

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	6
Літературні джерела	32

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Каднікова Тетяна Вікторівна	завідувач відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку;
Карнабеда Оксана Андріївна	доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Качарян Арман Володимирович	державний експерт експертної групи з питань високотехнологічної медичної допомоги Директорату високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України;
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою);
Кучкова Ольга Юріївна	завідувач гематологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою);
Любарець Тетяна Федорівна	провідний науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Матюшенко Інна Юріївна	член правління громадської спілки «Коаліція онкопацієнтів України» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Перехрестенко Тетяна Петрівна	професор кафедри гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (за згодою);
Рудакова Лариса Іванівна	керівник Центру спеціальних лабораторних досліджень комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);

Селезньов Олексій Олександрович провідний лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Дягіль Ірина Сергіївна завідувач відділенням радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології ІКР ННЦРМ НАМН України, д.м.н., професор;

Клименко Сергій Вікторович керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

алоТСК	алогенна трансплантація стовбурових клітин
аутоТСК	аутологічна трансплантація стовбурових клітин
ВБП	виживаність без прогресування
ВР	відношення ризиків
ГМЛ	гострий мієлобластний лейкоз
ДВВКЛ	дифузна В-великоклітинна лімфома
ДІ	довірчий інтервал
ДКЛЛ	дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома
ЗВ	загальна виживаність
ЗТ-ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією
ККТ	комплексний каріотип
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичний вузол
ЛМЗ	лейкемічна форма лімфоми маргінальної зони
ЛХ	лімфома Ходжкіна
МВЛ	моноклональний В-лімфоцитоз
МДС	мієлодиспластичні синдроми
МЗЗ	мінімальні залишкові ознаки захворювання
МКЛ	мантійноклітинна лімфома
МРТ	магнітно-резонансна томографія
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
СЛП	синдром лізису пухлини
УЗД	ультразвукове дослідження
ХІТ	хіміоімунотерапія
ХЛЛ	хронічний лімфоцитарний лейкоз
ХТ	хіміотерапія
FISH	метод флюоресцентної гібридизації in situ
Нб	гемоглобін

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020 (Хронічний лімфоцитарний лейкоз: Настанова ESMO для клінічної практики щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження 2020)*, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги хворим на хронічний лімфоїдний лейкоз 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 міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II. Крім того, робочою групою використані окремі положення настанови *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2022 – June 3, 2022* в частині лікування рефрактерних/рецидивних форм хронічного лімфоїдного лейкозу.

Адаптація клінічної настанови передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану

пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найбільш поширеним типом лейкозів у західних країнах, що зустрічається з частотою 4,2/100 000/рік. Частота цього захворювання зростає до більш ніж 30/100 000/рік у людей віком > 80 років. Медіана віку на момент встановлення діагнозу становить 72 роки. Повідомляється, що приблизно 10% пацієнтів з ХЛЛ віком молодше 55 років. Існує генетично обумовлена схильність до розвитку ХЛЛ, що призводить до зростання ризику цього захворювання у 6-9 разів при наявності пацієнтів з ХЛЛ серед членів родини.

Рекомендація

- Рутинний скринінг на ХЛЛ не рекомендований ані у загальній популяції, ані серед родичів пацієнтів з ХЛЛ [рівень доказовості V, клас рекомендації E].

Коментар робочої групи: *Захворюваність на хронічну лімфоїдну лейкемію (ХЛЛ) за різними оцінками складає від 2,5 до 4,5 на 100 тис. населення на рік у осіб віком до 60 років. Після 60 років – до 20 на 100 тис. населення на рік. Чоловіки хворіють частіше за жінок у співвідношенні 2:1.*

Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2020 році в Україні зареєстровано 1045 нових підтверджених випадків ХЛЛ (582 у чоловіків, 463 у жінок). Показник захворюваності на ХЛЛ склав 2,71 випадків на 100 тис. населення. На початок 2020 року з діагнозом ХЛЛ на онкологічному обліку перебувало 10169 пацієнтів.

ДІАГНОСТИКА ТА ПАТОЛОГІЯ/МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ

Діагноз ХЛЛ встановлюється на основі наступних критеріїв:^{1,2}

- Наявність $\geq 5 \times 10^9$ /л моноклональних В-лімфоцитів у периферичній крові. Клональність циркулюючих В-лімфоцитів має бути підтверджена шляхом демонстрації феномену рестрикції легких ланцюгів за допомогою проточної цитометрії.
- Лейкемічні клітини, що виявляються в мазку крові, є характерними дрібними лімфоцитами зрілого вигляду з вузьким обідком цитоплазми та щільним ядром, в якому відсутні розрізновані ядерця та відмічається частково агрегований хроматин. Можуть спостерігатися і більші за розміром, атипові лімфоцити або пролімфоцити, але їхній вміст не повинен перевищувати 55%.¹

Клітини ХЛЛ коекспресують поверхневі антигени В-клітин CD19 і CD20, разом із CD5, CD23, CD43 і CD200. Рівні поверхневого CD20, поверхневого імуноглобуліну (Ig) і CD79b є характерно низькими у порівнянні з

відповідними рівнями, що відмічаються у нормальних В-клітинах.³ Кожен клон лейкозних клітин обмежений експресією або каппа, або лямбда легких ланцюгів Ig, чи не має явної експресії ні тих, ні інших.

