gibson *et al.*, 2011; Hallek *et al.*, 2008; Marti *et al.*, 2005; Muller-Hermelink *et al.*, 2008; Rawstron & Hillmen, 2010). Відмінні ознаки наведено в таблиці 1.

### **Настанова ESMO, 2011:**

Діагноз ХЛЛ встановлюється за наступними критеріями [2]:

- Наявність в периферичній крові  $\geq 5000$  моноклональних В-лімфоцитів/мл протягом не менше 3 місяців. Наявність клональних циркулюючих лімфоцитів має бути підтверджена за допомогою проточної цитометрії.
- Лейкозні клітини, виявлені в мазку крові, мають характерний вигляд: невеликі, зрілі лімфоцити з вузькою каймою цитоплазми і щільним ядром, в якому відсутні ядрця і наявний частково агрегований хроматин.

При відсутності лімфаденопатії і органомегалії, відсутності цитопенії і клінічних симптомів, наявності  $< 5000$  моноклональних В-лімфоцитів/мл визначається як «моноклональний В-лімфоцитоз» (МВЛ) [2]. Прогресування в ХЛЛ відбувається в 1-2% випадків МВЛ на рік [3].

До початку лікування рекомендується наступні дослідження[III, V] [2]:

- Збір анамнезу та фізикальне обстеження, включаючи ретельну пальпацію лімфатичних вузлів всіх ділянок тіла, селезінки і печінки.
- Розгорнутий загальний аналіз крові з диференційованим визначенням клітин крові.
- Біохімічний аналіз крові, включаючи визначення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ), білірубіну, сироваткового імуноглобуліну, прямий антиглобуліновий тест (ПАТ).

- Статус релевантних інфекцій [гепатиту В і С, цитомегаловірус (ЦМВ), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)] повинен бути оцінений до хіміоімунотерапії, призначення алемтузумабу або аlogenної трансплантації стовбурових клітин з метою уникнення вірусної (ре-) активації.

Додаткові дослідження, які бажано провести до початку лікування [III, B] [2]:

- Хоча біопсія кісткового мозку не є обов'язковою для постановки діагнозу, це дослідження наполегливо рекомендується до початку міелосупресивної терапії та для діагностичної оцінки неуточнених цитопеній.
- Виявлення цитогенетичних порушень, зокрема делеція 17 хромосоми [del (17p)] та 11 [del (11q)] методом FISH, можуть мати вплив на результат терапії. Тому FISH-аналіз рекомендується до початку терапії.
- Комп'ютерна томографія (КТ) рекомендується для загальної і остаточної оцінки в клінічних випробуваннях [III, C], але не як рутинний метод діагностики. Постановка клінічного діагнозу не повинна бути заснована на візуальних методах дослідження.

**Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **3. КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА**

#### **3.1 Клінічна оцінка**

Пацієнти можуть звернутися з лімфаденопатією, системними симптомами, такими як втома, нічна пітливість та втрата ваги, чи симптомами анемії чи інфекції. Однак, більш ніж у 80% пацієнтів в даний час діагностування є випадковим при черговому дослідженні розгорнутого аналізу крові. Клінічна оцінка повинна дослідити сімейний анамнез лімфоїдних злоякісних пухлин, визначити клінічну стадію (табл. 2) і визначити, чи В-симптоми (лихоманка, втрата ваги, виражена слабкість і нічна пітливість) і цитопенія пов'язані з ХЛЛ, інфільтрацією кісткового мозку, імунним руйнуванням або гіперспленізмом, або для цього є альтернативні причини.

#### **3.2 Дослідження**

Дослідження пацієнтів безсимптомної стадії А на момент постановки діагнозу повинно включати: загальний аналіз крові та ретикулоцитів, прямий антиглобуліновий тест (ПАТ), імунофенотипування, біохімію з профілактичною метою та дослідження імуноглобулінів сироватки. Додаткові дослідження проводяться перед початком терапії та включають обстеження щодо делеції TP53 та інфекції гепатитів В і С для пацієнтів, які мають отримувати інтенсивну хіміотерапію та/або імунотерапію. Тестування на ВІЛ повинне проводитися у відповідності з національними рекомендаціями Великобританії (2008).

#### ***Коментар робочої групи***

*В Україні тестування на ВІЛ проводиться відповідно до Порядку добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію (протоколу), затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2005 N 415 зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 22.11.2005 за № 1404/11684.*



Обстеження кісткового мозку не є суттєвим для діагностики ХЛЛ, але є обов'язковим для визначення повної відповіді. Крім того, це обстеження передбачено при визначенні причин попереднього лікування цитопеній та їх продовженого подальшого лікування.

Біопсія лімфатичних вузлів передбачена, коли є невизначеність діагностичних або клінічних підозр щодо лімфоматозних трансформацій (див. нижче).

З огляду на те, що комп'ютерна томографія (КТ) є обов'язковою у пацієнтів, включених у клінічні випробування, роль візуалізації в повсякденній практиці залишається спірною. КТ має потенціал для виявлення незначного збільшення лімфовузлів та/або збільшення селезінки у пацієнтів, які могли б отримати діагноз кМВЛ або стадії А, стадії 0 за класифікацією Rai, визначення генералізованої лімфаденопатії у раніше нелікованих або пацієнтів з рецидивом без інших показань для терапії, забезпечення більш точної оцінки ефективності лікування та виявлення випадкових відхилень, які могли б вплинути на клінічне лікування. В невеликій кількості досліджень визнаються клінічні переваги цієї додаткової інформації (Eichhorst *et al.*, 2011; Hallek *et al.*, 2008; Norin *et al.*, 2010). Немає ніяких доказів на підтримку актуальності використання візуалізації у повсякденній практиці у безсимптомній стадії А ХЛЛ або кМВЛ (Muntanola *et al.*, 2007; Scarfo *et al.*, 2012). Якщо є клінічна підозра щодо можливості значного збільшення лімфатичних вузлів грудної, черевної порожнини або малого тазу або трансформацію захворювання, то використання КТ рекомендується за стандартними протоколами лікування рефрактерної лімфоми. Немає ніяких доказів на підтримку поточного рутинного КТ спостереження за безсимптомними пацієнтами після лікування ХЛЛ.

## **Рекомендації**

**Пацієнти повинні бути обстежені на предмет TP53 делеції до початку терапії (GRADE A1).**

### ***Коментар робочої групи:***

*В Україні на момент підготовки даної адаптованої клінічної настанови визначення TP53-делеції можливо в обмеженій кількості випадків у зв'язку з недостатньою кількістю центрів, відповідно оснащених для виконання цієї методики.*

**Пацієнти, які отримують інтенсивну хіміотерапію або імунотерапію, повинні бути обстежені щодо наявності інфекцій гепатитів В і С (GRADE A1).**

**КТ перед та після лікування слід розглядати для пацієнтів з більш інтенсивною терапією. КТ у безсимптомних пацієнтів після лікування не відіграє важливої ролі для повсякденного нагляду. (GRADE C2).**

**3.3. Діагностика ХЛЛ за матеріалами *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, 2008:***

Класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) гематопоетичних неоплазій описує ХЛЛ як лейкомію, лімфоцитарну лімфому, яка відрізняється від дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми (SLL) лише за лейкозними проявами.<sup>3</sup> У класифікації ВООЗ ХЛЛ є завжди захворюванням неопластичних В-клітин, в той час як захворювання, яке раніше описували як Т-ХЛЛ, зараз називається Т-клітинна пролімфоцитарна лейкомія.<sup>4</sup>

Важливо переконатися, що пацієнт має саме ХЛЛ, а не якийсь інше лімфопрولیферативне захворювання, яке може маскуватися під ХЛЛ, наприклад, лейкоз ворсистих клітин (волосатоклеточний лейкоз; гистиолимфоцитоз Бернарда; гистиоцитарний ретикулоендотелиоз; злокачественний ретикулоендотелиоз), або лейкозні прояви лімфоми з клітин мантийної зони, лімфоми маргінальної зони, лімфоми маргінальної зони селезінки з циркулюючими ворсинчастими лімфоцитами або фолікулярної лімфоми. Для досягнення цієї мети важливо провести аналіз крові, дослідити мазок крові та імунний фенотип циркулюючих лімфоїдних клітин (див. розділи 3.3.1 і 3.3.2).

### 3.3.1. Кров

Діагноз ХЛЛ вимагає наявності принаймні  $5 \times 10^9$  В-лімфоцитів /л (5000/μл) в периферичній крові. Клональність циркулюючих лімфоцитів повинна бути підтверджена за допомогою проточної цитометрії. Клітини лейкомії, знайдені в мазку крові, зазвичай невеликого розміру, зрілі лімфоцити з вузьким краєм цитоплазми і щільним ядром без помітного ядерця і з частково агрегованим хроматином. Ці клітини можуть бути змішані з більшими чи атиповими клітинами, розщепленими клітинами або пролімфоцитами, які можуть становити до 55 % лімфоцитів крові.<sup>5</sup> Наявність пролімфоцитів понад цей відсоток схиляє до діагнозу пролімфоцитарного лейкозу (В-клітинний PLL). Ядерні тіні Гумпрехта, виявлені як клітинний детрит, є іншою характерною морфологічною рисою ХЛЛ.

ХЛЛ або SLL можна підозрювати у дорослих пацієнтів без явної іншої патології, які мають абсолютне збільшення клонових В-лімфоцитів, але які мають менш ніж  $5 \times 10^9$  /л В-лімфоцитів в крові. Однак, за відсутності лімфаденопатії або органомегалії (визначених за допомогою фізикального обстеження або КТ), цитопенії або пов'язаних з хворобою симптомів, наявність менше  $5 \times 10^9$  В-лімфоцитів на літр крові визначається як «моноклональний В-лімфоцитоз»<sup>6</sup>. Моноклональний В-лімфоцитоз може прогресувати до явного ХЛЛ з частотою 1 - 2% на рік.<sup>7</sup>

Відповідно до визначення, SLL вимагає наявності лімфаденопатії та /або спленомегалії. Крім того, кількість В-лімфоцитів в периферичній крові не повинна перевищувати  $5 \times 10^9$  /л. При SLL діагноз повинен бути підтверджений гістопатологічною оцінкою біопсії лімфатичного вузла, коли це можливо.

### 3.3.2. Імунофенотипи

ХЛЛ клітини ко-експресують Т-клітинний антиген CD5 і В-клітинні поверхневі антигени CD19, CD20 та CD23. Рівні поверхневого імуноглобуліну, CD20 і CD79b характерно низькі порівняно з рівнями у нормальних В-клітин.<sup>8,9</sup> Кожен клон лейкозних клітин обмежується експресією каппа- і лямбда легких ланцюгів імуноглобуліну.<sup>8</sup> Можуть існувати варіації інтенсивності експресії цих маркерів, проте це не перешкоджає включенню пацієнта в клінічні випробування з ХЛЛ.

На противагу цьому, В-клітинні PLL клітини не експресують CD5 в половині випадків і, як правило, експресують високі рівні CD20 і поверхневого Ig.<sup>10</sup> Крім того, клітини лімфоми з мантійних клітин, окрім експресії В-клітинних поверхневих антигенів та CD5, зазвичай не експресують CD23.

### 3.3.3. Інші тести, що проводяться під час діагностики

Тестування, описані в цьому розділі, не є необхідними для встановлення діагнозу ХЛЛ, але можуть допомогти передбачити прогноз або оцінити тягар пухлини. За винятком молекулярної генетичної флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), ці тести не повинні використовуватися в повсякденній практиці для впливу на терапію і зазвичай не рекомендуються. Однак, деякі параметри, такі як імуноглобуліновий мутаційний статус, корисні для прогнозування клінічного перебігу в окремих випадках. Ці тести можуть бути рекомендовані для пацієнтів, які хочуть краще передбачити швидкість, з якою їх хвороба може прогресувати, але слід підкреслити, що показання до лікування не залежать від будь-якого з цих тестів, а лише від клінічної стадії та активності захворювання.

### **Молекулярна цитогенетика**

Шляхом використання інтерфазної FISH можуть бути визначені цитогенетичні пошкодження у більш ніж 80% всіх випадків ХЛЛ.<sup>11</sup> Найбільш поширені делеції знаходяться в довгому плечі хромосоми 13 [del(13q14.1)]. Додаткові часті хромосомні аберації включають трисомію по хромосомі 12, делецію в довгому плечі хромосоми 11 [del(11q)] або 6 [del(6q)] або в короткому плечі хромосоми 17 [del(17p)].<sup>11</sup> При стимулюванні *in vitro* клітини ХЛЛ можуть мати виявні хромосомні транслокації, які мають потенційну прогностичну цінність.<sup>12</sup> Деяких транслокації можуть допомогти відрізнити інші лімфопроліферативні захворювання від ХЛЛ (наприклад, t(11,14) як правило, виявляється при лімфомі з мантійних клітин). Існує все більше доказів з проспективних клінічних випробувань, що виявлення певних хромосомних делецій має прогностичну цінність.

Пацієнти з лейкозними клітинами, які мають del(17p), мають гірший прогноз і виявляються відносно стійкими до стандартних режимів хіміотерапії з використанням алкілюючих препаратів та/або аналогів пуринів.<sup>13,14</sup> У ретроспективному аналізі декількох хромосомних аберацій, виявлених за допомогою FISH, пацієнти, які мали клітини ХЛЛ з хромосомними абераціями del(11q) або del(17p), мали гірший результат у порівнянні з пацієнтами, які мали лейкозні клітин з нормальним каріотипом або del(13q) в якості єдиної генетичної аномалії.<sup>11</sup> З іншого боку, пацієнти з лейкозними клітинами, що мають del(17p), можуть реагувати на терапію алемтузумабом: монотерапію або в поєднанні з іншими антилейкозними препаратами.<sup>15,16</sup> Виявлення цих цитогенетичних аномалій має очевидну прогностичну цінність і може вплинути на терапевтичні рішення. Для клінічних випробувань рекомендується, щоб цитогенетика виконувалася до початку лікування пацієнта за протоколом. Додаткові генетичні дефекти можуть бути набуті протягом хвороби;<sup>17</sup> тому повторення аналізу FISH є виправданим перед подальшим лікуванням або лікуванням другої або третьої лінії.

### **Мутаційний статус IgVH, використання VH3.21, і експресія ZAP-70 або CD38**

Лейкозні клітини експресують імуноглобулін, який може мати або не мати

соматичних мутацій у генах варіабельної області важкого ланцюга імуноглобуліну (IgVH генах). Результати для пацієнтів з лейкозними клітинами, які використовують немутований ген IgVH, гірші, ніж у пацієнтів з лейкозними клітинами, які використовують мутований ген IgVH.<sup>18,19</sup> Крім того, використання гена VH3.<sup>21</sup> є несприятливим прогностичним маркером, незалежно від мутаційного статусу IgVH.<sup>20</sup> Експресія лейкозних клітин ZAP-70 або CD38 корелювала з експресією немутованих генів IgVH і передбачала незадовільний прогноз.<sup>18,21-27</sup> Проте, зв'язок між експресією ZAP-70 або CD38 та експресією немутованих генів IgVH не є абсолютним. Залишається неясним, чи зможе експресія лейкозних клітин немутованих генів IgVH або ZAP-70 передбачати відповідь на лікування або загальну виживаність, якщо необхідна буде терапія.<sup>14,28</sup> Одним словом, необхідні подальші клінічні випробування для стандартизації оцінки цих параметрів і визначення того, чи повинні вони впливати на лікування пацієнтів з ХЛЛ.

### **Сироваткові маркери**

Деякі дослідження показали, що сироваткові маркери CD23, тимідинкіназа і  $\beta$ -мікроглобулін можуть передбачити показники виживання чи виживання без прогресування.<sup>29-35</sup> Аналізи для цих маркерів повинні бути стандартизовані і використовуватися в проспективних клінічних випробуваннях, аби перевірити їх відносне значення для лікування пацієнтів ХЛЛ.

### **Дослідження кісткового мозку**

При ХЛЛ характерно, що більше 30% ядерних клітин в аспіраті є лімфоїдними. Хоча тип інфільтрації кісткового мозку (дифузна проти недифузної) відображає пухлинний тягар і забезпечує деякою прогностичною інформацією, останні результати показують, що прогностична цінність біопсії кісткового мозку тепер може бути замінена новими прогностичними маркерами.<sup>36</sup> Аспірація та біопсія кісткового мозку зазвичай не потрібні для діагностики ХЛЛ. Проте, біопсія мозку й аспірації можуть допомогти оцінити фактори, які могли б сприяти цитопенії (анемія, тромбоцитопенія), що може або не може бути безпосередньо пов'язаною з інфільтрацією лейкозних клітин кісткового мозку. Оскільки такі чинники можуть впливати на сприйнятливість до медикаментозно-індукованої цитопенії, біопсія кісткового мозку рекомендується до початку терапії. Рекомендується повторювати біопсію мозку у пацієнтів з цитопенією, що зберігається після лікування, аби дослідити причин, пов'язані із захворюванням або лікуванням.

### **Настанова ESMO, 2011:**

#### **Визначення стадії та оцінка ризиків:**

Медіана виживаності з моменту постановки діагнозу коливається від 18 місяців і до > 10 років. Використовуються дві клінічні системи визначення стадії [4, 5]. В Європі більш широке застосування отримала система Vinet. Ця система визначення стадії виділяє три групи залежно від прогнозу захворювання (табл. 1) [4, 5]. З появою нових методів лікування загальна виживаність пацієнтів з поширеною стадією покращилася [6].

Таблиця 1 ESMO

## Системи визначення стадії ХЛЛ

Стадія	Показники	Медіана виживаності
<b>Система Binet</b>		
A	Hb $\geq$ 10,0 г/дл, тромбоцити $\geq$ $100 \cdot 10^9$ /л, <3 ділянок збільшених лімфовузлів	> 10 років
B	Hb $\geq$ 10,0 г/дл, тромбоцити $\geq$ $100 \cdot 10^9$ /л, $\geq$ 3 ділянок збільшених лімфовузлів	> 8 років
C	Hb < 10,0 г/дл, тромбоцити < $100 \cdot 10^9$ /л,	6,5 років
<b>Система Rai</b>		
Низький ризик		
0	Лімфоцитоз > $15 \cdot 10^9$ /л	> 10 років
Проміжний ризик		
I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія	
II	Лімфоцитоз та гепатомегалія та/або спленомегалія з/без лімфаденопатією	> 8 років
Високий ризик		
III	Лімфоцитоз Hb < 11.0 г/дл з/без лімфаденопатією/органомегалією	
IV	Лімфоцитоз та тромбоцити < $100 \cdot 10^9$ /л з/без лімфаденопатією/органомегалією	6,5 років

Час загальної виживаності в цій таблиці відповідає нещодавно опублікованим даним [29].

Hb, Гемоглобін

Існують додаткові прогностичні маркери прогнозування для пацієнтів з ХЛЛ, зокрема на ранніх стадіях [7]. Пацієнти з визначеною del(17p) або мутацією гена p53 (5-10 % пацієнтів) мають поганий прогноз, з медіаною загальної виживаності 2-3 роки. Інший поганий прогностичний маркер це del(11q), який виявляється у ~ 20 % пацієнтів. Проте, незадовільні наслідки у пацієнтів з del(11q) вирішуються хіміоімунотерапією з FCR (флударабін, циклофосфамід і ритуксимаб) [8].

Таблиця 2 ESMO

## Діагностика та визначення стадії

	Оцінка перед лікуванням	Визначення стадії
Анамнез, фізикальний огляд, загальний стан	+	+
Розгорнутий аналіз крові	+	+
Біохімічне дослідження	+	+

	Оцінка перед лікуванням	Визначення стадії
крові (сироватковий імуноглобулін, ПАТ)		
Цитогенетичне (FISH) визначення del(17p)	+	-
Аспірація та біопсія кісткового мозку	+ <sup>a</sup>	+ <sup>b</sup>
Серологічне дослідження на гепатит В і С, ЦМВ, ВІЛ	+	-

a Тільки за клінічними показаннями

b Тільки для підтвердження повної відповіді

Близько 50 % пацієнтів з ХЛЛ, у яких виявлено немутований IGHV (варіабельний ген важких ланцюгів імуноглобулінів) [9, 10]. Ці пацієнти мають значно коротшу загальну виживаність і менший час для терапевтичного втручання. Експресії CD38, ZAP70, ймовірно, в деякій мірі корелюють з мутаційним статусом IGHV-гена [11]. Прогностичне значення цих маркерів потребує подальшої оцінки в проспективних клінічних дослідженнях, але, на відміну від молекулярної цитогенетики (FISH), вони не мають впливу на вибір методів лікування [III, C].

### **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

#### **3.4 Діагностика трансформацій у лімфому**

Лімфоми розвиваються у 5–15% пацієнтів з ХЛЛ до або після терапії. Різна частота частково відображає необхідність гістологічної діагностики і диференційної діагностики щодо показань для біопсії при ХЛЛ (Rossi *et al.*, 2008; Rossi *et al.*, 2009; Tsimberidou & Keating, 2005). Гістологічні ознаки вказують на дифузну В-великоклітинну лімфому приблизно у 80% випадків і лімфому Ходжкіна в інших. Клінічні ознаки лімфомної трансформації включають генералізовану (>5 см) лімфаденопатію, швидке збільшення вузлів, прояви екстранодальних уражень, розвиток В-симптомів та помітне підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ). З огляду на те, що трансформації у лімфому можуть бути локалізовані, біопсія повинна бути спрямована на найбільш підозрілі клінічні прояви. Проведення ПЕТ/КТ (bloggs joe *et al.*) може допомогти у виборі місця біопсії (Bruzzi *et al.*, 2006).

#### **Рекомендації**

**Можливість трансформації у лімфому слід розглядати у пацієнтів з генералізованою або прогресивною асиметричною лімфаденопатією, високим рівнем ЛДГ, екстранодальними ураженнями та/або нез'ясовними В симптомами (GRADE A1).**

#### **3.5 Оцінки прогнозу**

Прогноз у пацієнтів з ХЛЛ залежить від факторів, пов'язаних з пацієнтом, лікуванням та захворюванням (табл. 3). Пов'язані із захворюванням чинники

включають біомаркери, за якими можливо передбачити прогноз, а також такі, які можуть передбачити відповідь на конкретну терапію.

### 3.5.1 Ранній ХЛЛ

Базуючись на системах визначення стадій Binet та Rai можливо прогнозувати результати у пацієнтів з обширною та/або генералізованою лімфаденопатією, гепатоспленомегалією або недостатністю кісткового мозку, але вони не враховують клінічну гетерогенність при ранньому ХЛЛ, тобто ті випадки з невеликими розмірами пухлини, які мають стадію А за Binet або стадії 0/1 за Rai (Binet *et al*, 1977; Rai *et al*, 1975). Додавання простих клінічних та лабораторних параметрів, таких як вік, стать, кількість лімфоцитів, час подвоєння лімфоцитів та бета-2-мікроглобулін у сироватці (B2M) до ознак клінічної стадії покращує прогнозування загальної виживаності (Shanafelt та ін., 2009b; Wierda та ін., 2007), а також час початку лікування на ранній стадії ХЛЛ (Bulian та ін., 2011; Molica та ін., 2010).