Іншими лімфомними захворюваннями, які необхідно віддиференціювати від ХЛЛ, є мантийноклітинна лімфома (МКЛ), лейкемічна форма лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ) (особливо її селезінковий варіант) та лімфоплазмоцитарна лімфома. Клітини цих пухлин можуть експресувати поверхневі антигени В-клітин та CD5, але у більшості випадків вони не експресують CD23, особливо ЛМЗ. Для випадків з експресією CD23 корисними для діагностування МКЛ є полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) для визначення гіперекспресії цикліну D1 та FISH (метод флюоресцентної гібридизації *in situ*) для виявлення транслокації (11;14), але також експресії CD200. Крім того, при оцінці біоптатів пухлин може використовуватися фарбування антитілами до SOX11. Діагноз ЛМЗ підтверджується відсутністю або низьким рівнем експресії CD43 та високим рівнем експресії CD180.⁴

У класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) від 2017 року, як і в її попередніх версіях, дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (ДКЛЛ) та ХЛЛ розглядаються як одна форма захворювання. Якщо В-лімфоцитів у периферичній крові $< 5 \times 10^9/\text{л}$ та відмічається лімфаденопатія та/або спленомегалія (визначені за результатами загального медичного огляду або візуалізаційного методу обстеження), встановлюється діагноз ДКЛЛ замість ХЛЛ. Клітини ДКЛЛ мають такий же імунофенотип, що і при ХЛЛ. Хоча ДКЛЛ має циркулюючий клон, діагноз ДКЛЛ необхідно підтвердити за результатами гістопатологічної оцінки біоптату з лімфатичного вузла (ЛВ), якщо це можливо.

За відсутності лімфаденопатії, органомегалії, цитопенії та клінічних симптомів наявність $< 5 \times 10^9/\text{л}$ моноклональних В-лімфоцитів визначається як «моноклональний В-лімфоцитоз» (МВЛ),² який можуть мати до 5% осіб з нормальними показниками клітин у крові, і частота виявлення цього порушення зростає з віком.⁵ Прогресування до ХЛЛ відбувається у принаймні 1%-2% випадків МВЛ на рік.⁵ При цьому може бути важливим наголосити для пацієнтів та здорових осіб, що МВЛ ще не є лейкозом чи лімфомою.

Рекомендації

- Діагностування захворювання, зазвичай, є можливим за допомогою імунофенотипування лише клітин периферичної крові [рівень доказовості III, клас рекомендації A].
- Біопсія ЛВ та/або біопсія кісткового мозку може бути корисною у тому разі, якщо імунофенотипування не дозволило отримати однозначні результати для встановлення діагнозу ХЛЛ [рівень доказовості IV, клас рекомендації A].

СТАДІЮВАННЯ ТА ОЦІНКА РИЗИКІВ

Рання, асимптомна стадія

Захворювання на ранній, асимптомній стадії згідно з системою стадіювання Rai (Рея) або Binnet (Біне) (Таблиця 1) не потребує додаткової оцінки ризиків (див. нижче розділ «Ведення ранніх стадій захворювання»).

Після першого року спостереження, протягом якого всі пацієнти повинні оглядатися кожні 3 місяці, за пацієнтами можна здійснювати нагляд кожні 3-12 місяців залежно від поширеності та динаміки захворювання, виконуючи наступні рекомендовані обстеження (Таблиця 2):

- Збір даних анамнезу та загальні медичні огляди, в тому числі ретельна пальпація усіх ділянок ЛВ, селезінки та печінки;
- Загальний аналіз крові з визначенням вмісту клітин крові, включно з лейкоцитарною формулою.

Таблиця 1. Системи стадіювання ХЛЛ	
Стадія	Визначення
Система Біне	
Стадія А за Біне	Hb \geq 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити \geq 100×10^9 /л < 3 ділянок ураження лімфоїдної тканини ⁸
Стадія В за Біне	Hb \geq 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити \geq 100×10^9 /л \geq 3 ділянок ураження лімфоїдної тканини ⁸
Стадія С за Біне	Hb < 100 г/л (6,21 ммоль/л), тромбоцити < 100×10^9 /л
Система Рея	
Низький ризик	Стадія 0 за Реєм Лімфоцитоз $> 5 \times 10^9$ /л
Середній ризик	Стадія I за Реєм Лімфоцитоз і лімфоаденопатія
	Стадія II за Реєм Лімфоцитоз і гепатомегалія та/або спленомегалія з лімфоаденопатією або без неї

Високий ризик	Стадія III за Реєм	Лімфоцитоз і Hb < 110 г/л (6,83 ммоль/л) з лімфоаденопатією/органомегалією або без них
	Стадія IV за Реєм	Лімфоцитоз і тромбоцити < 100 × 10 ⁹ /л з лімфоаденопатією/органомегалією або без них

Описані в оригінальних класифікаціях терміни загальної виживаності були видалені, оскільки вони змінилися за останні 30 років⁸¹ і не відображають впливу інноваційних засобів лікування.

ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз; Hb – гемоглобін.

^a Система Біне враховує 5 потенційних ділянок ураження: шийна, аксиллярна (пахвова), пахова лімфаденопатія (однобічна або двобічна), селезінка і печінка. Ураження визначається лише на основі загального медичного огляду та не бере до уваги результати візуалізаційних обстежень для цілей стадіювання.

Адаптовано зі статті Біне та співавт. [Binet et al.]¹³ з дозволу авторів та зі статті Рея та співавт. [Rai et al.].¹⁴

Пізня або симптомна стадія

Рекомендується виконати наступні обстеження перед призначенням лікування [рівень доказовості III, клас рекомендації B] (Таблиця 2):²

- Збір даних анамнезу та загальний медичний огляд, в тому числі ретельна пальпація усіх ділянок ЛВ, селезінки та печінки;
- Загальний аналіз крові з визначенням вмісту клітин крові, включно з лейкоцитарною формулою;
- Біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів лактатдегідрогенази (ЛДГ), білірубіну, сироваткових рівнів Ig, з виконанням прямого антиглобулінового тесту (ПАТ) та визначенням гаптоглобіну. Можуть визначатися й інші показники з метою виключення інших причин для існуючої анемії. Крім того, необхідно оцінити функцію нирок і печінки, перш ніж розпочинати системну терапію;
- Необхідно оцінити дані анамнезу та поточний статус щодо значущих інфекцій [таких як інфекції вірусів гепатиту В (ВГВ) і С (ВГС), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)] для запобігання реактивації вірусів;

Таблиця 2. Алгоритм діагностування і стадіювання захворювання				
	Початкове стадіювання на момент встановлення діагнозу	Оцінки перед початком лікування	Стадіювання після завершення терапії	Подальше спостереження
Збір даних анамнезу, загальний медичний огляд і оцінка функціонального статусу	+	+	+	+
Загальний аналіз крові з визначенням вмісту клітин крові і підрахунком лейкоцитарної формули	+	+	+	+
Біохімічний аналіз сироватки крові, в тому числі з визначенням сироваткових рівнів імуноглобулінів та з виконанням прямого антиглобулінового тесту		+	+	+
Цитогенетичний (FISH) і молекулярно-генетичний аналіз для виявлення мутації <i>TP53</i> або <i>del(17p)</i>	(+) ^a	+	–	–

Визначення мутаційного статусу гена IGVH	(+) ^a	+	-	-
Взяття аспірату і біоптату кісткового мозку	-	+ ^b	+ ^c	
Серологічні аналізи на ВГВ, ВГС, ЦМВ і ВІЛ	-	+	-	
Радіологічний візуалізаційний метод обстеження (КТ-сканування)	-	+ ^d	+ ^d	

ЦМВ – цитомегаловірус; ПР – повна ремісія; КТ – комп’ютерна томографія; ВГВ – вірус гепатиту В; ВГС – вірус гепатиту С; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; IGHV – варіант важкого ланцюга імуноглобуліну.

^a Лише якщо пацієнт зробить запит на оцінку його прогнозу за прогностичною шкалою.

^b Лише за наявності клінічних показань.

^c Лише для підтвердження ПР у рамках клінічних досліджень.

^d Лише у рамках клінічних досліджень, у пацієнтів з клінічними симптомами та до початку будь-якого лікування венетоклаксом.

- FISH для виявлення делеції хромосоми 17 [del(17p)], що впливає на експресію пухлинного білка p53, та, якщо відсутня del(17p), секвенування гена *TP53* для виявлення мутації в гені *TP53* (як мінімум рекомендується секвенування екзонів 4-10, екзонів 2-11) [рівень доказовості III, клас рекомендації A].⁶ У майбутньому як альтернатива FISH можуть використовуватися методики з використанням мікрочіпів (матричні методи),⁷ але більшість даних щодо прогностичної та предикторної цінності делеції *TP53* ґрунтуються на методиці FISH. Оскільки генетичні ушкодження можуть еволюціонувати у ході захворювання, цей аналіз слід виконати якомога ближче (наприклад, у межах < 6 місяців) до початку лікування (Таблиця 3);
- Молекулярний аналіз для визначення мутаційного статусу гена варіанту важкого ланцюга імуноглобуліну (IGHV) (Таблиця 3);⁸
- Візуалізаційне обстеження грудної клітки: див. розділ «Візуалізаційні обстеження».

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови в Україні метод секвенування генів не доступний. FISH (метод флюоресцентної гібридизації *in situ*) в Україні доступний за кошти пацієнта.

Таблиця 3. Зведені дані про аспекти персоналізованої медицини			
Біомаркер	Метод	Використання	РД, КР
Мутація TP53 або del(17p)	FISH та секвенування по Сенгеру або NGS	Найвища прогностична і предикторна значущість разом із del(17p)	III, A
IGHV	Секвенування по Сенгеру або NGS	Висока прогностична значущість; предикторна цінність для ХІТ	III, A
Комплексний каріотип	Диференційне фарбування хромосом	Можлива прогностична і предикторна значущість, але поки що це не оцінювалося проспективно	IV, C

ХІТ – хіміоімунотерапія; КР – клас рекомендації; IGHV – варіант важкого ланцюга імуноглобуліну; РД – рівень доказовості; NGS – секвенування нового покоління.

Багато виконати наступні додаткові обстеження до початку лікування [рівень доказовості III, клас рекомендації B]:⁹

- Хоча аналіз кісткового мозку не є обов'язковим для встановлення діагнозу, він є рекомендованим для діагностичної оцінки у разі нечітко вираженої цитопенії або за наявності неоднозначного фенотипу. Результат біопсії кісткового мозку може розглядатися як один з вихідних параметрів для оцінки відповіді на лікування;
- Розширений аналіз методом FISH (або аналіз на основі мікрочіпів) до початку лікування може дозволити виявити додаткові цитогенетичні аномалії [наприклад, del(11q) або трисомію 12];
- Тестування на гепатит Е є необов'язковим, але його виконання особливо рекомендується розглянути, якщо у пацієнта отримано позитивні результати тестування на ВГВ;¹⁰

- Сироватковий $\beta 2$ -мікроглобулін (B2M) є важливим прогностичним маркером, який входить до Міжнародного прогностичного індексу для ХЛЛ (CLL-IPI).¹¹

Візуалізаційні обстеження. Радіографічні візуалізаційні обстеження [сканування методом комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ)], як правило, не рекомендуються для асимптомних пацієнтів. Радіографічне візуалізаційне обстеження методом КТ-сканування рекомендується виконувати у симптомних пацієнтів з метою виключення легеневої інфільтрації або плеврального випоту, обумовлених ХЛЛ. Як альтернатива можуть розглядатися МРТ, рентгенографія органів грудної клітки або ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, якщо є протипоказання до виконання КТ-сканування або таке сканування недоступне.