Ці параметри і велика кількість біомаркерів, що впливають на відповідь (Dal-Bo *et al*, 2009; Furman, 2010; Stamatopoulos *et al*, 2010), дають можливість визначити низький, середній або високий ступінь ризику прогресування захворювання пацієнта. Однак труднощі екстраполяції даних популяції населення на окремих пацієнтів підкреслюються останніми дослідженнями, які виявили незначну когорту пацієнтів на стадії А з порушеннями TP53, які, проте, мали стабільне захворювання (Best *et al*, 2009; Tam *et al*, 2009).

Хоча на сьогодні немає доказів того, що прогностичні дані повинні вплинути на терміни проведення початкової терапії в окремих пацієнтів, ми визнаємо, що деякі пацієнти, як і раніше, хочуть мати якомога більш чітке уявлення про ймовірну природну історію їх хвороби. Якщо вимірюються біомаркери, то мінімальний набір дослідження повинен включати генний аналіз IGHV, B2M сироватки (інтерпретується по відношенню до функції нирок), CD38 експресію та вивчення геномних порушень. Результати слід інтерпретувати в клінічному контексті, з урахуванням віку пацієнта, супутніх захворювань і суттєвих ознак прогресування захворювання після встановлення діагнозу (Shanafelt та ін, 2010 р.).

### Рекомендації

**Виявлення прогностичних біомаркерів в даний час не рекомендується для пацієнтів з раннім ХЛЛ, у яких немає клінічних показань для лікування (GRADE B2).**

**Виявлення аномалії TP53 у пацієнтів без клінічних показань для терапії не є показанням для лікування (GRADE B1).**

### 3.5.2 Попереднє лікування

Делеція TP53 може бути виявлена у 5 – 10 % пацієнтів під час початкової терапії і у 30 % пацієнтів з флударабін-рефрактерним захворюванням. Ще 5 % хворих до початкової терапії і 12 % з рефракторною хворобою мають мутації гена TP53 без втрати іншого алеля і не будуть виявлені при використанні FISH (Gonzalez *et al*., 2011; Oscier *et al*., 2010; Stilgenbauer *et al*., 2009; Zenz *et al*., 2010; Pospisilova *et al*., 2012). Як ретроспективне, так і проспективне дослідження раніше нелікованих пацієнтів та осіб з рецидивом ХЛЛ показують, що пацієнти з делецією TP53

та/або її мутацією мають значно нижчий рівень відповіді і коротшу виживаність без прогресування захворювання (ВБП) і загальну виживаність при лікуванні алкілюючими агентами, пуриновими аналогами, бендамустіном, мітоксантроном і ритуксимабом окремо або в комбінації (табл. 4). Для порівняння, статус TP53 має набагато менший вплив на результат терапії пацієнтів, яких лікують алектумабом, що знищує клітини ХЛЛ через p53-незалежний механізм.

Немутовані IGHV гени, використання стереотипного VH-3-21 гена, мутації 11q і підвищений В2М незалежно від клінічної стадії також корелюють зі зниженою ВБП та загальною виживаністю в клінічних випробуваннях з алкілюючими агентами та пуриновими аналогами (Oscier *in.*, 2010). Дані з дослідження CLL8, що порівнюють FC з FCR, показують, що несприятливе прогностичне значення del11q може бути значною мірою нівельовано додаванням ритуксимабу до FC (Hallek *et al.*, 2010). Дотепер не доведено, чи є ефективним поєднання анти CD20 антитіл з іншими схемами хіміотерапії у пацієнтів з del11q.

### **Рекомендації**

**Пацієнти повинні бути обстежені щодо наявності аномалій TP53 перед початковою і подальшою терапією. В даний час прийнято оцінювати делецію TP53 за допомогою FISH. Проте цілком імовірно, що цей метод буде замінено більш новими технологіями, які здатні, в тому числі, виявляти TP53 мутації (GRADE B2).**

**Вимірювання біомаркерів, крім делеції TP53, в даний час не рекомендується поза клінічними випробуваннями у пацієнтів, у яких є клінічні показання для терапії (GRADE C2).**

### **Настанова ESMO, 2011:**

#### **Прогноз**

Велике моноцентричне дослідження продемонструвало, що прогноз хворих на ХЛЛ покращився за останні 30 років незалежно від стадії захворювання [27]. Подовження виживаності було в основному за рахунок зниження смертності, пов'язаної з ХЛЛ, у пацієнтів молодше 70 років і у пацієнтів із стадією В або С за Binet на момент постановки діагнозу [III, B]. Крім того, комбінації хіміоімунотерапії продемонстрували подовження загальної виживаності у пацієнтів з поширеною стадією захворювання із задовільним загальним станом [I, A] [8, 28]. Незважаючи на ці комбінації, пацієнти з del(17p), а також первинно резистентні пацієнти досі мають гірший прогноз з медіаною загальної виживаності < 36 місяців [II, A]. Через відсутність відповідних терапевтичних заходів прогноз ранньої стадії ХЛЛ залишається незмінним і залежить від профілю індивідуального ризику [I, A]

**Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**



## **4. ЛІКУВАННЯ**

### **4.1 Показання до лікування**

Пацієнти з активною хворобою, про яку свідчить наявність хоч би одного з симптомів, наведених в табл. 5 (IWCLL), як правило, отримують позитивний результат від антилейкозної терапії. Ці критерії застосовуються як до пацієнтів, які раніше не отримували лікування, так і до пацієнтів з рецидивом. Висока кількість лімфоцитів за відсутності швидкого подвоєння лімфоцитів або клінічних ознак підвищення в'язкості, гіпогамаглобулінемія при відсутності серйозних або рецидивуючих інфекцій не є показанням до лікування. Час лікування, особливо у безсимптомних пацієнтів, залежить частково від швидкості прогресування захворювання. Важливо не відкладати лікування до точки, у якій воно може бути менш ефективним та/або більш складним для здійснення (наприклад, через цитопенію), особливо у пацієнтів з ХЛЛ «високого ризику».

### **4.2 Фактори, що впливають на вибір та тривалість лікування**

Клінічна гетерогенність ХЛЛ і похилий вік багатьох пацієнтів обумовлюють відсутність єдиного методу лікування, який може бути застосований для всіх пацієнтів.

Фактори, що впливають на вибір лікування, включають оцінку стану загального здоров'я пацієнта з точки зору переносимості хіміотерапії та/або імунотерапії, виявлення TP53 статусу, попередніх або поточних імунних цитопеній та доказів лімфоматозних трансформацій (Goede & Hallek, 2011). У раніше лікованих пацієнтів до уваги треба брати кількість і характер попереднього лікування, його ефективність та токсичність, а також можливість донорських трансплантацій.

#### **4.2.1 Оцінка стану здоров'я для оцінки переносимості лікування**

Пацієнти, які потребують лікування, повинні бути оцінені стосовно їхньої здатності переносити мієлосупресивну та імуносупресивну терапії. Важливими чинниками є: вік, загальний фізичний стан, значні супутні захворювання, особливо кліренс креатиніну < 60 мл/хв та чутливість до інфекцій. Використання бальних систем, таких як оцінка CIRS, може бути корисним, але жодна з використовуваних в даний час оцінок не є специфічною для ХЛЛ, і ретельна оцінка індивідуальних пацієнтів залишається першочерговою (Extermann та ін., 1998; Miller та ін., 1992). Хоча результати у пацієнтів, які у віці старше 65-70 років вступили в клінічні випробування FC і FCR, можна порівняти з молодими пацієнтами (Catovsky та ін., 2007; Hallek та ін., 2010), ці дані не повинні бути екстрапольовані на літніх пацієнтів із супутніми захворюваннями, оскільки ці пацієнти мають більш високу імовірність мієлосупресії, вони часто не в змозі витримати повний курс лікування і, як правило, завершують терапію з більш несприятливим результатом (Tam та ін., 2008).

#### **4.2.2 Важливість досягнення максимальної відповіді**

Майже всі клінічні випробування показали, що чим краще пацієнт реагує на терапію, тим довша в нього ремісія, особливо за відсутності виявленої мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) (Moreton та ін., 2005; Bosch та ін., 2008). Останні результати з німецького дослідження CLL8 показали поліпшення глибини ремісії між циклами 3 та 6 і те, що досягнення МЗХ негативної ремісії є незалежним

маркером для поліпшення ЗВ, а також ВБП (Vottcher та ін., 2012). Ці дані забезпечують чітке обґрунтування для використання найбільш ефективного та доступного початкового лікування, та для завершення 6 циклів терапії (якщо токсичність є прийнятною).

#### **4.3 Визначення відповіді, рецидиву, резистентного захворювання та захворювання з високим ризиком**

Критерії повної відповіді (ПВ), часткової відповіді (ЧВ) і прогресування захворювання з IWCLL показано в таблиці 6. IWCLL визначає рецидив як прогресування захворювання через 6 та більше місяців після досягнення повної або часткової відповіді. Резистентне захворювання в даний час визначається як безуспішність лікування або прогресування захворювання через менше ніж 6 місяців після завершення антилейкозної терапії. Проте, тривалість відповіді, яка повинна впливати на вибір терапії другої лінії, все ще дискутується (Zenz та ін., 2012). Пацієнти з німецького дослідження CLL8, які мали ВБП або < 12, або 12 – 24, або > 24 місяців, мали загальну виживаність після другої лінії лікування 13,1, 20,3 і 44,6 місяців відповідно (Stilgenbauer і Zenz 2010).

В одноцентровому дослідженні 33 зі 112 пацієнтів з рецидивами після первинного лікування FCR повторно проведено лікування FCR. У тих пацієнтів, у яких рецидив виник через 3 роки, загальний рівень відповіді (ЗРВ) та ПВ склав 86% і 23% порівняно з 54% і 0% для тих, у кого рецидив стався протягом 3 років (Keating та ін., 2009).

Пацієнти групи «високого ризику» – це пацієнти, які раніше не отримували лікування або мають рецидив та аномалію TP53, які потребують терапії, а також ті, хто має рецидив протягом 2-х років, або пацієнти, які не піддаються терапії, заснованій на пуринових аналогах незалежно від результатів біомаркерів. Ці групи пацієнтів мають поганий результат при звичайній терапії та повинні бути розглянуті в контексті альтернативних методів лікування, як описано в розділі 4.5.4

#### **Настанова ESMO, 2011:**

##### **Оцінка відповіді**

Оцінка відповіді включає ретельний медичний огляд і загальний аналіз крові. Біопсія кісткового мозку рекомендується для належної оцінки ремісії, зокрема, в клінічних випробуваннях [III, B] [2]. Рентгенографія грудної клітки та УЗД черевної порожнини або КТ для оцінки відповіді може бути виконана, якщо була неадекватна попередня терапія [IV, C] [2].

Виявлення мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) методом проточної цитометрії має прогностичне значення [26]. Пацієнти, які стали МОХ негативними після закінчення лікування мають значно більшу тривалість відповіді, а також тривалішу виживаність. Проте, клінічні наслідки ознак МЗХ після закінчення терапії не ясні. Таким чином, аналіз МЗХ слід проводити в клінічних випробуваннях, але не в якості загальної рутинної практики.

#### **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

#### **4.4 Лікування пацієнтів, які не мають показання до невідкладного лікування**

Діагноз ХЛЛ стадії А пов'язаний зі збільшенням кількості випадків інфекції та аутоімунної цитопенії. Якість життя пацієнтів і сім'ї/партнерів може також залежати від низки факторів, включаючи використання терміну «лейкемія», невизначеність щодо довгострокової перспективи, занепокоєність з приводу передачі захворювання нащадкам і практичні питання, такі як труднощі з отриманням страховки. Ці питання повинні бути вивчені і розглянуті під час візитів у ході захворювання (Shanafelt *et al.*, 2007; Shanafelt *et al.*, 2009a; Evans *et al.*, 2011). Питання комунікації пацієнта з точки зору гематолога і пацієнта обговорюються на Форумі ХЛЛ у Великобританії на сайті [www.ukcllforum.org](http://www.ukcllforum.org). Пацієнти з раннім ХЛЛ повинні проходити огляд принаймні двічі протягом першого року з моменту встановлення діагнозу для оцінки швидкості прогресування захворювання. Для тих, хто має статус стабільного захворювання, особливо якщо у них є клінічні та/або лабораторні ознаки «низького ризику», моніторинг може здійснюватись на щорічній основі. Це може бути здійснено в закладах первинної медичної допомоги (за умови існування чітких настанов для місцевих фахівців цього напрямку) або в клінічній лікарні (медичним, молодшим медичним працівником або через телеклініки) залежно від місцевих механізмів.

Мета-аналіз шести досліджень невідкладного лікування хлорамбуцилом з або без преднізолоном порівняно з відстроченим лікуванням 2048 пацієнтів не показав суттєвої різниці у виживаності протягом 10 років (CLL Trialists' collaborative group, 1999). Переваги раннього та відстроченого лікування з використанням FCR, FR або леналідоміду у безсимптомних пацієнтів на ранній стадії з несприятливим прогностичним фактором ризику в даний час оцінюються в рандомізованих дослідженнях.

## Рекомендації

**Лікування захворювання на ранніх стадіях у даний час не показане (GRADE A1)**

### *Коментар робочої групи:*

*В Україні питання комунікації пацієнтів з лікуючими лікарями та іншими медичними працівниками потребують додаткового вивчення та розвитку відповідно до форм, що застосовуються в розвинених країнах. Такі засоби комунікації, як спеціалізовані Інтернет-форуми, в теперішній час відсутні.*

## 4.5 Варіанти лікування

### 4.5.1 Загальні міркування

- Варіанти лікування надаються на основі оцінки стану здоров'я з точки зору переносимості FCR хіміо- та імунотерапії та з урахуванням того, чи отримували лікування пацієнти раніше або мали рецидиви захворювання або мають захворювання з високим ризиком.
- Рекомендації, наведені нижче, значною мірою засновані на результатах клінічних випробувань, особливо досліджень III фази. Проте, визнано, що багато літніх пацієнтів виключені з випробувань у зв'язку з супутніми захворюваннями.
- Включення пацієнтів, які здатні витримати як мінімальне, так і інтенсивне лікування, і які можуть мати як нечутливі, так і чутливі форми захворювання,

робить результати багатьох досліджень другої лінії складними для інтерпретування.

- Клінічні випробування використання кладрибіну або пентостатину, а не флударабіну не показали переконливих доказів підвищення ефективності порівняно з флударабіном, а їх використання поза клінічними випробуваннями не рекомендується (Kay *et al.*, 2007; Reynolds *et al.*, 2008; Robak *et al.*, 2006; Robak *et al.*, 2010).
- Настанова BCSH рекомендує використовувати опромінені препарати крові в таких ситуаціях: на невизначений час у пацієнтів, які отримували пуринові аналоги з подальшим прийомом бендамустину, доки не з'явиться більше доказів з приводу ризику, пов'язаного з конфліктом трансплантату проти господаря; після алемтузумабу і протягом 3 місяців після хіміотерапії або імунотерапії (6 місяців після загального опромінення тіла) у пацієнтів, які перенесли аутологічну трансплантацію (Treleaven та ін 2010).
- Лікарські засоби, ліцензовані для використання у Великобританії, їх ліцензовані показання, поточні рекомендації NICE та ШКЛЗ щодо терапії ХЛЛ, а також докладна інформація про поточні дослідження ХЛЛ NCR1 доступні на сайті ХЛЛ форуму Великобританії.

***Коментар робочої групи:***

*В Україні список та інформація про дозволені до використання лікарські засоби представлена в Державному реєстрі лікарських засобів ([www.drlz.kiev.ua](http://www.drlz.kiev.ua)).*

- Ретроспективний огляд результатів хворих на ХЛЛ, яких ведуть гемато-онкологи, які спеціалізуються на ХЛЛ або в інших гематологічних проблемах, показав кращу ЗВ для пацієнтів, яких ведуть експерти з ХЛЛ з поправкою на вік, стать, стадію та кількість лімфоцитів на момент встановлення діагнозу (Shanafelt та ін, 2011). Це узгоджується з моделлю обговорення лікування пацієнтів з ХЛЛ у Великобританії, у тому числі зі стадією А захворювання, на засіданні МДГ за участю гематолога, який має досвід лікування ХЛЛ.

***Коментар робочої групи:***

*В Україні медичну допомогу хворим на ХЛЛ надають гематологи та онкологи, які спеціалізуються на злоякісних новоутвореннях лімфатичної та кровотворної тканини.*

**4.5.2 Початкове лікування пацієнтів без супутніх захворювань та без аномалій TP53**

У таблиці 7 узагальнено результати останніх досліджень III фази, які показують покращені результати для пацієнтів з FC порівняно з F або хлорамбуцилом, (Catovsky *et al.*, 2007; Eichhorst *et al.*, 2006; Flinn *et al.*, 2007) та з FCR порівняно з FC (Hallek та ін., 2010).

Дослідження II фази продемонстрували ефективність FR (Woyach та ін, 2011), BR (Фішер та ін, 2009) та FCMR (Bosch та ін., 2009) (табл. 8), а дослідження III фази, які порівнюють ці схеми з FCR, перебувають у розробці.

## Рекомендації

**FCR рекомендується в якості початкової терапії у раніше нелікованих пацієнтів без супутньої патології поза клінічними випробуваннями (GRADE A1).**

**Пацієнти, у яких захворювання прогресує після 1 циклу FCR або простежується стабілізація захворювання після 2 циклу, мають високий ризик захворювання і повинні отримувати відповідну терапію (розділ 4.5.5).**

### 4.5.3 Початкове лікування пацієнтів із незадовільним загальним станом без аномалії TP53.

Хлорамбуцил, як і раніше, широко використовується у Великобританії для пацієнтів, які вважаються недостатньо здоровими для інтенсивної терапії. Хоча немає ніякого міжнародного консенсусу щодо оптимальної дози і тривалості терапії хлорамбуцилом, найбільшу кількість відповідей і найдовшу ВБП було зареєстровано в дослідженні LRF CLL4 у Великобританії, в якому хлорамбуцил вводився в дозі 10 мг/м<sup>2</sup> спочатку протягом 7 днів кожні 4 тижні протягом 6 місяців з продовженням до 12 місяців у пацієнтів, які продовжували відповідати на лікування після 6 місяців (Catovsky та ін., 2011).

Результати досліджень III фази, у яких порівнюють використання окремо хлорамбуцилу з іншими режимами, наведено в таблиці 9 і не виявляють ніяких переваг окремо флударабіну над хлорамбуцилом.

Недавнє рандомізоване дослідження III фази у пацієнтів з хлорамбуцилом або бендамустином (Knauf та ін, 2009) показало більш високий рівень відповіді і вищу ВБП для пацієнтів, що отримували бендамустин. ЗРВ і ВБП у пацієнтів, що отримували хлорамбуцил, були нижчими, ніж у дослідженні LRF CLL4 у Великобританії.

Попередні дані досліджень II фази показано в таблиці 10. Більш високий загальний рівень відповіді (80% проти 66%) був досягнутий при поєднанні хлорамбуцилу і ритуксимабу порівнянно з ретроспективною порівняльною групою пацієнтів, які отримували окремо хлорамбуцил у Британському CLL4 дослідженні (Hillmen та ін, 2010). Такий самий високий загальний рівень відповіді (91%) було отримано у 117 пацієнтів, з яких 26% були віком понад 70 років, які отримували ритуксимаб та бендамустин (Fischer et al., 2009). Дослідження третьої фази хлорамбуцилу чи бендамустину в комбінаціях з антитілами antiCD20 ще тривають.

Зважаючи на ефективність FC та FCR при ХЛЛ, невелике нерандомізоване дослідження II фази оцінювало схеми зі скороченими дозами у пацієнтів, які вважаються недостатньо здоровими для лікування повними дозами. (Forconi та ін., 2008; Smolej та ін., 2010). Не зважаючи на високі рівні відповіді з прийнятною токсичністю, необхідні великі рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням після лікування для оцінки цього підходу до лікування (Малліган та ін., 2010).

## Рекомендації (GRADE B1)

**Для пацієнтів із незадовільним для застосування FCR станом схеми лікування включають хлорамбуцил або бендамустин.**

**Залучення пацієнтів у дослідження із застосуванням хлорамбуцилу або бендамустіну в поєднанні з анти-CD20 антитілами настійно рекомендується.**

**Необхідні подальші дослідження для визначення ефективності зниженої дози FC або FCR.**

***Коментар робочої групи:***

*За результатами клінічного дослідження III фази, яке проводилось протягом 2002-2008 років у 45 клініках Європи, в ньому взяли участь 319 пацієнтів з ХЛЛ, які не отримували лікування, і яким не підходить лікування флударабіном, була зроблена оцінка ефективності витрат на бендамустін як препарат першої лінії терапії ХЛЛ. Виявлено, що пацієнти, які лікувались бендамустіном, мали, в середньому, більш високі показники відповіді і більш тривалу виживаність без прогресування захворювання, ніж люди, які отримували хлорамбуцил – єдиний доступний засіб для пацієнтів, яким не можна призначати флударабін. Курс лікування бендамустіном склав £ 49000 з усіма витратами, пов'язаними з лікуванням, а для хлорамбуцилу – £ 33821. Коефіцієнт QALY для бендамустіну склав 4.82, в той час як для хлорамбуцилу – 3,55. Слід зазначити, що хоча бендамустін пов'язаний з більшим числом побічних ефектів, пацієнти були б готові прийняти їх через вищу ефективність бендамустіну в порівнянні з хлорамбуцилом.*

*Таким чином, бендамустін рекомендується у Великобританії в якості терапії першої лінії при ХЛЛ (стадії за Binet B або C) у пацієнтів, для яких комбінована хіміотерапія із застосуванням флударабіну не підходить [26].*

**4.5.4 Терапія рецидивів ХЛЛ без аномалій TP53**

Пацієнти, які мають рецидив і не мають TP53 аномалій, скоріше за все будуть відповідати на повторення їхньої початкової терапії, хоча ВБП зазвичай коротший, ніж після початкової терапії, і повторні курси часто призводять до медикаментозної резистентності. Проте, повторне лікування раніше застосованою терапією не рекомендується для пацієнтів, у яких початкове лікування було недостатньо ефективним, або якщо доступний новий метод лікування, який, за результатами дослідження, перевищує ефективність початкової терапії.