Загалом КТ-сканування шиї, органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу або МРТ можуть бути корисними для оцінки пухлинного тягара та ризику синдрому лізису пухлини (СЛП), особливо до початку лікування інгібітором BCL2 венетоклаксом. Крім того, КТ-сканування може бути корисним для виконання вихідної та заключної оцінки у клінічних дослідженнях,¹² а також для оцінки клінічної відповіді у пацієнтів в клінічній практиці [рівень доказовості III, клас рекомендації C]. У пацієнтів похилого віку може бути розглянута можливість виконання УЗД і рентгенографії органів грудної клітки замість КТ-сканування.

Прогноз

При ХЛЛ використовуються дві клінічні системи стадіювання (Таблиця 1).^{13,14} Обидві системи стадіювання (Біне і Рея) виділяють три групи пацієнтів з різним прогнозом (Таблиця 1).^{13,14} У результаті застосування більш ефективної терапії загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів з пізніми стадіями захворювання збільшилася,¹⁵ і значущість цих систем стадіювання для оцінки прогнозу знизилася.

Можуть використовуватися додаткові маркери для оцінки прогнозу у пацієнтів з ХЛЛ. Пацієнти, у яких виявляється del(17p) або мутація *TP53*, мають найгірший прогноз принаймні в еру хіміоімунотерапії (ХІТ), з медіаною ЗВ 2-5 років.^{16,17} Прогноз для цих пацієнтів значно покращився після впровадження інгібіторів рецепторів В-клітин (BCRi)¹⁸ та інгібітора BCL2 венетоклаксу. Тим не менш, аналізи в підгрупах у рамках проведених досліджень показали, що наявність мутації *TP53* продовжує обумовлювати несприятливий прогностичний і предикторний вплив навіть при застосуванні деяких інгібіторних препаратів. Раніше несприятливий прогноз у пацієнтів з del(11q) (~ 20%) суттєво покращився через застосування ХІТ флударабіном, циклофосфамідом і ритуксимабом (схема FCR) та інноваційних засобів таргетної терапії, таких як BCRi і венетоклакс.¹⁹⁻²¹ Мутації інших генів, таких як *NOTCH1*, *SF3B1* або *BIRC3*, *RPS15*,^{22,23} а також комплексний каріотип (ККТ) (що визначається при наявності ≥ 3 або ≥ 5 аномалій за результатами аналізу

методом диференційного фарбування хромосом) є предикторами несприятливого прогнозу за відсутності делеції/мутації *TP53* і мають вивчатися у клінічних дослідженнях [рівень доказовості III, клас рекомендації C].²⁴⁻²⁷ Оскільки лейкемічні клони можуть еволюціонувати, аналізи методом FISH для визначення *del(17p)* і мутації *TP53* необхідно повторно виконувати перед будь-якою лінією терапії [рівень доказовості III, клас рекомендації A].²⁸

Приблизно 60% пацієнтів з ХЛЛ, що потребують терапії, не мають мутацій *IGHV*.^{29,30} Клітини ХЛЛ з відсутністю мутацій *IGHV* мають більш високу генетичну нестабільність з вищим ризиком наявності несприятливих генетичних мутацій. ЗВ і час до необхідності застосування лікувального втручання в цій групі пацієнтів значно коротші [рівень доказовості III, клас рекомендації A].

З метою створення комплексного інструменту для передбачення клінічних наслідків у пацієнтів з ХЛЛ пропонувалися різні прогностичні шкали.^{11,31,32} Шкала CLL-IPI враховує стадію, вік, статус за наявністю мутації *TP53*, статус за наявністю мутації *IGHV* і сироватковий рівень В2М та виділяє чотири різні прогностичні підгрупи, що дозволяють прогнозувати ЗВ.¹¹ Шкала CLL-IPI є широко валідованою.^{33,34} Ця прогностична модель була розроблена для ідентифікації трьох груп пацієнтів: (1) пацієнти, яким не показано лікування (низький ризик), оскільки у них відмічається дуже сприятливий прогноз без лікування; (2) пацієнти, які, як правило, демонструють досить задовільні клінічні наслідки при застосуванні ХІТ (середній та середній/високий ризик), особливо якщо інноваційні засоби не доступні для терапії першої лінії; та (3) пацієнти, які повинні отримувати засоби таргетної терапії у рамках першої лінії терапії, оскільки хіміотерапія (ХТ) є неефективною (дуже високий ризик).³³ Проте, у зв'язку зі зростанням частоти використання засобів таргетної терапії як першої лінії терапії незалежно від профілю факторів ризику пацієнта роль CLL-IPI необхідно уточнити додатково.³³

Цілі терапії

Оскільки у більшості випадків ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, цілями терапії є покращення якості життя та подовження терміну життя. У повсякденному житті важливі кінцеві точки, які використовуються для оцінки лікування в клінічних дослідженнях, такі як частота відповіді на лікування, статус щодо наявності мінімальних залишкових ознак захворювання (МЗЗ) або виживаність без прогресування (ВБП), можуть бути більш значущими для молодих пацієнтів та/або пацієнтів з добрим загальним станом здоров'я, ніж для пацієнтів більш старшого віку та/або пацієнтів зі значущими супутніми захворюваннями. Зрештою, у більшості пацієнтів виживаність залежить від ефективності та вибору послідовностей схем лікування, які призначаються протягом захворювання.

Рекомендації

- Системи стадіювання Біне та Рея з клінічними симптомами є значущими для призначення лікування [рівень доказовості III, клас рекомендації A].
- Наявність del(17p), статус за наявністю мутації TP53 і статус за наявністю мутації IGHV є значущими для вибору терапії та мають оцінюватися до початку лікування [рівень доказовості III, клас рекомендації A].
- Рутинна оцінка для визначення del(17p), статусу за наявністю мутації TP53 і статусу за наявністю мутації IGHV на ранніх та асимптомних стадіях захворювання не рекомендується [рівень доказовості V, клас рекомендації D],
- Рутинне виконання візуалізаційних обстежень під час періоду спостереження та очікування не рекомендується, якщо відсутні клінічні симптоми [рівень доказовості V, клас рекомендації E].

ВЕДЕННЯ РАННІХ СТАДІЙ ЗАХВОРЮВАННЯ

Стадії A і B за Біне без активного захворювання; стадії 0, I і II за Реєм без активного захворювання

Раніше проведені дослідження показали, що раннє лікування хіміотерапевтичними засобами не забезпечує переваг для виживання у пацієнтів з ранніми стадіями ХЛЛ.^{35,36} Результати клінічних досліджень, в яких оцінювалося раннє лікування інноваційними засобами, все ще очікуються. Стандартним підходом до лікування пацієнтів з ранніми стадіями захворювання є стратегія спостереження та очікування [рівень доказовості I, клас рекомендації A]. Необхідно виконувати загальні аналізи крові з визначенням вмісту клітин крові та клінічні обстеження кожні 3 місяці протягом першого року спостереження в усіх пацієнтів і після цього – кожні 3-12 місяців.

Через дефіцит відповідних клінічних досліджень не можна дати ніяких доказових рекомендацій щодо лікування локалізованої ДКЛЛ на ранній стадії, але існує консенсус щодо того, що ведення ДКЛЛ має бути подібним до ведення ХЛЛ. Локорегіонарна радіотерапія має бути розглянута лише у разі симптомної лімфаденопатії у окремих пацієнтів з локалізованою ДКЛЛ.

Рекомендація

- Стандартним підходом до лікування пацієнтів з ранніми стадіями асимптомного захворювання є стратегія спостереження та очікування [рівень доказовості I, клас рекомендації A].

ВЕДЕННЯ ПІЗНІХ СТАДІЙ ЗАХВОРЮВАННЯ

Стадії A і B за Біне з активним захворюванням або стадія C за Біне; стадії 0-II за Реєм з активним захворюванням або стадії III-IV за Реєм

Загалом, якщо це можливо, пацієнти повинні отримувати лікування у рамках клінічного дослідження для будь-яких ліній терапії.

Показання до лікування. У разі захворювання середнього ризику (стадії I і II) та високого ризику (стадії III і IV) (за модифікованою класифікацією Рея,

що відповідає стадіям В або С за Біне) пацієнти зазвичай будуть отримувати користь від початку лікування, хоча за деякими з цих пацієнтів (особливо пацієнтів з середнім ризиком за Реєм або зі стадією В за Біне) можна вести спостереження без призначення лікування, поки не з'являться ознаки прогресуючого або симптомного захворювання (сукупно визначені як «активне захворювання»)². Необхідно чітко задокументувати наявність «активного захворювання» для початку терапії. При цьому має виконуватися хоча б один з наступних критеріїв:²

- Ознаки прогресуючої недостатності функції кісткового мозку, що проявляється розвитком або погіршенням анемії та/або тромбоцитопенії. Зазвичай, пороговими для необхідності початку терапії вважаються рівні гемоглобіну (Hb) < 100 г/л (< 6,21 ммоль/л) або тромбоцитів < 100×10^9 /л. Проте слід відмітити, що у деяких пацієнтів вміст тромбоцитів < 100×10^9 /л може залишатися стабільним протягом тривалого періоду часу; така ситуація не вимагає автоматично початку лікування;
- Масивна (тобто ≥ 6 см нижче лівої реберної дуги), або прогресуюча, або симптомна спленомегалія;
- Масивна (тобто ≥ 10 см за найбільшим діаметром), або прогресуюча, або симптомна лімфаденопатія;
- Прогресуючий лімфоцитоз зі збільшенням на $\geq 50\%$ протягом 2-місячного періоду, або час подвоєння кількості лімфоцитів (ЧПЛ) < 6 місяців. ЧПЛ може бути визначений шляхом екстраполяції методом лінійної регресії значень абсолютного числа лімфоцитів (АЧЛ), отримуваних через 2-тижневі інтервали протягом періоду спостереження тривалістю 2-3 місяці; пацієнти з початковими значеннями вмісту лімфоцитів у крові < 30×10^9 /л можуть потребувати більш тривалого періоду спостереження для визначення ЧПЛ. Необхідно виключити інші (окрім ХЛЛ) фактори, які можуть сприяти виникненню лімфоцитозу (наприклад, інфекції, застосування стероїдів), особливо якщо ЧПЛ є єдиним критерієм для початку лікування;
- Аутоімунні ускладнення, в тому числі анемія або тромбоцитопенія, що погано відповідають на терапію кортикостероїдами;
- Симптомне або функціональне екстранодальне ураження (наприклад, шкіри, нирок, легень, хребта);
- Обумовлені захворюванням симптоми, що визначаються наявністю будь-якої з наступних ознак:
 - Ненавмисне зниження маси тіла на $\geq 10\%$ за останні 6 місяців;
 - Значна підвищена втомлюваність [на рівні 2 балів або гірше за шкалою оцінки функціонального статусу Східної об'єднаної групи (ECOG PS); пацієнт не може працювати або не здатний виконувати свої повсякденні види діяльності];
 - Епізоди підвищення температури тіла $\geq 38,0^\circ\text{C}$ протягом ≥ 2 тижнів без ознак інфекції;
 - Нічна пітливість протягом ≥ 1 місяця без ознак інфекції.