Результати досліджень, які включають пацієнтів з рецидивом захворювання, показані в таблиці 11. Конкретні рекомендації для пацієнтів з рецидивом після FC або FCR і для пацієнтів з рецидивом після/ або стійких до хлорамбуцилу, наведено нижче:

***Рецидив щонайменше через 2 роки після флударабін-комбінованої хіміотерапії або хіміо-імунотерапії***

Не проводилось дослідження III фази для хворих з рецидивом після FC або FCR. Нерандомізоване дослідження II фази щодо FCR у 284 пацієнтів з рецидивом ХЛЛ показало більш високий рівень ПВ, більш тривалу ВБП та ЗВ, ніж в історичній когорті, яка отримувала FC. 78/284 пацієнтів отримували попередню терапію за схемами, які включали флударабін та алкілюючі агенти. 13% і 9% були нечутливими до флударабіну і хлорамбуцилу, відповідно. ЗРВ склав 73% з 42% ПВ + вузлова ЧВ. ВБП склала 19 місяців. Рівень ПВ + вузлова ЧВ (вЧВ) флударабін-чутливих випадків склав 46% порівняно з 8% для флударабін-рефрактерних

випадків (Badoux та ін., 2011; O'Brien та ін., 2001)

Нерандомізоване дослідження II фази бендамустину та ритуксимабу показало відповідь 60% і 45% при рецидивах та у флударабін-рефрактерних пацієнтів відповідно, з показником виживання без ускладнень 14,7 місяців. Тільки 2/14 пацієнтів з делецією 17p показали відповідь. (Fischer та ін., 2008; Iannitto та ін., 2011).

### **Рекомендації (GRADE B2)**

**Пацієнти з рецидивом принаймні через 2 роки після FC, FCR або аналогічних схем, які не набули TP53 аномалій, залишаються достатньо здоровими для лікування на основі флударабіну, і ті, які мають клінічні показання для лікування, повинні отримувати FCR.**

**Необхідні подальші дослідження, щоб оцінити роль бендамустину у лікуванні пацієнтів з рецидивом захворювання при наявності анти-CD20 антитіл.**

#### *Рецидив після хлорамбуцилу або резистентність до хлорамбуцилу*

Більшість пацієнтів, які мають рецидив після хлорамбуцилу, будуть реагувати на повторне лікування хлорамбуцилом.

Другий етап випробувань BR, який обговорювався в попередньому розділі, включав літніх пацієнтів, і прийнятна токсичність показала, що ця схема може бути придатною для пацієнтів з рецидивом або резистентних пацієнтів, непридатних для FCR.

У дослідження REACH включено пацієнтів з рецидивом переважно після першої лінії терапії на основі алкілюючих агентів або пуринових аналогів на отримання FC або FCR, і показано поліпшення ЗРВ, ПВ та ВБП при FCR (Robak та ін., 2010).

### **Рекомендації (GRADE B2)**

**Пацієнтів з рецидивом після хлорамбуцилу можна лікувати хлорамбуцилом.**

**Настійно рекомендується проведення досліджень, які включають бендамустин або хлорамбуцил, при наявності анти-CD20 антитіл.**

**За відсутності адекватного дослідження, BR повинні бути розглянуті для хворих, рефрактерних до лікування хлорамбуцилом.**

**Пацієнтам з рецидивом після хлорамбуцилу, достатньо здоровим, щоб отримати терапію на основі флударабіну, слід пропонувати FCR.**

**Інші варіанти для пацієнтів, які резистентні до хлорамбуцилу і не в змозі витримати мієлосупресивну терапію, включають високі дози кортикостероїдів, окремо або в комбінації з ритуксимабом та алемтузумабом.**

## **4.5.5 Лікування ХЛЛ з високим ризиком**

### *Початкове лікування*

Не було жодного рандомізованого дослідження спеціально для пацієнтів з ХЛЛ з високим ризиком (наявність мутації TP53 та/або невдача флударабін-комбінованої терапії протягом 2 років). Результати досліджень II і III фази з використанням або FC або FCR або алемтузумабу з або без високих доз стероїдів, що включали раніше лікованих пацієнтів з TP53 аномаліями, наведено в таблиці 12. FCR і алемтузумаб пов'язані з однаковим рівнем відповіді та ВБП. Однак, комбінована терапія алемтузумабом з пульс-терапією високими дозами глюкокортикоїдів досягає відповіді та ВБП, що перевершують досягнуті з FCR та алемтузумабом окремо. Отже, алемтузумаб плюс пульс-терапія метилпреднізолоном або дексаметазоном слід розглядати як індукційний режим вибору. Ця схема пов'язана зі значним ризиком зараження і особлива увага повинна бути приділена профілактиці та антимікробній підтримуючій терапії. Рекомендуються рутинна антибіотикопротекція з пероральним ко-тримоксазолом, ацикловіром та ітраконазолом і моніторингом реактивації цитомегаловірусу. Оскільки тривалість ремісії після режимів, що містять алемтузумаб, є відносно короткою, консолідація з аlogenною трансплантацією (див. нижче) рекомендується у пацієнтів, які її витримують.

### ***Лікування рецидивного/рефрактерного захворювання***

Результати досліджень флударабін-резистентного ХЛЛ показано в таблиці 13. Результати флударабін-резистентних пацієнтів, які отримували хіміотерапію, невтішні, з медіаною загальної виживаності близько 8 місяців. Алемтузумаб окремо призводить до ЗРВ близько 30 – 35%. Поєднання алемтузумабу з високими дозами стероїдів призводить до поліпшення ЗРВ, але ВБП та загальна виживаність залишаються незадовільними.

Схеми, які включають флударабін і алемтузумаб, мають ефективність у хворих, стійких до монотерапій, але відповідь нетривала і ризик інфекційних ускладнень високий (Vadoux та ін, 2011; Elter та ін, 2005).

Як і на початковій стадії лікування захворювання з високим ризиком, тривалість ремісії після режимів, що містять алемтузумаб, коротка і рекомендована консолідуєча терапія, така як аlogenна трансплантація (див. нижче) для відповідних пацієнтів. Для пацієнтів, у яких аlogenна трансплантація неприйнятна, повторне лікування алемтузумабом слід розглядати при рецидиві через більш ніж 12 місяців після первинного лікування (Fiegl та ін, 2011).

Варіанти лікування для пацієнтів, яких спіткала невдача чи рецидив після терапії на основі алемтузумабу, обмежені. Активні препарати включають офатумумаб, леналідомід (Ferrajoli та ін., 2008) та високі дози стероїдів з або без ритуксимабу (Pilecky та ін., 2011). Стероїди у звичайних дозах можуть мати корисну короткострокову дію у боротьбі з хворобою та полегшити симптоми, пов'язані з ХЛЛ. Вибір терапії залежить від стану здоров'я пацієнта, попереднього лікування та доступності ліків. У реєстраційному дослідженні при лікуванні офатумумабом досягнута ЗРВ 58% у пацієнтів, стійких як до флударабіну, так і до алемтузумабу (подвійна резистентність), і 47% у пацієнтів з генералізованим флударабін-резистентним ХЛЛ, для яких алемтузумаб вважався неприйнятним. Медіана ВБП склала близько 6 місяців в обох групах (Wierda та ін., 2010). Ефективність офатумумабу не залежала від генералізованої лімфаденопатії, попереднього впливу ритуксимабу або резистентності до R-FC. ЗРВ був нижчим (14%) у пацієнтів з делецією 17p у генералізованій флударабін-резистентній групі, але склав 41% у



групі подвійної резистентності з делецією 17р.

### ***Роль променевої терапії***

Променева терапія повинна розглядатися для пацієнтів, у яких хіміо-імунотерапія була неефективною або протипоказаною, і може забезпечити ефективне паліативне лікування у випадках з симптоматичною генералізованою лімфаденопатією.

Малі дози дистанційної променевої терапії (2 x 2 Гр) можуть бути дуже ефективними у цій ситуації, і більш високі дози (30 Гр з фракціюванням 2 – 3 ГР) можуть знадобитися пацієнтам з трансформованим агресивним захворюванням або тим, які мають TP53 аномалії (Лоурі та ін., 2011).

### **Рекомендації (GRADE B1/2)**

**Лікування ХЛЛ з високим ступенем ризику носить суперечливий характер і створює значні терапевтичні проблеми. Тому настійно рекомендується якомога раніше розпочати ведення пацієнта спеціалістом з ХЛЛ.**

**Лікування ХЛЛ високого ризику в ідеалі має проводитись в рамках клінічних досліджень. Поза дослідженням рекомендується алемтузумаб в поєднанні з імпульсними глюкокортикоїдами високими дозами. Ретельна увага повинна бути приділена профілактиці та антимікробній підтримуючій терапії.**

**Використання алемтузумабу в комбінації з іншими препаратами, окрім стероїдів, повинно обмежуватися клінічними випробуваннями.**

**Оскільки підшкірні ін'єкції алемтузумабу мають порівняно високу ефективність та меншу токсичність, вони вважаються кращим методом лікування при ХЛЛ.**

**Офатумумаб є рекомендованим препаратом при лікуванні ХЛЛ з високим ризиком для пацієнтів, яких спіткала невдача з алемтузумабом. Інші варіанти включають високі або звичайні дози глюкокортикоїдів, леналідомід або променеву терапію.**

### **4.6 Роль аlogenної трансплантації**

Аlogenна трансплантація стовбурових клітин надає найкращу можливість досягнення довгострокової виживаності без ознак захворювання у пацієнтів з ХЛЛ з високим ризиком, у тому числі з аномаліями TP53. Ретроспективне дослідження EBMT 44 трансплантацій між 1995 і 2006 роками для ХЛЛ з делецією 17р показало, що близько однієї третини пацієнтів досягають тривалої ремісії (Schetelig та ін, 2008). У дослідженні CLL3X GCLLSG 4-річна БПВ склала 42% і була однаковою для всіх генетичних підтипів (Dreger *et al.*, 2010), вказуючи, що делеція 17р втрачає своє несприятливе прогностичне значення в цьому терапевтичному контексті.

Порівняння даних реєстру передбачає, що трансплантація з режимом кондиціонування зниженої інтенсивності (КЗІ) може перевершувати міелоаблативну пересадку – зниження інтенсивності боротьби з хворобами з використанням наведеного підходу з надлишком компенсується скороченням СПЛ.

Останні дані EBMT показують, що результати після трансплантації від повністю сумісного неспорідненого донора ідентичні пересадкам від споріднених донорів, що збільшує кількість донорів (Michallet та ін., 2010). Аналіз проспективних випробувань алотрансплантації при ХЛЛ припускає, що не досягнення в ремісії має більше несприятливе прогностичне значення, ніж кількість ліній попередньої терапії (Delgado *et al.*, 2009). Дані з Сіетла також чітко визначають гіршу перспективу як для загальної виживаності, так і для БПВ та ВБП у пацієнтів із супутніми захворюваннями (Sorgo та ін., 2008).

Результати недавніх досліджень алогенних трансплантації наведено в таблиці 14, а сучасні рекомендації Форуму ХЛЛ Великобританії та Британського товариства з трансплантації кісткового мозку по алогенних трансплантаціях при ХЛЛ, які включають в себе вказівки EBMT консенсусу (Dreger *et al.*, 2007), наведені в таблиці 15.

З огляду на те, що ХЛЛ-подібний моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (МВЛ) виявляється в 3-5% здорових дорослих і 13-18% братів та сестер пацієнтів з ХЛЛ (Marti *et al.*, 2003; Rawstron *et al.*, 2002; Del, I *et al.*, 2009), виникає питання актуальності скринінгу потенційних донорів, особливо донорів серед членів сім'ї, перед трансплантацією. Інформація про результати ХЛЛ пацієнтів, у яких донор має МВЛ, дуже обмежена, і ризик зараження прогресивним ХЛЛ від донора має бути зважений на прогноз потенційного одержувача пересадки, особливо, якщо немає альтернативного донора або іншого виду лікування не існує (Hardy та ін., 2007; Herishanu та ін., 2010; Flandrin-Gresta та ін., 2010). На сьогодні немає національного або міжнародного консенсусу відносно необхідності скринінгу потенційних донорів на МВЛ. Здавалося б розумним виключити донорів з раннім ХЛЛ або клінічним МВЛ, у яких більшість В-лімфоцитів є клональними (Rawstron & Hillmen, 2010).

## Рекомендації

**Алогенну трансплантацію стовбурових клітин слід розглядати в якості консолідуючої терапії для всіх достатньо здорових пацієнтів з ХЛЛ з високим ризиком, і яка в ідеалі повинна бути виконана в умовах безпечної ремісії. Потенційний пацієнт повинен отримати якомога швидшу консультацію у центрі трансплантації (GRADE B1).**

**Немає єдиної думки щодо актуальності скринінгу потенційних донорів алотрансплантата на МВЛ. Доцільно виключати донорів з раннім ХЛЛ або клінічним МВЛ (GRADE C2)**

## 4.7 Консолідація/Підтримуюча терапія

### 4.7.1 Терапія антитілами

Виявлення того, що МЗХ-негативна ремісія пов'язана з тривалим виживанням без прогресування як раніше нелікованих (Bosch та ін., 2008; Tam та ін., 2008), так і пацієнтів з рецидивом (Moreton та ін., 2005), призвело до вивчення додаткового лікування хворих із залишковим захворюванням після терапії.

Використання алемтузумабу після початкової терапії режимами на основі флударабіну призвело до покращення рівня ПВ, викорінення МЗХ і тривалого

ВБП, але потенціал інфекційних ускладнень вимагає ретельної уваги до термінів консолідаційної терапії та антимікробної профілактики і лікування (Lin *et al.*, 2010; Schweighofer *et al.*, 2009; Varghese *et al.*, 2010; Wierda *et al.*, 2011).

За попередніми даними, консолідуюча терапія з ритуксимабом може продовжити ВБП (Bosch та ін., 2010; Del Poeta G. та ін., 2008; Хейнсворт та ін., 2003). Роль терапії з анти-CD20 антитілами та ленолідамідом в якості підтримуючої/консолідуючої терапії в даний час оцінюється в клінічних дослідженнях.

### **Рекомендації**

**В даний час консолідуючу та підтримуючу імунотерапію слід пропонувати тільки в клінічних випробуваннях, оскільки клінічні переваги порівняно з ризиком ускладнень все ще залишаються невизначеними (GRADE B2).**

#### **4.7.2 Аутоотрансплантація**

Останні дослідження III фази оцінювали роль трансплантації аутологічних стовбурових клітин у пацієнтів, які мають хорошу відповідь на початкову терапію. Усі продемонстрували продовження прогресування або безподійного виживання порівняно із групою спостереження без поліпшення загальної виживаності (Brion *et al.*, 2011; Michallet *et al.*, 2011; Sutton *et al.*, 2011). Більшість пацієнтів не приймали ритуксимаб і цілком можливо, що переваги подібного масштабу могли бути досягнуті завдяки кращій сучасній індукційній терапії.

### **Рекомендації**

**За відсутності приросту загальної виживаності або ознак поліпшення якості життя, аутоотрансплантації не рекомендуються як частина стандартного лікування при ХЛЛ (GRADE A1).**

#### **4.8 Лікування лімфоматозних трансформацій**

Результати лікування хворих на ХЛЛ з лімфоматозними трансформаціями значно гірші, ніж у пацієнтів з новими лімфомами з аналогічною гістологією. Несприятливі фактори ризику включають поганий загальний стан, > 2 курсів попередньої терапії, > 5 см лімфаденопатії, клональну ідентичність до основного клону ХЛЛ і делецію або мутації гена TP53 (Rossi та ін., 2011; Tsimberidou та ін., 2006a). Не було ніяких рандомізованих досліджень з лікування агресивних лімфом, які розвиваються при ХЛЛ. Загальна відповідь у 130 пацієнтів в Онкологічному центрі доктора Андерсона склала 34% для осіб, які отримують інтенсивну хіміотерапію, і 47% для осіб, які отримують хіміотерапію та ритуксимаб. Медіана виживаності склала 8 місяців. З пацієнтів, які досягли ремісії, ті, які пройшли алогенні трансплантації стовбурових клітин, мали довшу тривалість життя, ніж ті, хто не отримували додаткової терапії, або ті, які зазнали аутологічної або алогенної трансплантації після рецидиву або при резистентній формі хвороби (Tsimberidou та ін., 2006b). В окремому аналізі 18 пацієнтів, у яких розвинулась лімфома Ходжкіна, загальна відповідь на хіміотерапію типу "Ходжкіна" склала 44% (Tsimberidou та ін., 2006). Медіана загальної виживаності склала 0,8 років. Нещодавно загальна відповідь на рівні 50% була досягнута у 20 хворих з лімфоматозними

трансформаціями, яким запропонували комбінацію оксаліплатину, флударабіну, цитарабіну і ритуксимабу. Медіана тривалості відповіді становила 10 місяців (Tsimberidou та ін., 2008).

Для пацієнтів, які не переносять інтенсивну терапію, варіанти обмежені, але тимчасове полегшення може бути досягнуто при використанні високих доз стероїдних препаратів.

## **Рекомендації**

**Діагностування лімфоматозних трансформацій вимагає гістологічного підтвердження.**

**Залежно від гістологічного підтипу лімфоматозних трансформацій пацієнти, які є придатними для інтенсивної терапії, повинні отримувати схеми, які в даний час використовуються як для первинної дифузної В-великоклітинної лімфоми, так і для лімфоми Ходжкіна (переважно в контексті клінічних випробувань). Молоді пацієнти, які досягли хорошої відповіді, є кандидатами для аlogenних трансплантацій стовбурових клітин (GRADE B2).**

### **4.9 Лікування дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми (ДЛЛ)**

Дані про оптимальне лікування ДЛЛ обмежені і пацієнти часто включаються в дослідження, які аналізують інші індолентні В-клітинні лімфоми, ніж ХЛЛ. Однак біологічна подібність між ДЛЛ та ХЛЛ настільки висока, що варто очікувати аналогічної реакції на лікування. Це підтверджується в одному ретроспективному одноцентровому дослідженні ХЛЛ та ДЛЛ, яке також показало кращий результат для обох захворювань при лікуванні схемами, які включали аналоги нуклеозидів та ритуксимаб (Tsimberidou та ін., 2007).

Показання до проведення та вибір лікування такі самі, як для ХЛЛ. Рідкісним пацієнтам, у яких діагностовано ДЛЛ після біопсії збільшених лімфатичних вузлів, за відсутності проявів захворювання в будь-якому іншому місці, може бути запропоновано пройти курс місцевої променевої терапії з лікувальною метою.

## **Рекомендації**

**ДЛЛ повинна лікуватися так само, як і ХЛЛ (GRADE B2).**

### **Настанова ESMO, 2011:**

#### **Показання для лікування**

Лікування повинно проводитися тільки пацієнтам з активним, симптоматичним захворюванням. Умови, що визначають активність хвороби: виражені В-симптоми, цитопенія, що не викликана аутоімунними явищами і симптоми або ускладнення від лимфаденопатії, спленомегалії або гепатомегалії, час подвоєння кількості лімфоцитів <6 місяців (тільки у пацієнтів з кількістю лімфоцитів > 30000/мл), оскільки, аутоімунні анемії та/або тромбоцитопенія погано реагують на звичайну терапію [I, A].

#### **Лікування залежно від стадії**

Лікування ранньої стадії ХЛЛ (стабільна хвороба)

(Стадія А та В за Binet без активності процесу; стадія 0, I та II за Rai без активності процесу)

Попередні дослідження показали, що раннє лікування алкілюючими агентами не має переваг у виживаності пацієнтів з ранньої стадії ХЛЛ [12]. Стандартне лікування пацієнтів з ранньою стадією захворювання є тактика спостереження та очікування [I, A].

Розгорнутий аналіз крові і клінічні дослідження повинні проводитись кожні 3-12 місяці.

### **Лікування поширеної стадії ХЛЛ (активна хвороба)**

(Стадія А та В за Binet з активною хворобою та стадія С; стадія 0, I та II за Rai з наявністю симптоматики та стадії III - IV)

Для вибору метода лікування повинні бути оцінені фізичний стан та наявність супутніх захворювань у пацієнтів. Для оцінки важкості супутніх захворювань корисним інструментом є система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [13].

Покращення виживаності було продемонстровано при застосування першої лінії хіміоімунотерапії з FCR у пацієнтів з ХЛЛ із задовільним загальним станом [I, A] [8]. Таким чином, в цій групі пацієнтів (фізично активні, без серйозних проблем із здоров'ям, нормальна функція нирок) FCR є стандартною терапією першої лінії. Комбінації, засновані на інших аналогах пурину, такі як кладрибін [14] або пентостатин [15] показали подібну активність, але неясно, чи можуть вони замінити флударабін в схемах FCR [II, B].

У пацієнтів з відповідними супутніми захворюваннями, хлорамбуцил [II, B] є стандартною терапією [16]. Альтернативою є терапія на основі пуринових аналогів із зниженням дози [FC, FCR (пентостатин, циклофосфамід і ритуксимаб)] [III, B] або бендамустин [II, B] [17].

Пацієнти, у яких виявлено хромосомний дефект del(17p) або мутацію tp53 часто не реагують на традиційну хіміотерапію з флударабіном або FC. Навіть після FCR терапії виживаність без прогресування цих пацієнтів залишається короткою [8]. Таким чином, пацієнтам із задовільним фізичним станом (а також молодим пацієнтам) повинен бути запропонований ефективний початковий режим (в даний час найбільш широко вивчений алемтузумаб), за яким слідує трансплантація алогенних стовбурових клітин в рамках клінічних досліджень [III, B] [18, 19].

### **Лікування рецидиву та рефрактерного захворювання**

Якщо виникає рецидив або прогресування захворювання, може бути повторена перша лінія терапії щонайменше через 12-24 місяців після монотерапії або через 24-36 місяців після хіміоімунотерапії [III, B]. Якщо рецидив відбувається протягом 12-24 місяців після монотерапії або 24-36 місяців після хіміоімунотерапії або, якщо хвороба не реагує на терапію першої лінії, терапевтичний режим повинен бути змінений на один з наступних варіантів [III, B]:

- Хіміотерапія порятунку, наприклад, алемтузумаб, а потім трансплантація алогенних стовбурових клітин у пацієнтів із задовільним фізичним станом [18].
- Для пацієнтів з рецидивом або рефрактерним захворюванням призначається FCR в якості терапії першої лінії з алкілюючим агентом [20].
- Бендамустин або алемтузумаб містять препаратів для пацієнтів без del(17p) з незадовільним фізичним станом [21]. При наступних рецидивах може бути

зроблена спроба терапії високими дозами офатумумабу або також ритуксимаб з високими дозами стероїдів [6, 22].

- Режим хіміотерапії з алемтузумабом у пацієнтів з del(17p).

Для того, щоб досягти більш високої ефективності в терапії пацієнтів з важким захворюванням, алемтузумаб може бути поєднаний з флударабіном або стероїдами [23].