Необхідно виключити інші (окрім ХЛЛ) фактори, які можуть сприяти виникненню цих симптомів (наприклад, вторинні новоутворення, інфекції, розлади сну, тривожність, менопауза), особливо якщо будь-який з цих симптомів є єдиним критерієм для початку лікування.

Терапія першої лінії. Для терапії першої лінії доступні різні стратегії лікування (Рисунок 1); безперервне лікування інгібіторами тирозинкінази Брутона (ВТКі), такими як ібрутиніб, до виявлення прогресування захворювання або обмежена у часі терапія основними схемами ХТ з антитілами до CD20. Крім того, Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) і Європейське агентство лікарських засобів (EMA) нещодавно схвалили застосування комбінації венетоклаксу і обінутузумабу як терапії першої лінії при ХЛЛ.²¹ Таким чином, ця обмежена у часі схема лікування без застосування ХТ є альтернативним третім варіантом. Рішення щодо лікування має прийматися з врахуванням статусу за наявністю мутацій IGHV і TP53, а також пов'язаних із пацієнтом факторів, таких як застосовувані супутні лікарські засоби, існуючі супутні захворювання, більш прийнятні для пацієнта підходи, доступність лікарських засобів та вірогідність дотримання призначеної схеми терапії.

Лікування до виявлення прогресування захворювання ібрутинібом у вигляді монотерапії або у комбінації з антитілами до CD20 забезпечувало тривалішу ВБП у порівнянні з ХТ фіксованої тривалості [схема FCR, бендамустин плюс ритуксимаб (схема BR), хлорамбуцил плюс обінутузумаб] у рандомізованих дослідженнях III фази [рівень доказовості I, клас рекомендації A].³⁷⁻³⁹ Проте, оптимальна тривалість лікування ібрутинібом наразі не визначена. Дані одного дослідження III фази, в якому порівнювали лікування ібрутинібом плюс ритуксимаб зі схемою FCR у молодих пацієнтів з добрим загальним станом здоров'я, вказують на те, що можуть існувати переваги лікування ібрутинібом для ЗВ пацієнтів.³⁷ Два опубліковані дослідження, в яких дозволялося переведення пацієнтів на ібрутиніб, якщо у них було виявлене прогресування після ХТ, на даний момент не виявили ніяких відмінностей за ЗВ.^{38,39} Дослідження Alliance порівнювало схему BR з ібрутинібом у вигляді монотерапії та з ібрутинібом плюс ритуксимаб у пацієнтів віком ≥ 65 років і показало відсутність відмінностей між двома групами із застосуванням ібрутинібу, але виявило статистично значущу відмінність за ВБП в обох групах із застосуванням ібрутинібу у порівнянні зі схемою BR (74% у порівнянні з 87% і 88% через 2 роки відповідно).³⁸ У рамках дослідження ILLUMINATE пацієнти віком > 65 років або пацієнти зі значущими супутніми захворюваннями були рандомізовані для отримання хлорамбуцилу плюс обінутузумаб (протягом 6 місяців) або ібрутинібу плюс обінутузумаб. Через 30 місяців лікування було визначено статистично значущу відмінність за ВБП, яка становила 79% [95% довірчий інтервал (ДІ) 70-85] в групі ібрутинібу плюс обінутузумаб у порівнянні з 31% (95% ДІ 23-40) в групі

хлорамбуцилу плюс обінутузумаб; третьої групи із застосуванням ібрутинібу як монотерапії у цьому дослідженні не було.³⁹

Дослідження ELEVATE оцінювало ВТКі акалабрутиніб у вигляді монотерапії та у комбінації з обінутузумабом у порівнянні з ХІТ хлорамбуцилом плюс обінутузумаб у пацієнтів похилого віку з ХЛЛ.⁴⁰ Це дослідження продемонструвало чітку перевагу застосування обох схем лікування з акалабрутинібом за ВБП [відношення ризиків (ВР) 0,10 (95% ДІ 0,06-0,17) в групі акалабрутинібу плюс обінутузумаб; ВР 0,20 (95% ДІ 0,13-0,30) в групі акалабрутинібу як монотерапії]. На жаль, це дослідження не мало достатньої статистичної потужності для того, щоб продемонструвати перевагу додавання обінутузумабу до акалабрутинібу. Таким чином, потенційні переваги додавання обінутузумабу до ВТКі залишаються нез'ясованими, хоча вже було продемонстровано відсутність переваг додавання ритуксимабу до ібрутинібу за показниками контролю захворювання у пацієнтів похилого віку³⁸ та у пацієнтів з кращим загальним станом здоров'я з несприятливим генетичним профілем.⁴¹ Аналізи в підгрупах, виконані у трьох з чотирьох досліджень, не змогли продемонструвати статистично значущі переваги для необмеженої у часі терапії ібрутинібом або акалабрутинібом у порівнянні з обмеженою у часі ХІТ у пацієнтів з наявністю мутацій IGHV.^{38,40,42}

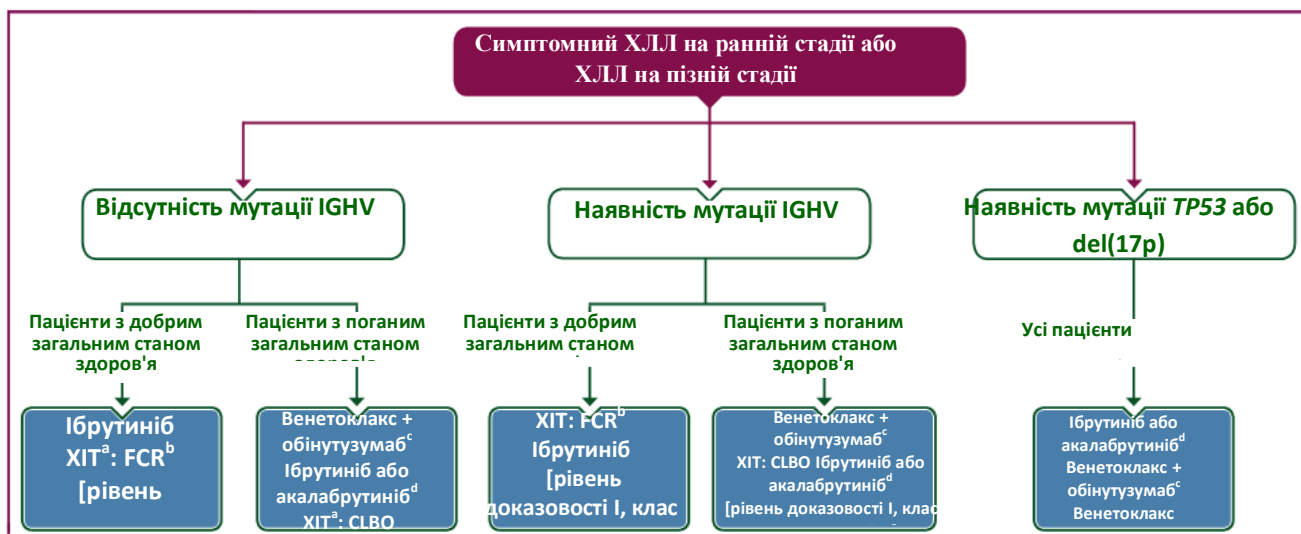


Рисунок 1. Терапія першої лінії.

Порядок рекомендованих схем лікування для кожної підгрупи ґрунтується на експертних висновках, які розглядали обмежену в часі терапію як більш цінну, якщо існують рівноцінні доказові дані для двох різних варіантів лікування.

BR – бендамустин плюс ритуксимаб; ХІТ – хіміоімунотерапія; CLBO – хлорамбуцил плюс обінутузумаб; ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз; FCR – флударабін, циклофосфамід і ритуксимаб; IGHV – варіант важкого ланцюга імуноглобуліну.

^а ХІТ як альтернативний варіант лікування, але лише на той випадок, коли існують аргументи проти застосування лікування засобами таргетної терапії чи коли такі засоби недоступні.

^б Схема BR може розглядатися як альтернатива у пацієнтів віком старше 65 років.

^с Якщо доступно.

^д Якщо схвалено і доступно.

Венетоклак плюс обінутузумаб, що застосовувалися як обмежена в часі схема терапії протягом 12 місяців, порівнювали з хлорамбуцилом плюс обінутузумаб (протягом 12 місяців) у пацієнтів із супутніми захворюваннями.²¹ Дані дослідження CLL14 показали, що через 28 місяців (медіана часу спостереження) ВВП становила 88% через 24 місяці в групі комбінації з венетоклаком у порівнянні з 64% в групі ХІТ.²¹ Аналізи в підгрупах також продемонстрували статистично значущі переваги застосування венетоклаксу плюс обінутузумаб у порівнянні з хлорамбуцилом плюс обінутузумаб для захворювання із наявністю мутації IGHV, як і для захворювання з відсутністю мутації IGHV [при наявності мутації IGHV ВР 0,33 (ДІ 0,16-0,70); при відсутності мутації IGHV ВР 0,23 (ДІ 0,15-0,35)].⁴³ На даний момент жодних відмінностей за ЗВ виявлено не було. Комбінації венетоклак плюс обінутузумаб, якщо вона доступна, слід надати перевагу перед ХІТ для лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями [рівень доказовості I, клас рекомендації A].

Оскільки дані щодо лікування венетоклаксом плюс обінутузумаб для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я наразі ще недоступні, чітких рекомендацій для цієї групи пацієнтів дати поки що не можна, але очікується, що ця комбінація також продемонструє переваги у такій клінічній ситуації.

При здійсненні вибору між лікуванням венетоклаксом плюс обінутузумаб у порівнянні з ібрутинібом або іншими ВТКі переваги матиме обмежена у часі схема лікування, але при цьому необхідно враховувати профіль побічних ефектів (ризик порушення функції нирок та ризик СЛП у порівнянні з ризиком фібриляції передсердь та кровотеч), спосіб введення [внутрішньовенне (в/в) введення при застосуванні комбінованої терапії у зв'язку з необхідністю інфузійного введення антитіл у порівнянні із лише пероральним прийомом препаратів], інтенсивність контролю за пацієнтами (5-тижневий період поступового підвищення доз при застосуванні комбінації) та коротший період подальшого спостереження [рівень доказовості V, клас рекомендації B].

ХІТ все одно може розглядатися як прийнятний варіант терапії першої лінії для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я з ХЛЛ і наявністю мутації IGHV [рівень доказовості II, клас рекомендації B].^{44,45} При консультуванні пацієнтів необхідно враховувати віддалені ризики ХІТ – здатність спричиняти вторинні новоутворення, лейкози/мієлодиспластичні синдроми (МДС) та інфекції. Подібним чином, необхідно враховувати та обговорювати з пацієнтом наявність в анамнезі супутньої фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій або інших серцево-судинних розладів, супутньої антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії, застосування інших супутніх лікарських засобів або проблем із дотриманням інструкцій лікаря пацієнтом, перш ніж розпочинати терапію ВТКі.^{46,47} З огляду на необхідність поступового підвищення доз венетоклаксу необхідно обговорити питання доступності медичного центру для пацієнтів, для яких розглядається можливість застосування лікування венетоклаксом-обінутузумабом, а також питання відсутності даних довгострокового спостереження після такої терапії.