Трансплантація алогенних стовбурових клітин є єдиним методом терапії у пацієнтів з дуже високим ризиком [del(17p), мутація p53] та/або при рефрактерному захворюванні [18]. Використання трансплантації аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин не демонструє кращих результатів, ніж хіміоімунотерапія [III, B].

Не доведена ефективність консолідуючої або підтримуючої терапії ХЛЛ. Ця стратегія не може бути рекомендована поза межами клінічних випробувань.

Таблиця 3 ESMO 2015

## Лікування залежно від стадії, групи ризику та фізичного стану

Стадія	Фізичний стан	Цитогенетика	1 лінія терапії
Асимптоматична А та В за Binet та 0, I та II за Rai	-	-	-
С За Binet або III–IV за Rai, або наявність симптоматики (будь яка стадія)	Задовільний Похилий вік, Супутня патологія	Без del(17p) del(17p) Без del(17p) del(17p)	FCR FCR, А або FA→алоТСК CLB + CD20 антитіла А, BCR-інгібітор
Рецидив	Фізичний стан	Цитогенетика	1 лінія терапії
Ранній (<12–24 місяці після монотерапії або <24–36 місяців після хіміоімунотерапії)	Похилий вік Супутня патологія  Задовільний	Без del(17p) del(17p)	BR, FCR-lite або BCR-інгібітор (+/-R)  BCR-інгібітор (+/-R) →алоТСК
Пізній (>12–24 місяці після монотерапії або >24–36 місяців після хіміоімунотерапії)	Задовільний стан  Похилий вік та при супутній патології	Без del(17p)  del(17p)  Без del(17p)	Повторити першу лінію, BR, BCR-інгібітор (+/-R) BCR-інгібітор (+/-R) →алоТСК  Повторити першу лінію, BR, BCR-інгібітор (+/-R)

<sup>a</sup> Не рекомендується для пацієнтів, резистентних до флударабіну.

А – алемтузумаб; алоТСК – трансплантація алогенних стовбурових клітин; В – бендамустин; С – циклофосфамід; CLB – хлорамбуцил; F – флударабін; HDS- – високі дози стероїдів; О – офатумумаб; R – ритуксимаб.

## **Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015**

У пацієнтів з супутніми захворюваннями, та пацієнтів похилого віку, без TP53 делеції/мутації, поєднання хлорамбуцилу з анти-CD20 антитілами (ритуксимаб, офатумумаб або обінутузумаб) збільшує виживаність без прогресування порівняно з монотерапією хлорамбуцилом і тому рекомендовано як стандартний підхід [I, A]. Комбінація хлорамбуцила з обінутузумабом (антитіло II типу) у порівнянні з комбінацією хлорамбуцила з ритуксимабом (антитіло II типу) має перевагу за показниками ВБП, частотою повних ремісій і мінімальної залишкової хвороби (МОБ)-негативних ремісій [30, 31].

Пацієнти, які мають TP53 мутацію, мають поганий прогноз, навіть після терапії FCR. Тому, рекомендується, щоб пацієнти з TP53 мутацію отримували терапію з новими інгібіторами (ібрутініб; іделалісіб і ритуксимаб) в першій лінії терапії [V, A]. Для відповідних пацієнтів, що відповідають на лікування інгібіторами, може бути розглянута аллогенна трансплантація стовбурових клітин [III, B] [32].

Що стосується терапії при рецидиві, лікування слід починати тільки в симптоматичних пацієнтів. Багато пацієнтів з рецидивом, але безсимптомним ХЛЛ може спостерігатись протягом тривалого часу.

Терапія першої лінії може бути повторена, якщо рецидив або прогресування відбувається, принаймні через 24-36 місяців після хіміоімунотерапії і якщо у пацієнта відсутня TP53 мутацію [III, B].

Якщо рецидив відбувається протягом 24-36 місяців після хіміоімунотерапії, або якщо хвороба не реагує на терапію першої лінії, то терапевтичний режим повинен бути змінений.

Варіанти лікування включають [III, B]:

- BCL2 антагоністи окремо або в комбінації в межах клінічних досліджень
- Інгібітор Брутон тирозинкінази (ібрутініб) [33]
- Інгібітор PI3K (іделалісіб) в поєднанні з ритуксимабом [34]
- Інші комбінації хіміоімунотерапії можуть використовуватись, якщо TP53 мутація була виключена.

## **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **5. АУТОІМУННІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ХЛЛ**

Аутоімунні ускладнення є поширеними при ХЛЛ і виникають у 10 – 20% пацієнтів (Hodgson *et al.*, 2011). Вони майже виключно зосереджені на клітинах крові, найбільш часто на еритроцитах. Діагноз аутоімунної гемолітичної анемії (АІГА) заснований на наявності ізольованого зниження гемоглобіну, що супроводжується позитивним ПАТ, підвищенням кількості ретикулоцитів, білірубіну і ЛДГ та зниженням сироваткового гаптоглобіну. Імунна тромбоцитопенія (ІТП) (Visco *et al.*, 2008) зустрічається рідше (2 – 5%) і може протікати пов'язано з АІГА (синдром Еванса). Немає точного діагностичного тесту, але зниження кількості тромбоцитів без інших причин тромбоцитопенії є тривожним симптомом. Чиста аплазія червоних кров'яних тілець зустрічається рідко, але не завжди діагностується,

характеризуються зниженням гемоглобіну, пов'язаною ретикулоцитопенією і негативним ПАТ. Важливо виключити вірусні інфекції (вірус Епштейна-Барр, вірус цитомегалії і парвовірус В19) при цьому захворюванні. Для всіх аутоімунних цитопеній зазвичай необхідна повна оцінка кісткового мозку за допомогою аспірації та трепанобіопсія.

Фактори ризику розвитку АІГА включають в себе позитивність за ПАТ, розвинену стадію захворювання (фаза С), високу кількість білих кров'яних клітин, літній вік, чоловічу стать і несприятливі прогностичні маркери (висока В2М, немутований ІGHV, ZAP70+, CD38+) (Dearden *et al.*, 2008; Moreno *et al.*, 2010; Zanotti *et al.*, 2010) і початкове лікування. Зареєстрована захворюваність на АІГА після конкретних схем варіюється залежно від досліджень, але нижча для FC і FCR, ніж для окремо хлорамбуцила та флударабіну. (Borthakur та ін., 2007; 2008; Dearden та ін., 2008; Hallek *et al.*, 2010). Дані про поширеність АІГА після В або ВR більш обмежені, але ризик здається низьким (Fischer *et al.*, 2011; Knauf *et al.*, 2009). Комбінації хіміо-імунотерапії рекомендуються для пацієнтів, у яких ХЛЛ вимагає лікування і які мають позитивний ПАТ або мали попередні імунні цитопенії, не пов'язані з лікуванням, або після терапії з алкілантами/пуриновими аналогами. Існує мало даних з приводу подальшого лікування пацієнтів, у яких імунні цитопенії розвинулись під час хіміо-імунотерапії. Варіанти заміни включають перехід з FCR на ВR та профілактичне застосування імуносупресивної терапії (див. нижче).

Немає контрольованих або систематичних досліджень щодо лікування аутоімунної цитопенії. Запропонований алгоритм зображений на рис. 1. Більшість пацієнтів відповідають на стероїди, але може бути важко припинити курс лікування, й імуносупресивна терапія, що допомагає зменшити дозу стероїдів, така як циклоспорин або азатиоприн (Cortes *et al.*, 2001), може бути корисним доповненням, що допоможе у вирішенні цього питання. Внутрішньовенний імуноглобулін (0,4 мг/кг/день протягом 5 днів) може бути використаний, щоб викликати швидке тимчасове підвищення рівня відповіді, особливо при ІТП. Спленектомія може врятувати життя у пацієнтів з інтенсивним неконтрольованим гемолізом або тромбоцитопенією (Hill *et al.*, 2004). Звіти по конкретних випадках показують, що агоністи рецепторів тромбоектину можуть бути ефективними у пацієнтів з ІТП (Koehrer *et al.*, 2010; Sinisalo *et al.*, 2011).

Низькі дози циклофосфаміду, ритуксимаб (D'Arena *et al.*, 2006; Ghazal, 2002) та алемтузумаб (Karlsson *et al.*, 2007) були успішно використані для лікування рефрактерних аутоімунних цитопеній. Комбінація хіміо-імунотерапії також може бути ефективною (Bowen *et al.*, 2010; Kaufman *et al.*, 2009). Наявність аутоімунної цитопенії сама по собі не є показанням для лікування ХЛЛ, хоча вона може виникнути в контексті прогресування захворювання і може не проходити без лікування ХЛЛ. Проте, стадія С захворювання, спричинена недостатністю кісткового мозку, мають набагато гірший прогноз, ніж АІГА та/або ІТП, а успішне лікування імунної цитопенії часто переводить пацієнта з ХЛЛ до стадії А або В (Moreno *et al.*, 2010; Zent *et al.*, 2008).

## **Настанова ESMO, 2011:**

### **Лікування ускладнень ХЛЛ**

Аутоімунні цитопенії, особливо аутоімунна гемолітична анемія, виявляються в 5-10 % пацієнтів з ХЛЛ. У цих хворих прогноз не гірший, ніж у випадках, коли



цитопенія пов'язана з масивною інфільтрацією кісткового мозку внаслідок захворювання [24]. Більшість пацієнтів з аутоімунними цитопеніями реагують на терапію кортикостероїдами [III, B]. Для пацієнтів, які не відповідають на терапію кортикостероїдами, спленектомія є доцільним варіантом лікування. В окремих випадках, при відсутності відповіді на кортикостероїди та перед спленектомією, можливо використовувати моноклональні антитіла та аналоги тромбопоєтинів [III, B]. У пацієнтів з стійкою імунною цитопенією рекомендується лікування основного ХЛЛ.

Оскільки у більшості пацієнтів ХЛЛ розвивається важкий імунодефіцит під час захворювання, частим ускладненням є інфекції. Використання з профілактичною метою внутрішньовенного імуноглобуліну не має впливу на загальну виживаність [25] і тому не рекомендується для використання в рутинній практиці [II, B]. Профілактичне застосування антибіотиків, противірусних або протигрибкових препаратів може бути використане в окремих пацієнтів з рецидивуючою інфекцією та/або дуже високим ризиком розвитку інфекції (наприклад, терапія алемтузумабом, трансплантація алогенних стовбурових клітин) [IV, B]. Розвиток трансформації в агресивну лімфому або лімфому Ходжкіна (ЛХ), синдром Ріхтера або В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз (В- ПЛЛ) відбувається у 2 -15 % пацієнтів з ХЛЛ. Діагноз повинен бути підтверджений висіченням лімфатичних вузлів. Трансформація ХЛЛ в ЛХ представляє собою окрему ситуацію, так як звичайної хіміотерапії при ХЛ часто достатньо для досягнення тривалої ремісії. В інших випадках, при синдромі Ріхтера і В- ПЛЛ прогноз дуже несприятливий. Для індукції ремісії при синдромі Ріхтера рекомендується схеми хіміотерапії з ритуксимабом, наприклад ритуксимаб плюс гіпер-CVAD (циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон, що може замінюватись на метотрексат і цитарабін) або OFAR (оксалиплатин, флударабін, цитарабін і ритуксимаб) та схема FCR для В-ПЛЛ [IV, B]. При наявності донорів у пацієнтів із задовільним фізичним станом через короткий термін після відповіді при синдромі Ріхтера слід розглядати трансплантацію алогенних стовбурових клітин [IV, D].

### **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

#### **Рекомендації (GRADE B1)**

**Аспірація кісткового мозку зазвичай необхідна для підтвердження діагнозу аутоімунної цитопенії.**

**АІГА або ІТІ повинні розглядатися раніше, ніж приймається рішення щодо необхідності терапії ХЛЛ.**

**Терапією першої лінії є преднізолон.**

**Друга лінія терапії для пацієнтів з непереносимістю або резистентністю до стероїдів включає циклоспорин, внутрішньовенний імуноглобулін (ІТІ), тромбопоєтин, міметичні агенти (ІТІ), низькі дози циклофосфаміду, ритуксимаб, алемтузумаб та спленектомію.**

Лікування ХЛЛ може бути розпочато для контролю рецидивної або резистентної АІГА/ІТІ. Режими, що містять ритуксимаб, рекомендуються для пацієнтів, які не мають TP53 аномалій.

Якщо АІГА/ІТІ розвивається під час лікування ХЛЛ, цю саму схему слід використовувати знову з особливою обережністю і тільки за відсутності ефективної альтернативи.

Аутоімунна нейтропенія зазвичай відповідає на ГКСФ.

## **6. ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ**

На інфекційні ускладнення припадає до 50% всіх пов'язаних з ХЛЛ смертей. Фактори ризику інфікування включають: похилий вік, стадію, супутні захворювання, історію попередніх інфекцій, гіпогамаглобулінемію, кількість і характер курсів лікування та чутливість до лікування (Hensel та ін, 2003).

### **6.1 Антимікробна профілактика**

Детальні рекомендації з антимікробної профілактики виходять за межі даної настанови. Рекомендуються останні обстеження щодо запобігання інфекції при ХЛЛ (Morrison, 2010) та рекомендації Національної онкологічної мережі щодо профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з раком (2009).

Важливі практичні моменти наведено нижче:

- Антибіотикопрфілактику слід розглядати для пацієнтів з гіпогамаглобулінемією, які мають рецидиви бактеріальних інфекцій (Egerer *et al.*, 2001; Hensel *et al.*, 2003; Ravandi and O'Brien 2006). Може бути особливо корисно у хворих з бронхоектазами, для яких розпилена або низька доза пероральних антибіотиків, таких як азитроміцин, може знизити частоту рецидиву інфекції.
- Профілактика проти *Pneumocystis jirovecii* рекомендується у хворих, що потребують інтенсивної та/або імуносупресивної терапії.
- Профілактика проти ВПГ та ВОГ рекомендується у серопозитивних хворих, що потребують інтенсивної імуносупресивної терапії, мають низьку кількість CD4 або попередню історію інфекції герпесу.
- Тривалість профілактики проти пневмонії та герпесу є спірною. Рекомендації варіюють від як мінімум 2 місяців після терапії з очікуванням зростання кількості CD4 до 200/мкл.
- Профілактика не потрібна у пацієнтів, які отримували алкілюючі препарати або бендамустін. Використання профілактики також є спірним у відповідних пацієнтів, які отримують FC або FCR в якості терапії першої лінії. Результати досліджень GCLLSG оцінюють ризик інфекції як низький (Eichhorst та ін., 2007).
- Г-КСФ повинен вводитися відповідно до настанов Американського товариства медичної онкології.
- Пацієнтів, які отримували алектумаб, необхідно контролювати щодо реактивації вірусу цитомегалії (Elter *et al.*, 2009; O'Brien *et al.*, 2006; Osterborg *et al.*, 2009).
- Хіміотерапія, імунотерапія з анти-CD20 антитілами або алектумабом та трансплантації можуть привести до реактивації вірусної інфекції гепатиту В та/або С. Усі пацієнти з ХЛЛ, які отримують імуносупресивну терапію, повинні бути

обстежені щодо наявності в анамнезі інфекції гепатиту В або С. Пацієнти, позитивні на поверхневий та внутрішній антиген вірусу гепатиту В, можуть потребувати противірусного лікування і повинні лікуватися спільно з фахівцем в області вірусних гепатитів (Artz та ін., 2010).

- Реактивацію ВЕБ слід розглядати при лихоманці хворих на ХЛЛ, особливо з високим ризиком (Rath *et al.*, 2008).
- Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), згідно з повідомленнями, є рідкісним ускладненням у пацієнтів з хронічним В-клітинним лімфопроліферативним захворюванням, яких лікували ритуксимабом. Цей діагноз слід враховувати у пацієнтів з ХЛЛ, у яких прогресують сплутаність, слабкість, порушення координації рухів, мови або візуальні зміни (Carson та ін., 2009).

### **Рекомендації (GRADE A1)**

**Усі пацієнти повинні бути оцінені стосовно факторів ризику інфікування і на поточні активні інфекції перед початком лікування.**

**Усі пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, повинні бути обстежені на інфекції гепатитів В і С перед початком лікування.**

### **6.2 Імуноглобулін-замісна терапія**

Гіпогамаглобулінемія виявляється у 20-70% невідібраних хворих на ХЛЛ. Захворюваність збільшується у пацієнтів з більш пізніми стадіями хвороби, більшою тривалістю хвороби і після імуносупресивної терапії (Hamblin and Hamblin, 2008; Morrison *et al.*, 2010).

Систематичний огляд і мета-аналіз невеликих рандомізованих досліджень (Raapani та ін., 2009), здійснений до введення сучасної імуносупресивної терапії, дійшов висновку, що терапія заміщення внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів з історією попередньої інфекції та/або низьким рівнем сироваткового імуноглобуліну призвела до значного зниження обох основних інфекцій та всіх клінічно документованих інфекцій порівняно з групою плацебо. На загальну смертність істотного впливу не виявлено.

За відсутності останніх рандомізованих досліджень рекомендації щодо застосування імуноглобуліно-замісної терапії при ХЛЛ значною мірою засновані на клінічному досвіді та даних її використання при первинних імунодефіцитах (Egerer та ін., 2001)

#### *Показання*

Періодичні або важкі інфекції інкапсульованих бактерій, незважаючи на профілактичний прийом антибіотиків, у пацієнтів з сироватковим імуноглобуліном IgG < 5 г/л (без урахування парапротеїну).

Настанови Департаменту охорони здоров'я по використанню імуноглобуліну рекомендують, у разі, якщо пацієнт отримав некон'югований пневмокок або інші проблеми полісахаридної вакцини багато років тому і конкретні рівні антитіл низькі, доречно повторно вакцинувати його перед призначенням імуноглобулін-замісної терапії (Wimperis та ін., 2011).

Немає даних стосовно ХЛЛ щодо корисності імуноглобулін-замісної терапії у пацієнтів з рецидивною бактеріальною інфекцією з нормальним рівнем

сироваткового імуноглобуліну і поганою відповіддю сироваткових антитіл на пневмококову кон'юговану вакцину, хоча певна частина має імуноглобулінову недостатність (Freeman та ін., 2012 р.)

#### *Доза і шляхи введення*

Імуноглобулін може бути введений внутрішньовенно кожні 3-4 тижні з використанням початкової дози 0,4 г/кг або шляхом щотижневих підшкірних введень, прагнучи до мінімального рівня 6–8 г/л після 4 місяців лікування (Wasserman *et al.*, 2009). Доза імуноглобуліну повинна бути скоригована відповідно до клінічної реакції і мінімального рівня після 3 дози. Більш високі мінімальні рівні можуть бути корисними у хворих з супутніми захворюваннями, зокрема, бронхоектазами (Baugakci *et al.*, 2005; Lucas *et al.*, 2010; Maarschalk-Ellerbroek *et al.*, 2011).

#### *Моніторинг*

Пацієнти повинні регулярно обстежуватись, особливо в перші 12 місяців лікування. Частота і тяжкість інфекції, її тип і чутливість до антибіотиків повинні бути зареєстровані.

Рутинні аналізи крові повинні включати щорічну перевірку на гепатит В (HBsAg) та С (ПЛР на гепатит С), щорічний безпечний зразок сироватки і 3-4-місячні мінімальні рівні IgG.

#### *Тривалість*

Лікування має бути припинене, якщо немає зниження частоти і тяжкості бактеріальних інфекцій після 1 року (Provan, та ін, 2008) Якщо рішення про припинення імуноглобулін-замісної терапії прийняте, це має відбуватися протягом літніх місяців і має бути переглянуте до настанням зими. Пацієнти повинні продовжувати профілактичний прийом антибіотиків і бути забезпечені додатковими антибіотиками, які слід вживати, якщо розвинулося зараження після вакцинації.

#### **Рекомендації (GRADE B2)**

**Імуноглобулін-замісну терапію слід розглядати як засіб зниження захворюваності бактеріальними інфекціями у пацієнтів з низьким рівнем сироваткового імуноглобуліну, які перенесли суттєві або незначні рецидивні бактеріальні інфекції, незважаючи на оптимальну антибактеріальну профілактику.**

**Мета повинна полягати в скороченні кількості випадків інфікування, а дози імуноглобуліну мають бути відповідним чином скориговані.**

**Пацієнти повинні регулярно обстежуватись для оцінки ефективності імуноглобулін-замісної терапії та потреби в продовженні лікування.**

**Пацієнтів, у яких розвиваються серйозні та/або рецидивні інфекції, незважаючи на антимікробну профілактику та імуноглобулін-замісну терапію, мають вести спільно мікробіолог, спеціаліст з інфекційних захворювань та/або**

імунолог.

### 6.3 Імунізація

Сучасних рандомізованих досліджень, які б показували, що вакцинація будь-якого типу змінює рівні інфікованості або результати від супутніх інфекцій при ХЛЛ, немає. Рівень відповіді антитіл на пневмококову вакцинацію проти грипу у пацієнтів з ХЛЛ нижчий, ніж у здорових людей (Sinisalo *et al.*, 2003; Pollyea *et al.*, 2010; Sinisalo *et al.*, 2007). Проте, вакцинація є безпечною і деякі пацієнти реагують, особливо якщо їх вакцинувати на початку захворювання (Hartkamp *et al.*, 2001; Sinisalo *et al.*, 2007) і застосовувати кон'юговані вакцини, зокрема, пневмококу (Превенар) та гемофільної інфекції В (ГіВ) (Hartkamp *et al.*, 2001; Sinisalo *et al.*, 2001). Вакцинація проти сезонного грипу також має бути надана, а для H1N1 рекомендується надання двох доз (deLavallade Н. та ін., 2011). Час вакцинації щодо процедур, таких як терапія анти-CD20 антитіл, яка руйнує нормальні В-лімфоцити, також важлива. Невдачі у досягненні захисного рівня антитіл після вакцинації проти сезонного і H1N1 грипу були відмічені у пацієнтів з ХЛЛ та лімфомами, вакцинованих за 2 тижні перед, під час або до 6 місяців після ритуксимабу. (Pollyea та ін., 2010; Ygi та ін., 2011).

Консультації з використання специфічних вакцин можна отримати на сайті [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_079917](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917)

#### Рекомендації (GRADE B2)

**Вакцинація проти пневмококу (за допомогою кон'югованих вакцин) і гемофільної інфекції типу В рекомендується на момент встановлення діагнозу. Пацієнтів, які відповідають на вакцинацію, у яких згодом розвиваються рецидивуючі бактеріальні інфекції, слід ревакцинувати, якщо рівні антитіл пневмонії та ГіВ впали.**

**Рекомендується щорічна вакцинація проти сезонних та нових штамів грипу. Живих вакцин, таких як поліомієліту, оперізувального лишаю та жовтої лихоманки, слід уникати.**

**Вакцинацій слід уникати, якщо можливо, за 2 тижні перед, під час або до 6 місяців після хіміо-імунотерапії.**

#### Настанова ESMO, 2011:

##### Подальше спостереження

Наступні заходи щодо подальшого спостереження безсимптомних пацієнтів повинні включати розгорнутий загальний аналіз крові, пальпацію лімфатичних вузлів, печінки і селезінки кожні 3-12 місяців. Особлива увага повинна бути приділена появі аутоімунної цитопенії, а також розвитку синдрому Ріхтера або В-клітинного пролімфоцитарного лейкозу. Крім того, пацієнти з ХЛЛ мають у 2 - 7 разів вищий ризик розвитку вторинних пухлин, у тому числі вторинного мієлодиспластичного синдрому або гострого мієлобластного лейкозу, а також солідних пухлин.

## **Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011:**

### **Запропоновані теми для аудиту**

Використання імуноглобулінозамісної терапії.

Політика вакцинації.

Скринінг щодо гепатиту В/С перед хіміо-імунотерапією.

Скринінг щодо втрати TP53 перед лікуванням.

Документування показання до лікування (відповідно до настанов IWCLL/NCI) в історії хвороби пацієнта.

### **Подяки та заяви про конфлікти інтересів**

Жоден з авторів не заявив про конфлікти інтересів (або інші заяви, погоджені групою з розробки та Головою Цільової групи, Членами Цільової групи на момент написання даної настанови булли: професор D. Oscier, др. C. Dearden, др. E. Etem, др. C Fegan, др. G. Follows, професор P. Hillmen, др. T. Illidge, др. E. Matutes, др. D. Milligan, професор A. Pettitt і др. A. Schuh.

Ми вислюємо вдячність професору Барбарі Бейн і Анні Гардінері за підтримку у підготовці цього документа.

### **Попередження**

Не дивлячись на те, що рекомендації та інформація в цій настанові вважаються дійсними та достовірними на момент виходу в друк, ані автори з Британського товариства гематології, ані видавець не несе юридичної відповідальності за зміст цієї настанови.

Британський комітет зі стандартизації в гематології (BCSH) переглядатиме дану настанову на щорічній основі, щоб переконатися, що вона залишається актуальною.

Будь ласка, відвідайте веб-сайт [www.bcsghguidelines.com](http://www.bcsghguidelines.com), аби побачити, чи була оновлена настанова або чи були додані правки. На веб-сайті також міститься інформація про дату, коли настанова востаннє переглядалася.

**ТАБЛИЦІ****Таблиця 1. Різниця між ХЛЛ, МВЛ та ДЛЛ**

Критерій	ХЛЛ	МВЛ	ДЛЛ
Клональні В лімфоцити $> 5 \times 10^9/\text{л}$	так	ні	ні
Цитопенія, пов'язана із захворюванням	так/ні	ні	так/ні
В-симптоми	так/ні	ні	так/ні
Лімфаденопатія та/або спленомегалія	так/ні	ні	так

**Таблиця 2. Системи визначення стадії при ХЛЛ**

Стадія за Binet		Ознаки
A		$< 3$ лімфоїдних ділянок*
B		$> 3$ лімфоїдних ділянок
C		Гемоглобін $< 100$ г/л або тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$
Стадія за Rai	Група ризику	
0	Низька	Лише лімфоцитоз
I		Лімфаденопатія
II	Середня	Гепатомегалія або спленомегалія + лімфоцитоз
III / IV	Висока	Гемоглобін $< 110$ г/л або тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$

\*П'ять лімфоїдних ділянок включають: однібічні або двобічні шийні, пахвові та пахові лімфоїдні, гепатомегалію та спленомегалію.

**Таблиця 3. Фактори, що впливають на прогноз пацієнтів з ХЛЛ**

<b>Пов'язані з пацієнтом:</b>	Вік
	Стать
	Загальний стан
	Супутні захворювання
<b>Пов'язані із захворюванням:</b>	Стадія хвороби
	Ураження кісткового мозку
	Імунодефіцит/аутоімунність
	Лімфоматозна трансформація
	Біомаркери
<b>Пов'язані з лікуванням:</b>	Тип лікування
	Відповідь/токсичність
	Статус МЗХ

Таблиця 4. Поширеність TP53 аномалій при ХЛЛ

Дослідження	Кількість пацієнтів	Характеристика пацієнтів	% з TP53 мутаціями	% з 17p втратою	% з TP53 мутаціями без 17p втрати	Результат
Zainuddin <i>et al.</i> , 2011	268	При діагностуванні 77% стадії А	3,7	3,7	1,1	Мутації TP53 в поєднанні з del 17p асоційовані з TTFT та ЗВ
Rossi <i>et al.</i> , 2009	297	При діагностуванні 75% стадії А	10,0	12,7	3,0	Мутації TP53 були незалежним фактором ЗВ
Zenz <i>et al.</i> , 2010a Німецьке дослідження CLLSG: CLL4	328	На початку дослідження F порівняно з FC	8,5	4,8	4,5	Мутації TP53 були найбільшим фактором, що впливали на ВБП та загальної виживаності при мультivarіативному аналізі
Gonzalez <i>et al.</i> , 2011 Британське дослідження LRF: CLL4.	529	На початку дослідження Ch порівняно з F в порівняно з FC	7,6	6,3	3,0	Мутації TP53 були найбільшим фактором, що впливали на ВБП при мультivarіативному аналізі
Zenz <i>et al.</i> , 2010b Німецьке дослідження CLLSG: CLL8	767	F- рецидив	43,8	34,4	Н/д	
		ВБП 6 – 12 місяців	23,5	28,1	Н/д	
		ВБП 12 – 24 місяці	18,1	11,3	Н/д	
		ВБП >24 місяців	4,1	1,5	Н/д	
Zenz <i>et al.</i> , 2009 Німецьке дослідження CLLSG: CLL2H		F рецидив, лікований алетмузумабом	37	32,3	12,1	Мутації TP53 або втрати 17p не повідомлялися

Н/д – немає даних



**Таблиця 5****Показання до проведення лікування**

- Ознаки прогресування недостатності кісткового мозку, що проявляється в розвитку, або посилення анемії та/або тромбоцитопенії.
- Збільшена (принаймні 6 см нижче лівої реберної дуги) або прогресивна чи симптоматична спленомегалія.
- Збільшені вузли (принаймні 10 см у найбільшому діаметрі) або прогресуюча чи симптоматична лімфаденопатія.
- Прогресивний лімфоцитоз зі збільшенням більш ніж на 50% в порівнянні з рівнем 2 місяці тому, або час подвоєння лімфоцитів (ЧПЛ) менше 6 місяців. У пацієнтів з початковою кількістю лімфоцитів в крові менше  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  ЧПЛ не слід використовувати в якості єдиного параметра, щоб визначити показання до лікування.
- Аутоімунна анемія та/або тромбоцитопенія, яка погано реагує на кортикостероїди або іншу стандартну терапію.
- Загальні симптоми визначаються як будь-який один або більше з наступних, пов'язаних з хворобою симптомів або ознак:
  - ненавмисна втрата ваги на 10% і більше протягом останніх 6 місяців;
  - значна втома (тобто за Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 2 або гірше, нездатність працювати або виконувати звичайні дії);
  - температура вище  $38,0^\circ\text{C}$  протягом двох або більше тижнів без інших ознак інфекції;
  - нічна пітливість протягом більше 1 місяця без ознак інфекції.

Таблиця 6. Визначення відповіді після лікування пацієнтів з ХЛЛ

Параметр	Група	ПВ*	ЧВ	ПЗ
Лімфаденопатія	А	Жодна не > 1.5 см	Зменшення $\geq 50\%$	Збільшення $\geq 50\%$
Гепатомегалія	А	Немає	Зменшення $\geq 50\%$	Збільшення $\geq 50\%$
Спленомегалія	А	Немає	Зменшення $\geq 50\%$	Збільшення $\geq 50\%$
Лімфоцити крові	А	< 4000/ мкл	Зменшення $\geq 50\%$ від початкового рівня	Збільшення $\geq 50\%$ від початкового рівня
Кістковий мозок	А	Нормопластичний кістковий мозок, <30% лімфоцити, відсутні-В лімфоїдні вузлики	Скорочення на 50% інфільтрату мозку або В-лімфоїдних вузликів	
Кількість тромбоцитів	В	> 100.000/мкл	> 100.000/мкл або збільшення $\geq 50\%$ від початкового рівня	Зменшення на $\geq 50\%$ від початкового рівня після ХЛЛ
Гемоглобін	В	> 11,0 г/дл	> 11 г/дл або збільшення $\geq 50\%$ від початкового рівня	Зменшення на > 2 г/дл від початкового рівня після ХЛЛ
Нейтрофіли	В	>1500/мкл	>1500/мкл або >50% покращення початкового рівня	

- ПВ: всі критерії повинні бути виконані, у пацієнта повинні бути відсутні пов'язані з хворобою основні симптоми;
- ЧВ: принаймні два з критеріїв групи А і один з критеріїв групи В повинні бути виконані; СЗ є відсутністю ПЗ і невдачею в досягненні ЧВ. IWCLL нещодавно погодилася, що лімфоцитоз крові сам по собі не повинен бути критерієм для визначення прогресування захворювання або рецидиву, це обґрунтовано на лімфоцитозі, що спостерігався у пацієнтів з інгібіторами ВcR сигналів за відсутності прогресування захворювання

Таблиця 7. Дослідження III фази початкового лікування пацієнтів з ХЛЛ без супутньої патології

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Середній вік (років)	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Середня ЗВ (%)	Нейтропенія 3 – 4 рівня (%)
Eichorst et al., 2006	FC	180	58	24	94	48	81 (3 р.)	26
	F	182	59	7	83	20	80 (3 р.)	56
Flinn et al., 2007	FC	141	61	23	74	32	Н/д	69
	F	137	61	5	59	19	Н/д	63
Catovsky et al., 2007	FC	196	65	38	94	43	54 (5 р.)	56
	F	194	64	15	80	23	52 (5 р.)	41
Hallek et al., 2010	FC	409	61	122	80	33	Н/д	21
	FCR	408	61	44	90	52	Н/д	34

Н/д – немає даних

Таблиця 8. Дослідження II фази початкового лікування пацієнтів з ХЛЛ без супутньої патології

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Середній вік (років)	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Середня загальна виживаність (місяців)	Нейтропенія 3-4 рівня (%)
(Byrd <i>et al.</i> , 2003) оновлено Woyach <i>et al.</i>	FR	104	63			42	85	
Bosch <i>et al.</i> , 2008	FCM	69	Н/д	64	90	37	Н/д	10
Bosch <i>et al.</i> , 2009	FCMR	72	60	82	93	Н/д	Н/д	13
Tam <i>et al.</i> , 2008	FCR	300	57	72	95	80	77 (6 років)	
Lamanna <i>et al.</i> , 2009	FCR	36	59	61	89	43	71 (5 років)	Н/д
Wierda <i>et al.</i> , 2011	FC O (низьке дозування)	31	56	50	77	Н/д	Н/д	48
	FC O (високе дозування)	30		32	73	Н/д	Н/д	
Fisher <i>et al.</i> 2009	BR	117	64	33	91	Н/д	Н/д	15

Н/д – немає даних

Таблиця 9. Дослідження III фази початкового лікування ХЛЛ пацієнтів, які не підходять для FCR

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Середній вік (років)	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Нейтропенія 3-4 рівня (%)
Rai et al., 2000	F	179	64	20	63	20	27
	Chlor	193	62	4	37	14	19
Catovsky et al., 2007	F	194	64	15	80	23	41
	Chlor	387	65	7	72	20	28
Eichhorst et al., 2009	F	93	71	7	72	19	12
	Chlor	100	70	0	51	18	12
Hillmen et al., 2007	A	149	59	24	83	15	41
	Chlor	148	60	2	55	12	25
Knauf et al., 2009	B	162	63	31	68	22	23
	Chlor	157	66	2	31	8	11

Таблиця 10. Дослідження II фази початкового лікування пацієнтів з ХЛЛ, які не підходять для FCR

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Середній вік (років)	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Нейтропенія 3 – 4 рівня (%)
Hillmen et al., 2010	CR	100	70	9	82	Н/д	39
Castro et al., 2009	HDMPR	28	65	32	96	30	3
Forconi et al., 2008	FC	14	71	83,5	100	48	28
Badoux et al., 2011	Len	60		10	65	60	34

Н/д – немає даних

Таблиця 11. Лікування рецидиву/резистентного ХЛЛ

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Резистентні пацієнти (%)	Середній вік (років)	Середня кількість попередніх втручань	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Середня загальна виживаність (місяців)	Нейтропенія 3 – 4 рівня (%)
Robak et al., 2010	FCR	276	0	63	1	24	70	30,6		89
	FC	276	0	62	1	13	58	20,6		84
Badoux et al., 2011	FCR	230	0	60	2	36	79	28	52	
	FCR	54	100 (F)			7	56	8	38	
	FC	114	29 (F)			23	68	11	21	
	FCR	67	100 (Ch)			10	66	9	39	
Fisher et al., 2011	BR	78	28(F)	67	2	9	59	15		23,1
Iannitto et al., 2011	B	22	57	66	3	32,5				
	BR	87				13,6	70	16	17	
Hillmen et al., 2011	FCMR	26				42	65	Н/д	Н/д	
	FCM	26				15	58	Н/д	Н/д	
Castro et al., 2008	R + HDMP	14	100(F)	59	2	36	93	15	Н/д	
Dungerwalla et al., 2008	R + HDMP	14	100(F)	62	2	14	93	7	20	
Elter et al., 2011	F	167	40	60	1	4	75	16,5	32,9	68
	FA	168	40	61	1	13	82	23,7	Не досягнута	59

Таблиця 12. Дослідження II і III фази початкового лікування пацієнтів з TP53-аномаліями

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Загальна виживаність (%)
Hallek et al., 2010	FC	29	4	45	0 (2 років)	41 за 2 роки
	FCR	22	19	71		11
Hillmen et al., 2007	A	11		64	11	Н/д
Pettitt et al., 2012	A + HDMP	17	37	100	18,3	38,9 (середнє)
Stilgenbauer et al., 2011	A + Dex	30	20	97	16,9	Н/д

Таблиця 13. Лікування рецидиву / резистентних пацієнтів з високим ризиком захворювання

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	Середня кількість попередніх втручань	ПВ (%)	ЗВ (%)	Середня ВБП (місяців)	Середня ЗВ (місяців)	TP53 аномалії (%)	Резистентний до флударабіну (%)
Keating et al., 2002	A	93	3	2	33	4,7	16	Н/д	100
Lozanski et al., 2004	A	36	3	6	31	Н/д	Н/д	42	81
Stilgenbauer et al., 2009	A	103	3	4	34	7,7	19,1	30	100
Pettitt et al., 2012	A + HDMP	22	Н/д	14	76	6,5	19	100	Н/д
Elter et al., 2005	A + F	36	2	31	83	13	Н/д		25
Wierda et al., 2010	O	59 (FA ref)	5	0	51	5,5	14,2	29	
		78 (BF ref)	4	2	44	5,5	17,4	18	
Badoux et al., 2011	CFAR	80	3	29	65	10,6	16,7	30 (46 пацієнтів протестовано)	39

ref = резистентний

Таблиця 14. Результати для пацієнтів після алогенних трансплантацій

Дослідження	Кількість пацієнтів	Середній вік	Трансплантант	Режим кондиціонування	% спорідненості з донором	% обширне CGVHD	ВВП % (середня тривалість подальшого спостереження)	Загальна виживаність % (середня тривалість подальшого спостереження)
Pavletic et al., 2005	38	45(26-59)	M/A		0		30 (5 років)	33 (5 років)
Gribben et al., 2005	25	47 (29-55)	M/A		100	50	24 (6 років)	55 (6 років)
Toze et al., 2005	30	48 (32-59)	M/A		66		39 (5 років)	39 (5 років)
Schetelig et al., 2003	30	50 (12-63)	K3I	F.B.ATG	50	21	67(2 роки)	73 (2 роки)
Brown et al., 2006	43	53 (35-67)	K3I	F.B.	33	38	34 (2 роки)	54 (2 роки)
Khoury et al., 2007	39	57 (34-70)	K3I	FCR	90	58	44 (4 роки)	48 (4 роки)
Delgado et al., 2008	41	52 (37-64)	K3I	F.M.A.	78	10	39 (3 роки)	65 (3 роки)
Delgado et al., 2008	21	54 (34-64)	K3I	F.M	86	48	47 (3 роки)	57 (3 роки)
Sorror et al., 2008	82	56 (42-64)	K3I	F.LD TBI	63	51	39 (5 років)	50 (5 роки)
Schetelig et al. 2008 (всі пацієнти мали втрату TP53)	44	54 (35-64)	K3I (89%)	Різні	54	53	37 (3 роки)	44 (3 роки)
Dreger et al., 2010	90		K3I	FC +/- ATG			42 (4 роки)	65 (4 роки)

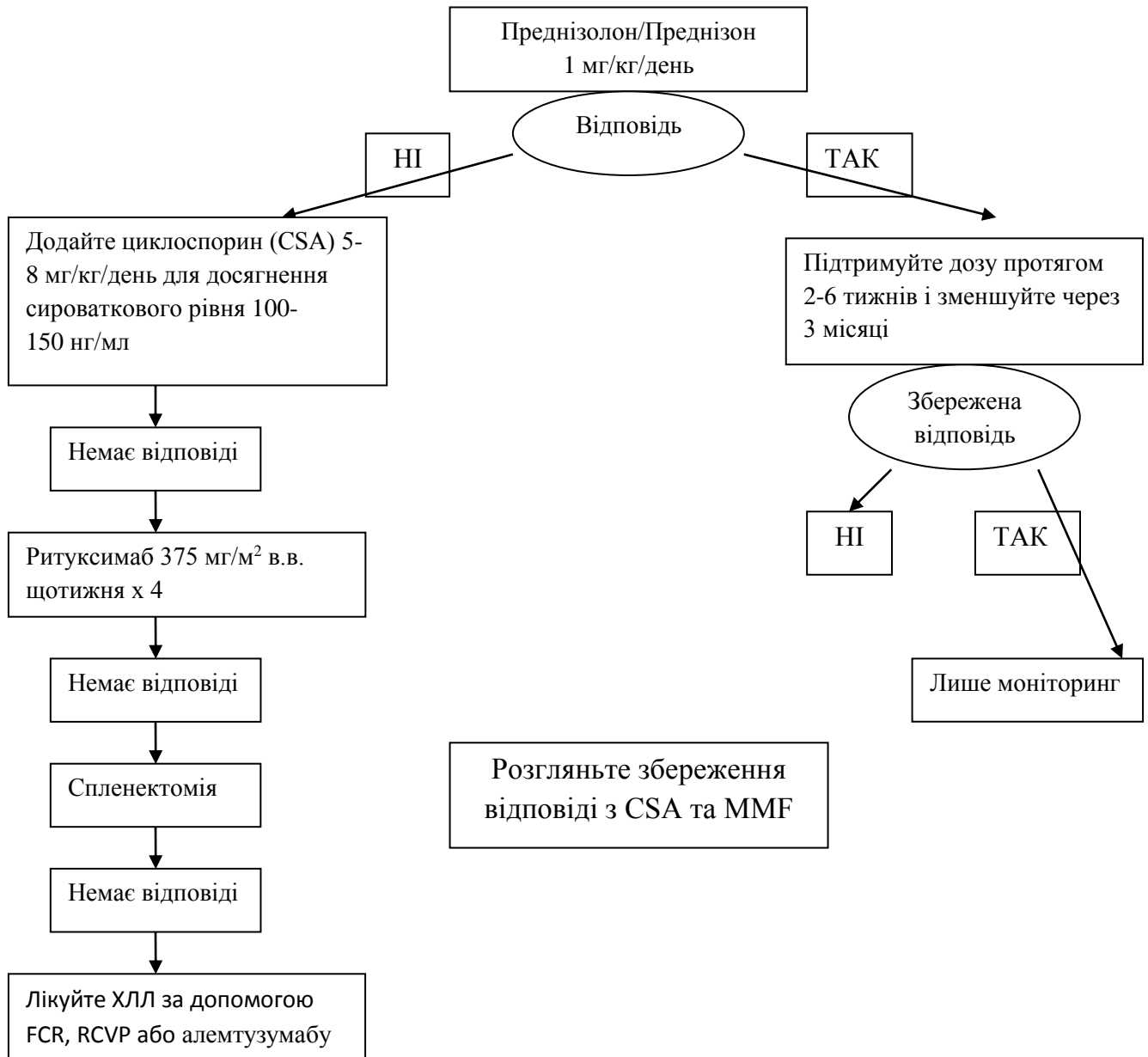
Таблиця 15

## Показання до трансплантації алогенних стовбурових клітин

Алогенні трансплантації є доцільним варіантом лікування для раніше лікованих пацієнтів з поганим ризиком, як зазначено нижче:	
<b>Європейська група з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT), 2006</b>	<b>Великобританський ХЛЛ Форум/Рекомендації BSBMT</b>
Відсутність відповіді або ранній рецидив (протягом 12 місяців) після терапії на основі пуринових аналогів	Рецидив протягом 6 місяців терапії на основі пуринових аналогів
Рецидив протягом 24 місяців після комбінованої терапії на основі пуринових аналогів або лікування подібної ефективності, таке як ауто трансплантація	Рецидив протягом 24 місяців інтенсивної терапії, що включає пуринові аналоги/алкілаторні комбінації, хіміо-імунотерапію або ауто трансплантацію
Пацієнти з втратою/мутацією TP53, які потребують лікування	Пацієнти з втратою/мутацією TP53 в ідеалі після максимальної реакції на TP53 незалежну терапію
	Пацієнти, які не відповідають вищезазначеним критеріям, з другим або більше рецидивом, принаймні, з однією іншою загальновизнаною несприятливою ознакою з наступних: недостатність кісткового мозку за критерієм Бінета, немутовані гени IGHV, висока експресія ZAP70 або CD38, делеція 11q.



Рис. 1: Алгоритм лікування АІГА/ТІП



Примітка: Усі пацієнти з АІГА повинні отримувати фолієву кислоту 5 – 10 мг/день і переливання клітин, які необхідні для підтримки Нв > 8 г/дл

Адаптовано з Dearden ASH Education Supplement 2008

**ДОДАТОК**

до адаптованої клінічної настанови «Діагностика і лікування хронічного лімфоїдного лейкозу»

**Таблиця доказів стосовно результатів застосування хіміотерапії за даними літературних, використаних робочою групою під час адаптації клінічної настанови** (складена робочою групою на основі аналізу даних щодо застосування різних режимів ПХТ за результатами досліджень, наведених в списку літератури, використаною робочою групою під час адаптації клінічної настанов).

№ з/п	Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ та режим застосування	Фаза дослідження	Кількість пацієнтів	Результати застосування	Інформаційне джерело
1	CVP	Циклофосфамід 300 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1-5 дні Вінкрестин 1,4 мг/ м <sup>2</sup> (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 40 мг/ м <sup>2</sup> перорально 1-5 дні Кожні 3тижні	н/д	938	Ефективність співставна з ефективністю хлорамбуцилу. 3-річна ЗВ 69 % та 73 %, 5-річна ЗВ 44 % та 43 % у групах Хлорамбуцилу та CVP відповідно.	1
2	RCHOP	Ритуксимаб 375 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1день Циклофосфамід 750 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м <sup>2</sup> перорально 1-5 дні Вінкрестин 1,4 мг/ м <sup>2</sup> (макс – 2мг) в/венно 1 день Кожні 3 тижні	II	56	ЗВ 54-82 %, медіана ВВП 11-14 міс., медіана ЗВ 27-50 міс. (залежно від попереднього лікування)	2
3	HDMP	Метилпреднізолон 1 г/ м <sup>2</sup> щоденно 5 днів Кожні 4 тижні	н/д	14	ЧР 6/11 пацієнтів, медіана тривалості 8 міс.	3
4	HDMP + R	Ритуксимаб 375 мг/ м <sup>2</sup> 1 день Метилпреднізолон 1 г/ м <sup>2</sup> щоденно 5 днів Кожні 3 тижні	н/д	37	ЗВ 22 %, 3-річна виживаність 41 %	4
			н/д	28	ЗВ 96 %, 3-річна ЗВ 96 %	5
5	R+FCM	Ритуксимаб 375 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1день Флударабін 25 мг/ м <sup>2</sup> в/венно – день 1-3 Мітоксантрон 6 мг в/венно – день 1 Циклофосфамід 200 мг/ м <sup>2</sup> в/венно день 1-3 Кожні 4 тижні	II	72	ЗВ 93 %, ПВ 82 %	6

№ з/п	Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ та режим застосування	Фаза дослідження	Кількість пацієнтів	Результати застосування	Інформаційне джерело
6	B	Бендамустін 90 мг/м <sup>2</sup> 1,2 день Кожні 4 тижні	III	319	ЗВ 68 % vs 31 %, медіана ВВП 21,6 міс. Vs 8,3 міс., у групах бендамустину та хлорамбуцилу відповідно	7
7	BR	Ритуксимаб 375 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1 день Бендамустін 90 мг/м <sup>2</sup> 1,2 день Кожні 4 тижні	II	78	ЗВ 59 %, медіана БПВ 14,7 міс.	8.
8	R+FC	Флударабін 25 мг/ м <sup>2</sup> в/венно – день 1-3 Циклофосфамід 200 мг/ м <sup>2</sup> в/венно день 1-3 Кожні 4 тижні	III	552	Загальна відповідь – FC - 58 %, FCR – 69,9 % Повна відповідь – FC – 13 %, FCR – 24 % Медіана безпрогресивної виживаності – FC – 20,6 міс, FCR – 30,6 міс Прогресування захворювання– FC – 5,4%, FCR – 2,5 %	10
			III	777	Загальна відповідь – FC - 94 % Повна відповідь – FC – 38 % Безпрогресивна виживаність 5-річна – FC – 36 % міс Прогресування захворювання– FC – 5,4%, FCR – 2,5 %	11
			н/д	300	Загальна відповідь 95%, повна відповідь 72%. Медіана виживаності 72 міс. 6-річна загальна виживаність 77%. 6-річна виживаність без неспіху 51%.	12
			III	Всього 184, FCR (n = 92), PCR (n = 92)	Загальна відповідь в групі R-FC 59%, в групі PCR – 49%. Повна відповідь в групі R-FC 14%, в групі PCR – 7%.	13

№ з/п	Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ та режим застосування	Фаза дослідження	Кількість пацієнтів	Результати застосування	Інформаційне джерело
			III	Всього 817, R-FC (n = 408), FC (n = 409)	Загальна відповідь в групі R-FC 90%, в групі FC – 80%. Повна відповідь в групі R-FC 44%, в	14
			III	177	Загальна відповідь 73%, повна відповідь 25%, часткова відповідь нодальна 16%, часткова відповідь 32%.	15
	FC	Циклофосфамід 250 мг/ м <sup>2</sup> 1-3 день Флударабін 25 мг/м <sup>2</sup> 1-3-й дні Кожні 4 тижні	н/д	375	Загальна відповідь в групі FC 94%, в групі F – 83%. Повна відповідь в групі FC 24%, в групі F – 7%.	16
			н/д	278	Загальна відповідь в групі FC 74.3%, в групі F – 59.5%. Повна відповідь в групі FC 23.4%, в групі F – 4.6%.	17
14	FR	Ритуксимаб 375 мг/ м <sup>2</sup> 1 день Флударабін 25 мг/ м <sup>2</sup> 1-5-й дні Кожні 4 тижні	н/д	Всього 104, 53 пацієнта група F, 51 пацієнт група FR.	Загальна відповідь в групі R-F 90%, в групі F – 77%. Повна відповідь в групі R-F 43%, в групі F – 28%.	18
			н/д	104	Медіана загальної виживаності 85 міс. Медіана виживаності без прогресії – 43 міс. У 13% пацієнтів медіана виживаності без прогресії більше 10 років.	19
15	R-ChL	Ритуксимаб – 375 мг/м <sup>2</sup> в 1 день циклу 1, 500 мг/м <sup>2</sup> в 1 день циклу 2- Хлорамбуцил – 10 мг/ м <sup>2</sup> / день перорально у дні 1-7	III	300	Загальна відповідь – R-Chl – 82 %, Chl – 66 %, повна відповідь - R-Chl – 9 %, Chl – 6 %, стабілізація R-Chl – 15%, Chl – 30 %	20

№ з/п	Назва схеми ПХТ	Склад схеми ПХТ та режим застосування	Фаза дослідження	Кількість пацієнтів	Результати застосування	Інформаційне джерело
		Кожні 28 днів протягом 6 циклів.	II	97	Загальна відповідь – 81,2 %, повна відповідь – 16,5%, прогресія захворювання – 3,5 %, стабілізація захворювання – 4,7%	21
16	СНОР	Циклофосфамід 750 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1 день Доксорубіцин 50 мг/ м <sup>2</sup> в/венно 1 день Вінкристин 1,4 мг/ м <sup>2</sup> (макс – 2мг) в/венно 1 день Преднізолон 60 мг/ м <sup>2</sup> перорально 1-5 дні Кожні 3 тижні	II	938	Загальна відповідь – 58, 2 % Медіана виживаності – 67 міс	22
17	F	Флударабін 25-30 мг/м <sup>2</sup> в/венно 1-5 дні Кожні 4 тижні	II	193	Загальна відповідь – 72 %, повна відповідь – 52 %	23
			II	196	Загальна відповідь = 60 % ( 71 % у первинних хворих та 48 % у хворих з рецидивом) Медіана виживаності – 728 днів	24

Н/д – немає даних

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

**Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, British Committee for Standards in Haematology, 2011**

- 1 Artz,A.S., Somerfield,M.R., Feld,J.J., Giusti,A.F., Kramer,B.S., Sabichi,A.L., Zon,R.T., & Wong,S.L. (2010) American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3199-3202.
- 2 Badoux,X.C., Keating,M.J., Wang,X., O'Brien,S.M., Ferrajoli,A., Faderl,S., Burger,J., Koller,C., Lerner,S., Kantarjian,H., & Wierda,W.G. (2011) Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) as salvage therapy for heavily pre-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, **118**, 2085-2093
- 3 Bayrakci,B., Ersoy,F., Sanal,O., Kilic,S., Metin,A., & Tezcan,I. (2005) The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turkish Journal of Pediatrics*, **47**, 239-246.
- 4 Bene,M.C., Nebe,T., Bettelheim,P., Buldini,B., Bumbea,H., Kern,W., Lacombe,F., Lemez,P., Marinov,I., Matutes,E., Maynadie,M., Oelschlagel,U., Orfao,A., Schabath,R., Solenthaler,M., Tschurtschenthaler,G., Vladareanu,A.M., Zini,G., Faure,G.C., & Porwit,A. (2011) Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*, **25**, 567-574.
- 5 Best,O.G., Gardiner,A.C., Davis,Z.A., Tracy,I., Ibbotson,R.E., Majid,A., Dyer,M.J., & Oscier,D.G. (2009) A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia*, **23**, 212-214.
- 6 Binet,J.L., Lepoprier,M., Dighiero,G., Charron,D., D'Athis,P., Vaugier,G., Beral,H.M., Natali,J.C., Raphael,M., Nizet,B., & Follezu,J.Y. (1977) A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*, **40**, 855-864.
- 7 Borthakur,G., O'Brien,S., Wierda,W.G., Thomas,D.A., Cortes,J.E., Giles,F.J., Kantarjian,H.M., Lerner,S., & Keating,M.J. (2007) Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *British Journal of Haematology*, **136**, 800-805.
- 8 Bosch,F., Abrisqueta,P., Villamor,N., Terol,M.J., Gonzalez-Barca,E., Ferra,C., Gonzalez,D.M., Abella,E., Delgado,J., Carbonell,F., Garcia Marco,J.A., Escoda,L., Ferrer,S., Monzo,E., Gonzalez,Y., Estany,C., Jarque,I., Salamero,O., Muntanola,A., & Montserrat,E. (2009) Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4578-4584.
- 9 Bosch,F., Ferrer,A., Villamor,N., Gonzalez,M., Briones,J., Gonzalez-Barca,E., Abella,E., Gardella,S., Escoda,L., Perez-Ceballos,E., Asensi,A., Sayas,M.J., Font,L., Altes,A., Muntanola,A., Bertazzoni,P., Rozman,M., Aymerich,M., Gine,E., & Montserrat,E. (2008) Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. *Clinical Cancer Research*, **14**, 155-161.
- 10 Bosch,F., Villamor,N., Abrisqueta,P., Terol,M.J., Gonzalez-Barca,E., Gonzalez,M., Ferra,C., Abella,E., Delgado,J., Garcia-Marco,J.A., Gonzalez,Y., Carbonell,F., Ferrer,A., Monzo,E., Jarque,I., Muntanola,A., Constants,M., Escoda,L., & Montserrat,E. (2010)

- Rituximab maintenance in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) sustains the response obtained after first-line treatment with Rituximab plus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Mitoxantrone (R-FCM). *Blood*, 116, abstract 1382.
- 11 Bottcher,S., Ritgen,M., Fischer,K., Stilgenbauer,S., Busch,R.M., Fingerle-Rowson,G., Fink,A.M., Buhler,A., Zenz,T., Wenger,M.K., Mendila,M., Wendtner,C.M., Eichhorst,B.F., Dohner,H., Hallek,M.J., & Kneba,M. (2012) Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 980-988.
  - 12 Bowen,D.A., Call,T.G., Shanafelt,T.D., Kay,N.E., Schwager,S.M., Reinalda,M.S., Rabe,K.G., Slager,S.L., & Zent,C.S. (2010) Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, 51, 620-627.
  - 13 Brion,A., Mahe,B., Kolb,B., Audhuy,B., Colombat,P., Maisonneuve,H., Foussard,C., Bureau,A., Ferrand,C., Lesesve,J.F., Bene,M.C., & Feugier,P. (2012) Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplantation*, 47, 542-548.
  - 14 Brown,J.R., Kim,H.T., Li,S., Stephans,K., Fisher,D.C., Cutler,C., Ho,V., Lee,S.J., Milford,E.L., Ritz,J., Antin,J.H., Soiffer,R.J., Gribben,J.G., & Alyea,E.P. (2006) Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 12, 1056-1064.
  - 15 Bruzzi,J.F., Macapinlac,H., Tsimberidou,A.M., Truong,M.T., Keating,M.J., Marom,E.M., & Munden,R.F. (2006) Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 1267-1273.
  - 16 Bulian,P., Tarnani,M., Rossi,D., Forconi,F., Del Poeta, G., Bertoni,F., Zucca,E., Montillo,M., Pozzato,G., Deaglio,S., D'Arena,G., Efremov,D., Marasca,R., Lauria,F., Gattei,V., Gaidano,G., & Laurenti,L. (2011) Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 29, 91-99.
  - 17 Byrd,J.C., Peterson,B.L., Morrison,V.A., Park,K., Jacobson,R., Hoke,E., Vardiman,J.W., Rai,K., Schiffer,C.A., & Larson,R.A. (2003) Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*, 101, 6-14.
  - 18 Campo,E., Swerdlow,S.H., Harris,N.L., Pileri,S., Stein,H., & Jaffe,E.S. (2011) The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117, 5019-5032.
  - 19 Carson,K.R., Evens,A.M., Richey,E.A., Habermann,T.M., Focosi,D., Seymour,J.F., Laubach,J., Bawn,S.D., Gordon,L.I., Winter,J.N., Furman,R.R., Vose,J.M., Zelenetz,A.D., Mamtani,R., Raisch,D.W., Dorshimer,G.W., Rosen,S.T., Muro,K., Gottardi-Littell,N.R., Talley,R.L., Sartor,O., Green,D., Major,E.O., & Bennett,C.L. (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV- negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 113, 4834-4840.
  - 20 Castro,J.E., Sandoval-Sus,J.D., Bole,J., Rassenti,L., & Kipps,T.J. (2008) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine

- refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 22, 2048-2053.
- 21 Castro,J.E., James,D.F., Sandoval-Sus,J.D., Jain,S., Bole,J., Rassenti,L., & Kipps,T.J. (2009) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 23, 1779-1789.
  - 22 Catovsky,D., Else,M., & Richards,S. (2011) Chlorambucil - still not bad: A reappraisal. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, 11, S2-S6.
  - 23 Catovsky,D., Richards,S., Matutes,E., Oscier,D., Dyer,M.J., Bezares,R.F., Pettitt,A.R., Hamblin,T., Milligan,D.W., Child,J.A., Hamilton,M.S., Dearden,C.E., Smith,A.G., Bosanquet,A.G., Davis,Z., Brito-Babapulle,V., Else,M., Wade,R., & Hillmen,P. (2007) Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370, 230-239.
  - 24 Cortes,J., O'Brien,S., Loscertales,J., Kantarjian,H., Giles,F., Thomas,D., Koller,C., & Keating,M. (2001) Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 92, 2016-2022.
  - 25 Cro,L., Ferrario,A., Lionetti,M., Bertoni,F., Zucal,N.N., Nobili,L., Fabris,S., Todoerti,K., Cortelezzi,A., Guffanti,A., Goldaniga,M., Marcheselli,L., Neri,A., Lambertenghi- Delilieri,G., & Baldini,L. (2010) The clinical and biological features of a series of immunophenotypic variant of B-CLL. *European Journal of Haematology*, 85, 120-129.
  - 26 Crowther-Swanepoel,D., Mansouri,M., Enjuanes,A., Vega,A., Smedby,K.E., Ruiz-Ponte,C., Jurlander,J., Juliusson,G., Montserrat,E., Catovsky,D., Campo,E., Carracedo,A., Rosenquist,R., & Houlston,R.S. (2010) Verification that common variation at 2q37.1, 6p25.3, 11q24.1, 15q23, and 19q13.32 influences chronic lymphocytic leukaemia risk. *British Journal of Haematology*, 150, 473-479.
  - 27 D'Arena,G., Laurenti,L., Capalbo,S., D'Arco,A.M., De Filippi,R., Marcacci,G., Di,Renzo,N., Storti,S., Califano,C., Vigliotti,M.L., Tarnani,M., Ferrara,F., & Pinto,A. (2006) Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology*, 81, 598-602.
  - 28 Dal-Bo,M., Bertoni,F., Forconi,F., Zucchetto,A., Bomben,R., Marasca,R., Deaglio,S., Laurenti,L., Efremov,D.G., Gaidano,G., Del,P.G., & Gattei,V. (2009) Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *Journal of Translational Medicine*, 7, 76.
  - 29 Dearden,C., Wade,R., Else,M., Richards,S., Milligan,D., Hamblin,T., & Catovsky,D. (2008) The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*, 111, 1820-1826.
  - 30 Del Giudice., I, Mauro,F.R., De Propriis,M.S., Starza,I.D., Armiento,D., Iori,A.P., Torelli,G.F., Guarini,A., & Foa,R. (2009) Identification of monoclonal B-cell lymphocytosis among sibling transplant donors for chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 114, 2848-2849.
  - 31 Del Poeta,G., Del Principe,M.I., Buccisano,F., Maurillo,L., Capelli,G., Luciano,F., Perrotti,A.P., Degan,M., Venditti,A., de,F.P., Gattei,V., & Amadori,S. (2008) Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 112, 119-128.
  - 32 De Lavallade, H., Garland,P., Sekine,T., Hoschler,K., Marin,D., Stringaris,K., Loucaides,E., Howe,K., Szydlo,R., Kanfer,E., Macdonald,D., Kelleher,P., Cooper,N.,



- Khoder,A., Gabriel,I.H., Milojkovic,D., Pavlu,J., Goldman,J.M., Apperley,J.F., & Rezvani,K. (2011) Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*, 96, 307-314.
- 33 Delgado,J., Milligan,D.W., & Dreger,P. (2009) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: ready for prime time? *Blood*, 114, 2581-2588.
- 34 Delgado,J., Pillai,S., Benjamin,R., Caballero,D., Martino,R., Nathwani,A., Lovell,R., Thomson,K., Perez-Simon,J.A., Sureda,A., Kottaridis,P., Vazquez,L., Peggs,K., Sierra,J., Milligan,D., & Mackinnon,S. (2008) The effect of in vivo T cell depletion with alemtuzumab on reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*, 14, 1288-1297.
- 35 Di Bernardo,M.C., Crowther-Swanepoel,D., Broderick,P., Webb,E., Sellick,G., Wild,R., Sullivan,K., Vijayakrishnan,J., Wang,Y., Pittman,A.M., Sunter,N.J., Hall,A.G., Dyer,M.J., Matutes,E., Dearden,C., Mainou-Fowler,T., Jackson,G.H., Summerfield,G., Harris,R.J., Pettitt,A.R., Hillmen,P., Allsup,D.J., Bailey,J.R., Pratt,G., Pepper,C., Fegan,C., Allan,J.M., Catovsky,D., & Houlston,R.S. (2008) A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics*, 40, 1204-1210.
- 36 Dreger,P., Corradini,P., Kimby,E., Michallet,M., Milligan,D., Schetelig,J., Wiktor-Jedrzejczak,W., Niederwieser,D., Hallek,M., & Montserrat,E. (2007) Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*, 21, 12-17.
- 37 Dreger,P., Dohner,H., Ritgen,M., Bottcher,S., Busch,R., Dietrich,S., Bunjes,D., Cohen,S., Schubert,J., Hegenbart,U., Beelen,D., Zeis,M., Stadler,M., Hasenkamp,J., Uharek,L., Scheid,C., Humpe,A., Zenz,T., Winkler,D., Hallek,M., Kneba,M., Schmitz,N., & Stilgenbauer,S. (2010) Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*, 116, 2438-2447.
- 38 Dronca,R.S., Jevremovic,D., Hanson,C.A., Rabe,K.G., Shanafelt,T.D., Morice,W.G., Call,T.G., Kay,N.E., Collins,C.S., Schwager,S.M., Slager,S.L., & Zent,C.S. (2010) CD5-positive chronic B-cell lymphoproliferative disorders: diagnosis and prognosis of a heterogeneous disease entity. *Cytometry B Clinical Cytometry*, 78 Suppl 1, S35- S41.
- 39 Dungarwalla,M., Evans,S.O., Riley,U., Catovsky,D., Dearden,C.E., & Matutes,E. (2008) High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*, 93, 475-476.
- 40 Egerer,G., Hensel,M., & Ho,A.D. (2001) Infectious complications in chronic lymphoid malignancy. *Current Treatment Options in Oncology*, 2, 237-244.
- 41 Eichhorst,B.F., Busch,R., Hopfinger,G., Pasold,R., Hensel,M., Steinbrecher,C., Siehl,S., Jager,U., Bergmann,M., Stilgenbauer,S., Schweighofer,C., Wendtner,C.M., Dohner,H., Brittinger,G., Emmerich,B., & Hallek,M. (2006) Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 107, 885-891.
- 42 Eichhorst,B.F., Busch,R., Schweighofer,C., Wendtner,C.M., Emmerich,B., & Hallek,M. (2007) Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. *British Journal of Haematology*, 136, 63-72.

- 43 Eichhorst,B.F., Busch,R., Stilgenbauer,S., Stauch,M., Bergmann,M.A., Ritgen,M., Kranzhofer,N., Rohrberg,R., Soling,U., Burkhard,O., Westermann,A., Goede,V., Schweighofer,C.D., Fischer,K., Fink,A.M., Wendtner,C.M., Brittinger,G., Dohner,H., Emmerich,B., & Hallek,M. (2009) First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 114, 3382-3391
- 44 Eichhorst,B.F., Fischer,K., Fink,A.M., Elter,T., Wendtner,C.M., Goede,V., Bergmann,M., Stilgenbauer,S., Hopfinger,G., Ritgen,M., Bahlo,J., Busch,R., & Hallek,M. (2011) Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood*, 117, 1817-1821.
- 45 Elter,T., Borchmann,P., Schulz,H., Reiser,M., Trelle,S., Schnell,R., Jensen,M., Staib,P., Schinkothe,T., Stutzer,H., Rech,J., Gramatzki,M., Aulitzky,W., Hasan,I., Josting,A., Hallek,M., & Engert,A. (2005) Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 7024-7031.
- 46 Elter,T., Vehreschild,J.J., Gribben,J., Cornely,O.A., Engert,A., & Hallek,M. (2009) Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Annals of Hematology*, 88, 121-132.
- 47 Elter,T., Gercheva-Kyuchukova,L., Pylypenko,H., Robak,T., Jaksic,B., Rehtman,G., Kyrz-Krzemien,S., Vatutin,M., Wu,J., Sirard,C., Hallek,M., & Engert,A. (2011) Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 12, 1204-1213.
- 48 Enjuanes,A., Benavente,Y., Bosch,F., Martin-Guerrero,I., Colomer,D., Perez-Alvarez,S., Reina,O., Ardanaz,M.T., Jares,P., Garcia-Orad,A., Pujana,M.A., Montserrat,E., de,S.S., & Campo,E. (2008) Genetic variants in apoptosis and immunoregulation- related genes are associated with risk of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Research*, 68, 10178-10186.
- 49 Evans,J., Ziebland,S., & Pettitt,A.R. (2012) Incurable, invisible and inconclusive: watchful waiting for chronic lymphocytic leukaemia and implications for doctor-patient communication. *European Journal of Cancer Care (Engl.)*, 21, 66-77.
- 50 Extermann,M., Overcash,J., Lyman,G.H., Parr,J., & Balducci,L. (1998) Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 1582-1587.
- 51 Ferrajoli,A., Lee,B.N., Schlette,E.J., O'Brien,S.M., Gao,H., Wen,S., Wierda,W.G., Estrov,Z., Faderl,S., Cohen,E.N., Li,C., Reuben,J.M., & Keating,M.J. (2008) Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 111, 5291-5297.
- 52 Fiegl,M., Falkner,F., Steurer,M., Zojer,N., Hopfinger,G., Haslbauer,F., Winder,G., Voskova,D., Andel,J., Lang,A., Brychtova,Y., Mayer,J., Greil,R., & Gastl,G. (2011) Successful alemtuzumab retreatment in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia: a multicenter survey in 30 patients. *Annals of Hematology*, 90, 1083-1091.
- 53 Fischer,K., Cramer,P., Busch,R., Stilgenbauer,S., Bahlo,J., Schweighofer,C.D., Bottcher,S., Staib,P., Kiehl,M., Eckart,M.J., Kranz,G., Goede,V., Elter,T., Buhler,A., Winkler,D., Kneba,M., Dohner,H., Eichhorst,B.F., Hallek,M., & Wendtner,C.M. (2011) 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. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 3559-3566.
- 54 Fischer,K., Cramer,P., Stilgenbauer,S., Busch,R., Balleisen,L., Kilp,J., Fink,A., Boettcher,S., Ritgen,M., Kneba,M., Syaib,P., Dohner,H., Schulte,S., Eichhorst,B., Hallek,M., & Wendtner,C. (2009) Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: a multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) . *Blood*, 114, abstract 114.
- 55 Fischer,K., Stilgenbauer,S., Schweighofer,C., Busch,R., Renschler,J., Kiehl,M., Balleisen,L., Eckart,M., Fink,A., Kilp,J., Ritgen,M., Bottcher,S., Kneba,M., Dohner,H., Eichhorst,B., Hallek,M., Wendtner,C., & German CLL Study Group (2008) Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*, 112, 128.
- 56 Flandrin-Gresta,P., Callanan,M., Nadal,N., Jaubert,J., Cornillon,J., Guyotat,D., & Campos,L. (2010) Transmission of leukemic donor cells by allogeneic stem cell transplantation in a context of familial CLL: should we screen donors for MBL? *Blood*, 116, 5077-5078.
- 57 Flinn,I.W., Neuberger,D.S., Grever,M.R., Dewald,G.W., Bennett,J.M., Paietta,E.M., Hussein,M.A., Appelbaum,F.R., Larson,R.A., Moore,D.F., Jr., & Tallman,M.S. (2007) Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 793-798.
- 58 Forconi,F., Fabbri,A., Lenoci,M., Sozzi,E., Gozzetti,A., Tassi,M., Raspadori,D., & Lauria,F. (2008) Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 26, 247-251.
- 59 Freeman,J,A., Crassini,K,R., Best,O,G., Forsyth,C,J., Mackinlay,N,J., Han,p., Stevenson,W., Mulligan,S,P. (2012) Immuniogogulin G (IgG) subclass deficiency and infection risk in 150 patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia & Lymphoma* Jun 27 [Epub ahead of print]
- 60 Furman,R.R. (2010) Prognostic Markers and Stratification of Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Society of Hematology, Education Program*, 77-81.
- 61 Ghazal,H. (2002) Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99, 1092-1094.
- 62 Gibson,S.E., Swerdlow,S.H., Ferry,J.A., Surti,U., Dal Cin,P., Harris,N.L., & Hasserjian,R.P. (2011) Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica*, 96, 1144-1152.
- 63 Goede,V. & Hallek,M. (2011) Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs and Aging*, 28, 163-176.
- 64 Goldin,L.R., Bjorkholm,M., Kristinsson,S.Y., Turesson,I., & Landgren,O. (2009) Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 94, 647-653.
- 65 Gonzalez,D., Martinez,P., Wade,R., Hockley,S., Oscier,D., Matutes,E., Dearden,C.E., Richards,S.M., Catovsky,D., & Morgan,G.J. (2011) Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 2223-2229.
- 66 Gribben,J.G., Zahrieh,D., Stephans,K., Bartlett-Pandite,L., Alyea,E.P., Fisher,D.C.,

- Freedman,A.S., Mauch,P., Schlossman,R., Sequist,L.V., Soiffer,R.J., Marshall,B., Neuberg,D., Ritz,J., & Nadler,L.M. (2005) Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 106, 4389-4396.
- 67 Hainsworth,J.D., Litchy,S., Barton,J.H., Houston,G.A., Hermann,R.C., Bradof,J.E., & Greco,F.A. (2003) Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 1746-1751.
- 68 Hallek,M., Cheson,B.D., Catovsky,D., Caligaris-Cappio,F., Dighiero,G., Dohner,H., Hillmen,P., Keating,M.J., Montserrat,E., Rai,K.R., & Kipps,T.J. (2008) 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*, 111, 5446-5456.
- 69 Hallek,M., Fischer,K., Fingerle-Rowson,G., Fink,A.M., Busch,R., Mayer,J., Hensel,M., Hopfinger,G., Hess,G., von,G.U., Bergmann,M., Catalano,J., Zinzani,P.L., Caligaris- Cappio,F., Seymour,J.F., Berrebi,A., Jager,U., Cazin,B., Trneny,M., Westermann,A., Wendtner,C.M., Eichhorst,B.F., Staib,P., Buhler,A., Winkler,D., Zenz,T., Bottcher,S., Ritgen,M., Mendila,M., Kneba,M., Dohner,H., & Stilgenbauer,S. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 1164-1174.
- 70 Hamblin,A.D. & Hamblin,T.J. (2008) The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia. *British Medical Bulletin*, 87, 49-62.
- 71 Hanson,C.A., Kurtin,P.J., & Dogan,A. (2009) The proposed diagnostic criteria change for chronic lymphocytic leukemia: unintended consequences? *Blood*, 113, 6495-6496.
- 72 Hardy,N.M., Grady,C., Pentz,R., Stetler-Stevenson,M., Raffeld,M., Fontaine,L.S., Babb,R., Bishop,M.R., Caporaso,N., & Marti,G.E. (2007) Bioethical considerations of monoclonal B-cell lymphocytosis: donor transfer after haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 139, 824-831.
- 73 Hartkamp,A., Mulder,A.H., Rijkers,G.T., van Velzen-Blad,H., & Biesma,D.H. (2001) Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*, 19, 1671-1677.
- 74 Hensel,M., Kornacker,M., Yammeni,S., Egerer,G., & Ho,A.D. (2003) Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 122, 600-606.
- 75 Herishanu,Y., Eshel,R., Kay,S., Rothman,R., Njuguna,N., Perry,C., Shpringer,M., Wiestner,A., Polliack,A., & Naparstek,E. (2010) Unexpected detection of monoclonal B-cell lymphocytosis in a HLA-matched sibling donor on the day of allogeneic stem cell transplantation for a patient with chronic lymphocytic leukaemia: clinical outcome. *British Journal of Haematology*, 149, 905-907.
- 76 Hill,J., Walsh,R.M., McHam,S., Brody,F., & Kalaycio,M. (2004) Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature. *American Journal of Hematology*, 75, 134-138.
- 77 Hillmen,P., Skotnicki,A.B., Robak,T., Jaksic,B., Dmoszynska,A., Wu,J., Sirard,C., & Mayer,J. (2007) Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 5616-5623.

- 78 Hillmen,P., Gribben,J., Follows,G., Milligan,D., Sayala,H.A., Moreton,P., Oscier,D., Dearden,C., Kennedy,B., Pettitt,A., Rawstron,A., & Pocock,C. (2010) Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final response Analysis of an Open-Label Phase II study. *Blood*, 116, abstract 697.
- 79 Hillmen,P., Cohen,D.R., Cocks,K., Pettitt,A., Sayala,H.A., Rawstron,A.C., Kennedy,D.B., Fegan,C., Milligan,D.W., Radford,J., Mercieca,J., Dearden,C., Ezekwisi,R., Smith,A.F., Brown,J., Booth,G.A., Varghese,A.M., & Pocock,C. (2011) A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 152, 570-578.
- 80 Hodgson,K., Ferrer,G., Pereira,A., Moreno,C., & Montserrat,E. (2011) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*, 154, 14-22.
- 81 Howkander,N., Noone,A.M., Krapcho,M., Neyman,N., Aminou,R., Altekruse,S., Kosary,C., Ruhl,J., Tatalovich,Z., Cho,H., Mariotto,A., Eisner, M.P., Lewis, D.R., Chen,H.S., Feuer,E.J., & Cronin,K.A.(2012) SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute . Bethesda, MD.<http://seer.cancer.gov>
- 82 Iannitto,E., Morabito,F., Mancuso,S., Gentile,M., Montanini,A., Augello,A., Bongarzone,V., D'Arco,A., Di,R.N., Fazzi,R., Franco,G., Marasca,R., Mule,A., Musso,M., Musto,P., Pennese,E., Piccin,A., Rota-Scalabrini,D., Visani,G., & Rigacci,L. (2011) Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *British Journal of Haematology*, 153, 351-357.
- 83 Karlsson,C., Hansson,L., Celsing,F., & Lundin,J. (2007) Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody). *Leukemia*, 21, 511-514.
- 84 Kaufman,M., Limaye,S.A., Driscoll,N., Johnson,C., Caramanica,A., Lebowicz,Y., Patel,D., Kohn,N., & Rai,K. (2009) A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 50, 892-899.
- 85 Kay,N.E., Geyer,S.M., Call,T.G., Shanafelt,T.D., Zent,C.S., Jelinek,D.F., Tschumper,R., Bone,N.D., Dewald,G.W., Lin,T.S., Heerema,N.A., Smith,L., Grever,M.R., & Byrd,J.C. (2007) Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 109, 405-411.
- 86 Keating,M.J., Flinn,I., Jain,V., Binet,J.L., Hillmen,P., Byrd,J., Albitar,M., Brettman,L., Santabarbara,P., Wacker,B., & Rai,K.R. (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 99, 3554-3561.
- 87 Keating,M., Wierda,W., Tam,C., Lynn,A., O'Brien,S., Lerner,S., & Kantarjian,H. (2009) Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 114, 941.
- 88 Khouri,I.F., Saliba,R.M., Admirand,J., O'Brien,S., Lee,M.S., Korbling,M., Samuels,B.I., Giralt,S., Lima,d.M., Keating,M.J., Champlin,R.E., & Bueso-Ramos,C. (2007) Graft- versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory

- chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 137, 355-363.
- 89 Knauf, W.U., Lissichkov, T., Aldaoud, A., Liberati, A., Loscertales, J., Herbrecht, R., Juliusson, G., Postner, G., Gercheva, L., Goranov, S., Becker, M., Fricke, H.J., Huguet, F., Del Giudice, I., Klein, P., Tremmel, L., Merkle, K., & Montillo, M. (2009) Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4378-4384.
- 90 Koehrer, S., Keating, M.J., & Wierda, W.G. (2010) Eltrombopag, a second generation thrombopoietin receptor agonist, for chronic lymphocytic leukemia associated ITP. *Leukemia*, 24, 1096-1098.
- 91 Lamanna, N., Jurcic, J.G., Noy, A., Maslak, P., Gencarelli, A.N., Panageas, K.S., Heaney, M.L., Brentjens, R.J., Golde, D.W., Scheinberg, D.A., Zelenetz, A.D., & Weiss, M.A. (2009) Sequential therapy with fludarabine, high-dose cyclophosphamide, and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia produces high- quality responses: molecular remissions predict for durable complete responses. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 491-497.
- 92 Lin, T.S., Donohue, K.A., Byrd, J.C., Lucas, M.S., Hoke, E.E., Bengtson, E.M., Rai, K.R., Atkins, J.N., Link, B.K., & Larson, R.A. (2010) Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4500-4506.
- 93 Lowry, L., Smith, P., Qian, W., Falk, S., Benstead, K., Illidge, T., Linch, D., Robinson, M., Jack, A., & Hoskin, P. (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in non- Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 100, 86-92.
- 94 Lozanski, G., Heerema, N.A., Flinn, I.W., Smith, L., Harbison, J., Webb, J., Moran, M., Lucas, M., Lin, T., Hackbarth, M.L., Proffitt, J.H., Lucas, D., Grever, M.R., & Byrd, J.C. (2004) Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*, 103, 3278-3281.
- 95 Lucas, M., Lee, M., Lortan, J., Lopez-Granados, E., Misbah, S., & Chapel, H. (2010) Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125, 1354-1360.
- 96 Maarschalk-Ellebroek, L.J., Hoepelman, I.M., & Ellebroek, P.M. (2011) Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37, 396-404.
- 97 Marti, G.E., Carter, P., Abbasi, F., Washington, G.C., Jain, N., Zenger, V.E., Ishibe, N., Goldin, L., Fontaine, L., Weissman, N., Sgambati, M., Fauget, G., Bertin, P., Vogt, R.F., Jr., Slade, B., Noguchi, P.D., Stetler-Stevenson, M.A., & Caporaso, N. (2003) B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry B Clinical Cytometry*, 52, 1-12.
- 98 Marti, G.E., Rawstron, A.C., Ghia, P., Hillmen, P., Houlston, R.S., Kay, N., Schleinitz, T.A., & Caporaso, N. (2005) Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *British Journal of Haematology*, 130, 325-332.
- 99 Michallet, M., Dreger, P., Sutton, L., Brand, R., Richards, S., van Os, M., Sobh, M., Choquet, S., Corront, B., Dearden, C., Gratwohl, A., Herr, W., Catovsky, D., Hallek, M., de Witte, T., Niederwieser, D., Leporrier, M., & Milligan, D. (2011) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood*, 117, 1516-1521.

- 100 Michallet,M., Sobh,M., Milligan,D., Morisset,S., Niederwieser,D., Koza,V., Ruutu,T., Russell,N.H., Verdonck,L., Dhedin,N., Vitek,A., Boogaerts,M., Vindelov,L., Finke,J., Dubois,V., van Biezen,A., Brand,R., de Witte,T., & Dreger,P. (2010) The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia*, 24, 1725-1731.
- 101 Miller,M.D., Paradis,C.F., Houck,P.R., Mazumdar,S., Stack,J.A., Rifai,A.H., Mulsant,B., & Reynolds,C.F., III (1992) Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Research*, 41, 237-248.
- 102 Molica,S., Mauro,F.R., Callea,V., Giannarelli,D., Lauria,F., Rotoli,B., Cortelezzi,A., Liso,V., & Foa,R. (2010) The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica*, 95, 464-469.
- 103 Moreau,E.J., Matutes,E., A'Hern,R.P., Morilla,A.M., Morilla,R.M., Owusu-Ankomah,K.A., Seon,B.K., & Catovsky,D. (1997) Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *American Journal of Clinical Pathology*, 108, 378-382.
- 104 Moreno,C., Hodgson,K., Ferrer,G., Elena,M., Filella,X., Pereira,A., Baumann,T., & Montserrat,E. (2010) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*, 116, 4771-4776.
- 105 Moreton,P., Kennedy,B., Lucas,G., Leach,M., Rassam,S.M., Haynes,A., Tighe,J., Oscier,D., Fegan,C., Rawstron,A., & Hillmen,P. (2005) Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 2971-2979.
- 106 Morrison,V.A. (2010) Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Practice and Research Clinical Haematology*, 23, 145-153.
- 107 Mulligan,S., Gill,D., Renwick,W., Sulda,M., Best,O., Kuss,B., & Seymour,J. (2010) The Safety and Tolerability of Oral Fludarabine,+/- Oral Cyclophosphamide and Iv Rituximab Therapy In Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Aged  $\geq 65$  Years - Interim Analysis From the Australasian Leukemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 Study. *Blood*, 116, abstract 699.
- 108 Muntanola,A., Bosch,F., Arguis,P., Arellano-Rodrigo,E., Ayuso,C., Gine,E., Crespo,M., Abrisqueta,P., Moreno,C., Cobo,F., Lopez-Guillermo,A., & Montserrat,E. (2007) Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 1576-1580.
- 109 Norin,S., Kimby,E., & Lundin,J. (2010) Tumor burden status evaluated by computed tomography scan is of prognostic importance in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Medical Oncology*, 27, 820-825.
- 110 O'Brien,S.M., Kantarjian,H., Thomas,D.A., Giles,F.J., Freireich,E.J., Cortes,J., Lerner,S., & Keating,M.J. (2001) Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2165-2170.
- 111 O'Brien,S.M., Keating,M.J., & Mocarski,E.S. (2006) Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clinical Lymphoma & Myeloma*, 7, 125-130.
- 112 Oscier,D., Wade,R., Davis,Z., Morilla,A., Best,G., Richards,S., Else,M., Matutes,E.,

- & Catovsky,D. (2010) Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica*, 95, 1705-1712.
- 113 Osterborg,A., Foa,R., Bezares,R.F., Dearden,C., Dyer,M.J., Geisler,C., Lin,T.S., Montillo,M., van Oers,M.H., Wendtner,C.M., & Rai,K.R. (2009) Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 23, 1980-1988.
- 114 Pavletic,S.Z., Khouri,I.F., Haagenson,M., King,R.J., Bierman,P.J., Bishop,M.R., Carston,M., Giralto,S., Molina,A., Copelan,E.A., Ringden,O., Roy,V., Ballen,K., Adkins,D.R.,
- 115 McCarthy,P., Weisdorf,D., Montserrat,E., & Anasetti,C. (2005) Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 5788-5794.
- 116 Pettitt,A., Jackson,R., Carruthers,S., Dodd,J., Dodd,S., Oates,M., Johnson,G., Schuh,A., Dearden,C., Catovsky,D., Radford,J., Matutes,E., Bloor,A., Follows,G., Devereux,S., Kruger,A., Blundell,J., Agrawal,S., Allsup,D.J., Procter,S., Heartin,E., Oscier,D., Hamblin,T., Rawstron,A., & Hillmen,P. (2012) Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53; Final results of the National Cancer Research Institute CLL206 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 1647-1655.
- 117 Pileckyte,R., Jurgutis,M., Valceckiene,V., Stoskus,M., Gineikiene,E., Sejoniene,J., Degulya,A., Zvirblis,T., Griskevicius,L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 52, 1055-1065.
- 118 Pollyea,D.A., Brown,J.M., & Horning,S.J. (2010) Utility of influenza vaccination for oncology patients. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2481-2490.
- 119 Pospisilova,S., Gonzalez,D., Malcikova,J., Trbusek,M., Rossi,D., Kater,A.P., Cymbalista,F., Eichhorst,B., Hallek,M., Dohner,H., Hillmen,P., van,O.M., Gribben,J., Ghia,P., Montserrat,E., Stilgenbauer,S., & Zenz,T. (2012) ERIC recommendations on TP53 `mutation analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*, Feb2 [Epub ahead of print]
- 120 Provan,D., Nokes,T., Agrawal,S., Winer,J., & Wood,P. Clinical guidelines for Immunoglobulin Use.(2008) Department of Health Publication, London.
- 121 Raanani,P., Gafter-Gvili,A., Paul,M., Ben-Bassat,I., Leibovici,L., & Shpilberg,O. (2009) Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systemic review and meta analysis.*Leukemia & Lymphoma*, 50, 764-772.
- 122 Rai,K.R., Sawitsky,A., Cronkite,E.P., Chanana,A.D., Levy,R.N., & Pasternack,B.S. (1975) Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 46, 219-234.
- 123 Rai,K.R., Peterson,B.L., Appelbaum,F.R., Kolitz,J., Elias,L., Shepherd,L., Hines,J., Threatte,G.A., Larson,R.A., Cheson,B.D., & Schiffer,C.A. (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 343, 1750-1757.
- 124 Rath,J., Geisler,C., Christiansen,C.B., Hastrup,N., Madsen,H.O., Andersen,M.K., Pedersen,L.B., & Jurlander,J. (2008) Epstein-Barr virus reactivation is a potentially severe complication in chronic lymphocytic leukemia patients with poor prognostic biological markers and fludarabine refractory disease. *Haematologica*, 93, 1424-1426.
- 125 Ravandi,F. & O'Brien,S. (2006) Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms. *Cancer Investigation*, 24, 718-725.
- 126 Rawstron,A.C., Yuille,M.R., Fuller,J., Cullen,M., Kennedy,B., Richards,S.J.,



- Jack,A.S., Matutes,E., Catovsky,D., Hillmen,P., & Houlston,R.S. (2002) Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood*, 100, 2289-2290.
- 127 Rawstron,A.C. & Hillmen,P. (2010) Clinical and diagnostic implications of monoclonal B- cell lymphocytosis. *BestPractice Research Clinical Haematology*, 23, 61-69.
- 128 Reynolds,C., Di,B.N., Lyons,r., Hyman,W., Lee,G., Richards,D., Robbins,G., Vellek,M., Boehm,K., Zhan,F., & Asmar,L. (2008) Phase III trial of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab vs Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 112, abstract 327.
- 129 Robak,T., Blonski,J.Z., Gora-Tybor,J., Jamroziak,K., Dwilewicz-Trojaczek,J., Tomaszewska,A., Konopka,L., Ceglarek,B., Dmoszynska,A., Kowal,M., Kloczko,J., Stella-Holowiecka,B., Sulek,K., Calbecka,M., Zawilska,K., Kuliczowski,K., Skotnicki,A.B., Warzocha,K., & Kasznicki,M. (2006) Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood*, 108, 473-479.
- 130 Robak,T., Jamroziak,K., Gora-Tybor,J., Stella-Holowiecka,B., Konopka,L., Ceglarek,B., Warzocha,K., Seferynska,I., Piszcz,J., Calbecka,M., Kostyra,A., Dwilewicz-Trojaczek,J., Dmoszynska,A., Zawilska,K., Hellmann,A., Zdunczyk,A., Potoczek,S., Piotrowska,M., Lewandowski,K., & Blonski,J.Z. (2010) Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1863-1869.
- 131 Rossi,D., Cerri,M., Capello,D., Deambrogi,C., Rossi,F.M., Zucchetto,A., De Paoli,L., Cresta,S., Rasi,S., Spina,V., Franceschetti,S., Lunghi,M., Vendramin,C., Bomben,R., Ramponi,A., Monga,G., Conconi,A., Magnani,C., Gattei,V., & Gaidano,G. (2008) Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome.*British Journal of Haematology*, 142, 202-215.
- 132 Rossi,D., Cerri,M., Deambrogi,C., Sozzi,E., Cresta,S., Rasi,S., De Paoli,L., Spina,V., Gattei,V., Capello,D., Forconi,F., Lauria,F., & Gaidano,G. (2009) The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clinical Cancer Research*, 15, 995-1004.
- 133 Rossi,D., Spina,V., Deambrogi,C., Rasi,S., Laurenti,L., Stamatopoulos,K., Arcaini,L., Lucioni,M., Rocque,G.B., Xu-Monette,Z.Y., Visco,C., Chang,J., Chigrinova,E., Forconi,F., Marasca,R., Besson,C., Papadaki,T., Paulli,M., Larocca,L.M., Pileri,S.A., Gattei,V., Bertoni,F., Foa,R., Young,K.H., & Gaidano,G. (2011) The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*, 117, 3391-3401.
- 134 Scarfo,L., Zibellini,S., Tedeschi,A., Maura,F., Neri,A., Bertazzoni,P., Sarina,B., Nalli,G., Motta,M., Rossini,F., Cortelezzi,A., Montillo,M., Orlandi,E., & Ghia,P. (2012) Impact of B-cell count and imaging screening in cMBL: any need to revise the current guidelines? *Leukemia*, Jan30 [Epub ahead of print].
- 135 Schetelig,J., Thiede,C., Bornhauser,M., Schwerdtfeger,R., Kiehl,M., Beyer,J., Sayer,H.G., Kroger,N., Hensel,M., Scheffold,C., Held,T.K., Hoffken,K., Ho,A.D., Kienast,J., Neubauer,A., Zander,A.R., Fauser,A.A., Ehninger,G., & Siegert,W. (2003)

- Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2747-2753.
- 136 Schetelig,J., van Biezen,A., Brand,R., Caballero,D., Martino,R., Itala,M., Garcia-Marco,J.A., Volin,L., Schmitz,N., Schwerdtfeger,R., Ganser,A., Onida,F., Mohr,B., Stilgenbauer,S., Bornhauser,M., de,W.T., & Dreger,P. (2008) Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 5094-5100.
- 137 Schweighofer,C.D., Ritgen,M., Eichhorst,B.F., Busch,R., Abenhardt,W., Kneba,M., Hallek,M., & Wendtner,C.M. (2009) Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *British Journal of Haematology*, 144, 95-98.
- 138 Shanafelt,T.D., Bowen,D., Venkat,C., Slager,S.L., Zent,C.S., Kay,N.E., Reinalda,M., Sloan,J.A., & Call,T.G. (2007) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British Journal of Haematology*, 139, 255-264.
- 139 Shanafelt,T.D., Bowen,D.A., Venkat,C., Slager,S.L., Zent,C.S., Kay,N.E., Reinalda,M., Tun,H., Sloan,J.A., & Call,T.G. (2009a) The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*, 33, 263-270.
- 140 Shanafelt,T.D., Jenkins,G., Call,T.G., Zent,C.S., Slager,S., Bowen,D.A., Schwager,S., Hanson,C.A., Jelinek,D.F., & Kay,N.E. (2009b) Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 115, 363-372.
- 141 Shanafelt,T.D., Kay,N.E., Rabe,K.G., Inwards,D.J., Zent,C.S., Leis,J.F., Schwager,S.M., Thompson,C.A., Bowen,D.A., Witzig,T.E., Slager,S.L., & Call,T.G. (2012) Hematologist/oncologist disease-specific expertise and survival: Lessons from chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). *Cancer*, 118, 1827-1837.
- 142 Shanafelt,T.D., Rabe,K.G., Kay,N.E., Zent,C.S., Jelinek,D.F., Reinalda,M.S., Schwager,S.M., Bowen,D.A., Slager,S.L., Hanson,C.A., & Call,T.G. (2010) Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 116, 4777-4787.
- 143 Sinisalo,M., Aittoniemi,J., Kayhty,H., & Vilpo,J. (2003) Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 44, 649-652.
- 144 Sinisalo,M., Vilpo,J., Itala,M., Vakevainen,M., Taurio,J., & Aittoniemi,J. (2007) Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*, 26, 82-87.
- 145 Sinisalo,M., Sankelo,M., & Itala-Remes,M. (2011) Thrombopoietin receptor agonists can be used temporarily with patients suffering from refractory chronic lymphocytic leukemia associated immunologic thrombocytopenia. *Leukemia & Lymphoma*, 52, 724-725.
- 146 Smolej,L., Spacek,M., Brychtova,Y., Belada,D., Schwarz,J., Doubek,M., Motyckova,M., Cmunt,E., Rohon,P., Klaskova,M.S., & Kozak,T. (2010) Low-dose Fludarabine and Cyclophosphamide Combined with Rituximab in the Treatment of Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Preliminary Results of project Q-Lite by Czech CLL Study Group. *Blood*, 116, abstract 2466.

- 147 Sorrow,M.L., Storer,B.E., Sandmaier,B.M., Maris,M., Shizuru,J., Maziarz,R., Agura,E., Chauncey,T.R., Pulsipher,M.A., McSweeney,P.A., Wade,J.C., Bruno,B., Langston,A., Radich,J., Niederwieser,D., Blume,K.G., Storb,R., & Maloney,D.G. (2008) Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4912-4920.
- 148 Stamatopoulos,K., Ghia,P., & Rosenquist,R.(2010) New biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Lippincott, Williams and Wilkins, Stilgenbauer,S. & Zenz,T. (2010) Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. American Society of Hematology Education Program. 481-488.
- 149 Stilgenbauer,S., Zenz,T., Winkler,D., Buhler,A., Schlenk,R.F., Groner,S., Busch,R., Hensel,M., Duhrsen,U., Finke,J., Dreger,P., Jager,U., Lengfelder,E., Hohloch,K., Soling,U., Schlag,R., Kneba,M., Hallek,M., & Dohner,H. (2009) Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3994-4001.
- 150 Stilgenbauer,S., Cymbalista,F., Leblond,V., Delmer,A., Winkler,D., Buhler,A., Zenz,T., Mack,S., Busch,R., Hinke,A., Choquet,S., Dartigeas,C., Cazin,B., Tournilhac,O., Reiger,M., Alt,J., Sokler,M., Schetelig,J., Dreger,P., Hallek,M., & Dohner,H. (2011) Alemtuzumab Plus oral Dexamethasone, Followed by Alemtuzumab Maintenance or Allogeneic transplantation in Ultra High Risk CLL:Interim Analysis of a Phase II Study of the GCLLSG and fcgcll/MW. *Blood*, 118, abstract 2854.
- 151 Sutton,L., Chevret,S., Tournilhac,O., Divine,M., Leblond,V., Corront,B., Lepretre,S., Eghbali,H., Van Den Neste,E., Michallet,M., Maloisel,F., Bouabdallah,K., Decaudin,D., Berthou,C., Brice,P., Gonzalez,H., Chapiro,E., Radford-Weiss,I., Leporrier,N., Maloum,K., Nguyen-Khac,F., Davi,F., Lejeune,J., Merle-Beral,H., & Leporrier,M. (2011) Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood*, 117, 6109-6119.
- 152 Swerdlow,S.H., Campo,E., Harris,N.L., Jaffe,E.S., Piler,A., Thiele,J., & Vardiman,J.W. (eds) (2008) Chronic Lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tumours. IARC Press, Lyon, France.
- 153 Tam,C.S., O'Brien,S., Wierda,W., Kantarjian,H., Wen,S., Do,K.A., Thomas,D.A., Cortes,J., Lerner,S., & Keating,M.J. (2008) Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 112, 975-980.
- 154 Tam,C.S., Shanafelt,T.D., Wierda,W.G., Abruzzo,L.V., Van Dyke,D.L., O'Brien,S., Ferrajoli,A., Lerner,S.A., Lynn,A., Kay,N.E., & Keating,M.J. (2009) De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*, 114, 957-964.
- 155 Toze,C.L., Galal,A., Barnett,M.J., Shepherd,J.D., Conneally,E.A., Hogge,D.E., Nantel,S.H., Nevill,T.J., Sutherland,H.J., Connors,J.M., Voss,N.J., Kiss,T.L., Messner,H.A., Lavoie,J.C., Forrest,D.L., Song,K.W., Smith,C.A., & Lipton,J. (2005) Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*, 36, 825-830.
- 156 Tsimberidou,A.M. & Keating,M.J. (2005) Richter syndrome: biology, incidence, and

- therapeutic strategies. *Cancer*, 103, 216-228.
- 157 Tsimberidou,A.M., O'Brien,S., Kantarjian,H.M., Koller,C., Hagemeister,F.B., Fayad,L., Lerner,S., Bueso-Ramos,C.E., & Keating,M.J. (2006a) Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 107, 1294-1302.
- 158 Tsimberidou,A.M., O'Brien,S., Khouri,I., Giles,F.J., Kantarjian,H.M., Champlin,R., Wen,S., Do,K.A., Smith,S.C., Lerner,S., Freireich,E.J., & Keating,M.J. (2006b) Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 2343-2351.
- 159 Tsimberidou,A.M., Wen,S., O'Brien,S., McLaughlin,P., Wierda,W.G., Ferrajoli,A., Faderl,S., Manning,J., Lerner,S., Mai,C.V., Rodriguez,A.M., Hess,M., Do,K.A., Freireich,E.J., Kantarjian,H.M., Medeiros,L.J., & Keating,M.J. (2007) Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4648-4656.
- 160 Tsimberidou,A.M., Wierda,W.G., Plunkett,W., Kurzrock,R., O'Brien,S., Wen,S., Ferrajoli,A., Ravandi-Kashani,F., Garcia-Manero,G., Estrov,Z., Kipps,T.J., Brown,J.R., Fiorentino,A., Lerner,S., Kantarjian,H.M., & Keating,M.J. (2008) Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 196-203.
- 161 Treleaven,J., Gennery,A., Marsh,J., Norfolk,D., Page,L., Parker,A., Saran,F., Thurston,J., & Webb,D. (2011) Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology*, 152, 35-51.
- 162 Varghese,A.M., Cohen,D.R., Pocock,C., Rawstron,A., Gregory,W., Smith,A., Skinner,E., Critchley,A., Milligan,D., Dearden,C., McCarthy,H., Fegan,C., Follows,G., Hillmen,P., & . (2010) NRN CLL207 Study of Alemtuzumab Consolidation in CLL: Final Response Assessment and Early Follow-up (on Behalf of the NCRI CLL Trials Sub Group). *Blood*, 116, abstract 60.
- 163 Visco,C., Ruggeri,M., Laura Evangelista,M., Stasi,R., Zanotti,R., Giarretta,I., Ambrosetti,A., Madeo,D., Pizzolo,G., & Rodeghiero,F. (2008) Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 111, 1110-1116.
- 164 Wasserman,R.L., Church,J.A., Peter,H.H., Sleasman,J.W., Melamed,I., Stein,M.R., & Bichler,J. (2009) Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37, 272-278.
- 165 Wierda,W.G., Kipps,T.J., Keating,M.J., Brown,J.R., Gribben,J.G., Browning,M., Rassenti,L.Z., Greaves,A.W., Neuberg,D., & O'Brien,S.M. (2011) Self-administered, subcutaneous alemtuzumab to treat residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 117, 116-124.
- 166 Wierda,W.G., Kipps,T.J., Mayer,J., Stilgenbauer,S., Williams,C.D., Hellmann,A., Robak,T., Furman,R.R., Hillmen,P., Trneny,M., Dyer,M.J., Padmanabhan,S., Piotrowska,M., Kozak,T., Chan,G., Davis,R., Losic,N., Wilms,J., Russell,C.A., & Osterborg,A. (2010) Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1749-1755.

- 167 Wierda,W.G., O'Brien,S., Wang,X., Faderl,S., Ferrajoli,A., Do,K.A., Cortes,J., Thomas,D., Garcia-Manero,G., Koller,C., Beran,M., Giles,F., Ravandi,F., Lerner,S., Kantarjian,H., & Keating,M. (2007) Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 109, 4679-4685.
- 168 Wimperis,J., Lunn,M., Jones,A., Herriot,R., Wood,P., O'Shaughnessy,D., & Quailie,M. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. (2011) Department of Health. Department of Health Publication 2nd Edition Update.
- 169 Woyach,J.A., Ruppert,A.S., Heerema,N.A., Peterson,B.L., Gribben,J.G., Morrison,V.A., Rai,K.R., Larson,R.A., & Byrd,J.C. (2011) Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 1349-1355.
- 170 Yri,O.E., Torfoss,D., Hungnes,O., Tierens,A., Waalen,K., Nordoy,T., Dudman,S., Kilander,A., Wader,K.F., Ostenstad,B., Ekanger,R., Meyer,P., & Kolstad,A. (2011) Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*, 118, 6769-6771.
- 171 Zainuddin,N., Murray,F., Kanduri,M., Gunnarsson,R., Smedby,K.E., Enblad,G., Jurlander,J., Juliusson,G., & Rosenquist,R. (2011) TP53 Mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*, 35, 272-274.
- 172 Zanotti,R., Frattini,F., Ghia,P., Visco,C., Zamo,A., Perbellini,O., Stella,S., Facco,M., Giaretta,I., Chilosi,M., Pizzolo,G., & Ambrosetti,A. (2010) ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *American Journal of Hematology*, 85, 494-498.
- 173 Zent,C.S., Ding,W., Schwager,S.M., Reinalda,M.S., Hoyer,J.D., Jelinek,D.F., Tschumper,R.C., Bowen,D.A., Call,T.G., Shanafelt,T.D., Kay,N.E., & Slager,S.L. (2008) The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *British Journal of Haematology*, 141, 615-621.
- 174 Zenz,T., Eichhorst,B., Busch,R., Denzel,T., Habe,S., Winkler,D., Buhler,A., Edelmann,J., Bergmann,M., Hopfinger,G., Hensel,M., Hallek,M., Dohner,H., & Stilgenbauer,S. (2010a) TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4473-4479.
- 175 Zenz,T., Habe,S., Denzel,T., Mohr,J., Winkler,D., Buhler,A., Sarno,A., Groner,S., Mertens,D., Busch,R., Hallek,M., Dohner,H., & Stilgenbauer,S. (2009) Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*, 114, 2589-2597.
- 176 Zenz,T., Busch,R., Fink,A., Winkler,D., Fischer,K., Buhler,A., Hoth,P., Fingerle-Rowson,G., Kneba,M., Boettcher,S., Jager,U., Mendila,M., Wenger,M.K., Lichter,P., Hallek,M., Dohner,H., & Stilgenbauer,S. (2010b) Genetics of patients with F-Refractory CLL or Early Relapse after FC or FCR: results from the CLL8 Trial of the GCLLSG. *Blood*, 116, abstract 2427.
- 177 Zenz,T., Gribben,J.G., Hallek,M., Dohner,H., Keating,M.J., & Stilgenbauer,S. (2012) Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*, 119, 4101-4107.

**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, 2008**

3. Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Harris NL. Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001:127-130.
4. Catovsky D, Ralfkiaer E, Müller-Hermelink HK. T-cell prolymphocytic leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001:195-196.
5. Melo JV, Catovsky D, Galton DAG. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia: IV. Analysis of survival and prognostic features. *Br J Haematol.* 1986;63:377-387.
6. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130:325-332.
7. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *N Engl J Med.* 2008; 359:575-583.
8. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoringsystem with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol.* 1997;108:378-382.
9. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol.* 1998;51:364-369.
10. Catovsky D, Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Harris NL. B-cell prolymphocytic leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001:131-132.
11. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343: 1910-1916.
12. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107:742-751.
13. Döhner H, Fischer K, Bentz M, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and nonresponse to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood.* 1995;85:1580-1589.
14. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007;25:799-804.
15. Stilgenbauer S, Döhner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002;347:452-453.
16. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004;103:3278-3281.
17. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during longterm follow-up of patients with untreated earlystage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:4634-4641.

18. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukaemia [see comments]. *Blood*. 1999;94:1840-1847.
19. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia [see comments]. *Blood*. 1999;94:1848-1854.
20. Thorselius M, Krober A, Murray F, et al. Strikingly homologous immunoglobulin gene rearrangements and poor outcome in VH3-21-using chronic lymphocytic leukemia patients independent of geographic origin and mutational status. *Blood*. 2006;107:2889-2894.
21. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2004;363:105-111.
22. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulinvariable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:1764-1775.
23. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:893-901.
24. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98:181-186.
25. Lin K, Sherrington PD, Dennis M, Matrai Z, Cawley JC, Pettitt AR. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100:1404-1409.
26. Ghia P, Guida G, Stella S, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood*. 2003;101:1262-1269.
27. Boonstra JG, van Lom K, Langerak AW, et al. CD38 as a prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): comparison of three approaches to analyze its expression. *Cytometry B Clin Cytom*. 2006;70:136-141.
28. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:437-443.
29. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease-progression in early, non-smoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;93:1732-1737.
30. Keating MJ, Lerner S, Kantarjian H, Freireich EJ, O'Brien S. The serum  $\alpha_2$ -microglobulin ( $\alpha_2m$ ) level is more powerful than stage in predicting response and survival in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Blood*. 1995;86(suppl 1):606a.
31. Reinisch W, Willheim M, Hilgarth M, et al. Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994; 12:2146-2149.
32. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1996;88: 4259-4264.
33. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109:4679-4685.
34. Magnac C, Porcher R, Davi F, et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. *Leukemia*. 2003;17:133-137.

35. Matthews C, Catherwood MA, Morris TC, et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *Eur J Haematol*. 2006;77:309-317.
36. Bergmann MA, Eichhorst BF, Busch R, et al. Prospective evaluation of prognostic parameters in early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the CLL1-Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:625.

**Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011:**

1. Altekruse SF, Kosari CL, Krapcho M et al. eds. SEER Clinical Statistics review, 1975–2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
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. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575–583.
4. 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.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
6. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1749–1755.
7. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916.
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
9. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847.
10. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99: 1023–1029.
11. Krober A, Seiler T, Benner A et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1410–1416.
12. 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.
13. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1582–1587.



14. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010; 28: 1863–1869.
15. Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109: 405–411.
16. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–3391.
17. Knauf WU, 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.
18. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.
19. Dreger P, Dohner H, Ritgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2010; 116: 2438–2447.
20. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1756–1765.
21. 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.
22. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1779–1789.
23. Elter T, Borchmann P, Schulz H et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7024–7031.
24. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010; 116: 4771–4776.
25. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 902–907.
26. Moreton P, Kennedy B, Lucas G et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971–2979.
27. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980–2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood* 2009; 114: 2044–2050.
28. 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.

29. Wierda WG, O'Brien S, Wang X et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1637–1643.

Edition 2015

30. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.

31. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Ofatumumab+chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013; 122: Abstract 528.

32. Dreger P, Schetelig J, Andersen N et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124: 3841–3849.

33. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213–223.

34. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997–1007.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

1 A randomized clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. [No authors listed] *Blood*. 1990 Apr 1;75(7):1422-5.

2 Jenke P, Eichhorst B, Busch R, Anheier N, Duehrsen U, Duerig J, Dreyling MH, Bergmann M, Goebeler ME, Hurtz HJ. et al. Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine and Prednisone Plus Rituximab (CHOP-R) in Fludarabine (F) Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or CLL with Autoimmune Cytopenia (AIC) or Richter's Transformation (RT): Final Analysis of a Phase II Study of the German CLL Study Group. *ASH Annual Meeting Abstracts*.2011;118:2860.

3 Thornton PD, Hamblin M, Treleaven JG, Matutes E, Lakhani AK, Catovsky D: High dose methyl prednisolone in refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1999, 34:167-170.

4 Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412- 2417.

5 Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.

6 Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Mitoxantrone: A New, Highly Active Chemoimmunotherapy Regimen for Chronic Lymphocytic Leukemia Francesc Bosch, Pau Abrisqueta, Neus Villamor et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4578-4584.

7 Knauf WU, 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.

8 Fischer K, Cramer P, Busch 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-

- 3566.
- 9 Fischer K, Cramer P, Busch 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;30:3209-3216.
  - 10 Tadeusz Robak, Anna Dmoszynska, Philippe Solal-Céligny, Krzysztof Warzocha, Javier Loscertales, John Catalano, Boris V. Afanasiev, Loree Larratt, Christian H. Geisler, Marco Montillo, Ilya Zyuzgin, Peter S. Ganly, Caroline Dartigeas, András Rosta, Jörg Maurer, Myriam Mendila, M. Wayne Saville, Nancy Valente, Michael K. Wenger, and Sergey I. Moise 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, 10:1756-1765.
  - 11 Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, Pettitt AR, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, et al.: Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:230-239.
  - 12 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
  - 13 Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, Vellek M, Boehm KA, Zhan F, Asmar L: A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 2012, 30:1232-1240.
  - 14 Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
  - 15 Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4070-4078.
  - 16 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 Feb 1;107(3):885-91. Epub 2005 Oct 11. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR et al.
  - 17 Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Dewald GW, Bennett JM, Paietta EM, Hussein MA, Appelbaum FR, Larson RA, Moore DF Jr, Tallman MS. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):793-8. Epub 2007 Feb 5
  - 18 Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003;101: 6-14
  - 19 Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, Rai KR, Larson RA, Byrd JC: Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011, 29:1349-1355.
  - 20 Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): final response analysis of an

- open-label phase II study. Program and abstracts of the 2010 ASH Annual Meeting, December 4–7, 2010; Orlando, Florida, U.S.: Abstract 697 (oral).
- 21 A phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results of the induction phase. F. R. Mauro, S. Ciolli, F. Di Raimondo, G. Del Poeta, F. Forconi, A. Cuneo, A. Cortellezzi, F. Nobile, M. Brugiattelli, M. Massaia, S. Molica, L. Trentin, R. Rizzi, L. Orsucci, M. A. Mura, A. Alietti, E. J. Runggaldier, E. Gamba, A. Guarini and R. Foa// *Journal of Clinical Oncology*, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts.//Vol 29, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2011: 6629
  - 22 Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Leparrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, Chastang C; French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia.// *Blood*. 2001 Oct 15;98(8):2319-25.
  - 23 First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114(16):3382-91 (ISSN: 1528-0020) Eichhorst BF; Busch R; Stilgenbauer S; Stauch M; Bergmann MA; Ritgen M; Kranzhöfer N; Rohrberg R; Söling U; Burkhard O; Westermann A; Goede V; Schweighofer CD; Fischer K; Fink AM; Wendtner CM; Brittinger G; Döhner H; Emmerich B; Hallek M; Department I of Internal Medicine, Centre of Integrated Oncology Köln Bonn, University of Cologne, Cologne, *Lancet*. 1996 May 25;347(9013):1432-
  - 24 Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. Johnson S, Smith AG, Löffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld PJ, Hiddemann W. Taunton and Somerset Hospital, UK. *Blood*. 2001 Oct 15;98(8):2319-25.
  - 25 Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(1):155-61 (ISSN: 1078-0432) Bosch F; Ferrer A; Villamor N; González M; Briones J; González-Barca E; Abella E; Gardella S; Escoda L; Pérez-Ceballos E; Asensi A; Sayas MJ; Font L; Altés A; Muntañola A; Bertazzoni P; Rozman M; Aymerich M; Giné E; Montserrat E.
  - 26 Bendamustine for the firstline treatment of chronic lymphocytic leukaemia (NICE TA126), 2011.