Серед пацієнтів, які мають отримувати ХІТ, молоді пацієнти з ХЛЛ із добрим загальним станом здоров'я повинні отримувати терапію за схемою FCR [рівень доказовості I, клас рекомендації A].¹⁹ Схема BR має розглядатися для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я віком > 65 років з огляду на підвищений ризик інфекцій та вторинних мієлоїдних новоутворень при застосуванні схеми FCR (Рисунок 1) [рівень доказовості I, клас рекомендації A].⁴⁸⁻⁵⁰ У пацієнтів із значущими супутніми захворюваннями може бути розглянута можливість застосування хлорамбуцилу плюс обінутузумаб, якщо неможливе лікування засобами таргетної терапії, яке також може застосовуватися у пацієнтів похилого віку із добрим загальним станом здоров'я, хоча відповідні доказові дані для цієї групи наразі відсутні.^{49,50}

Пацієнти з мутаціями TP53 або del(17p) повинні отримувати терапію першої лінії препаратами ВТКі [рівень доказовості III, клас рекомендації A]; ХІТ у таких пацієнтів є непринятною з огляду на несприятливий прогноз при

застосуванні цієї терапії незалежно від статусу щодо наявності мутації IGHV.¹⁹ Терапія ібрутинібом може бути приводом для турбування у разі наявності в анамнезі супутніх аритмій, значущих супутніх серцево-судинних захворювань, супутньої антитромбоцитарної або антикоагулянтної терапії чи супутньої терапії потужними інгібіторами СУР3А4, в тому числі протиаритмічними або антигіпертензивними засобами (якщо їх не можна замінити альтернативними препаратами). У разі доступності інші ВТКі можуть мати інший профіль побічних ефектів, принаймні щодо частоти виникнення аритмій.^{51,52} Як альтернатива варіантом, що має перевагу, є застосування інгібітора BCL2 венетоклаксу у вигляді безперервної монотерапії або також обмежена у часі терапія венетоклаксом плюс обінутумаб (якщо вона є схваленою і доступною) [рівень доказовості III, клас рекомендації A]. Аналіз в підгрупах, виконаний у рамках дослідження CLL14, також продемонстрував нижчу ефективність терапії венетоклаксом плюс обінутумаб при наявності мутації TP53 або del(17p), хоча ця різниця була набагато меншою, ніж в групі ХІТ.²¹ Терапія інгібітором фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) іделалісібом плюс ритуксимаб може використовуватися у пацієнтів, у яких неприйнятні усі інші варіанти лікування [рівень доказовості III, клас рекомендації A].

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.07.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою іделалісіб в Україні не зареєстровано.*

Лікування рецидивного та рефрактерного захворювання. Як і терапія першої лінії, лікування у разі рецидиву має розпочинатися лише у симптомних пацієнтів, а не просто на момент повторної появи ознак захворювання (Рисунок 2).² За багатьма пацієнтами, у яких ХЛЛ рецидивував, але залишається асимптомним, можна лише здійснювати спостереження без призначення терапії протягом тривалого періоду часу. Навіть припинення безперервної терапії препаратом ВCRі (ібрутинібом чи іншими ВТКі або іделалісібом) чи венетоклаксом (наприклад, через побічні ефекти) не обов'язково вимагає негайного призначення альтернативного лікування, особливо якщо ХЛЛ знаходиться у фазі ремісії. У разі швидкого прогресування захворювання на фоні застосування засобів таргетної терапії рекомендується негайна зміна схеми лікування.

У разі симптомного рецидиву в межах 3 років після проведення обмеженої у часі терапії або відсутності відповіді на терапію⁵³ необхідно змінити схему лікування незалежно від типу терапії першої лінії (ХІТ або інноваційні засоби лікування).

При цьому необхідно обрати один з наступних варіантів лікування [рівень доказовості I, клас рекомендації A]:

- Венетоклакс плюс ритуксимаб протягом 24 місяців;⁵⁴
- Ібрутиніб або акалабрутиніб або інші ВТКі (якщо доступні) як безперервна терапія.^{55,57}

Альтернативними варіантами можуть бути:

- Інгібітор РІЗК іделалісіб у комбінації з ритуксимабом [рівень доказовості II, клас рекомендації B],⁵⁸
- ХІТ, крім випадків, коли виявлена мутація *TP53* або *del(17p)* і недоступні інші варіанти лікування інгібіторами або засобами клітинної терапії; відповідь на раніше проведену терапію за схемою BR повинна була утримуватися протягом принаймні 3 років, щоб були підстави для повторного призначення такої терапії [рівень доказовості II, клас рекомендації B]. Повторне призначення терапії за схемою FCR не рекомендується через підвищену частоту токсичних реакцій та ризик розвитку вторинного мієлоїдного новоутворення [рівень доказовості V, клас рекомендації B].

При здійсненні вибору між цими варіантами лікування необхідно обговорити з пацієнтом наступні аспекти:

- Тривалість лікування (не обмежене у часі у порівнянні з обмеженим у часі);
- Спосіб введення [пероральний (п/о) у порівнянні з в/в];
- Дотримання призначеної схеми лікування (в/в у порівнянні з в/о);
- Доказові дані (на сьогоднішній день отримано більше даних щодо застосування ібрутинібу для терапії першої лінії з наступним застосуванням венетоклаксу для терапії другої лінії, ніж щодо зворотної послідовності);
- Ризики ускладнень (особливо за наявності специфічних супутніх захворювань: кровотеч та серцевих супутніх захворювань при застосуванні ібрутинібу або інших ВТКі у порівнянні з порушенням функції нирок і нейтропенією при застосуванні венетоклаксу);
- Відповідь на попередні схеми лікування та обумовлені ними побічні ефекти;
- Кількість та складність обстежень для клінічного моніторингу (2-4 тижні для ібрутинібу у порівнянні з поступовим підвищенням дози з трьома контрольними обстеженнями щотижня протягом 5 тижнів для запобігання СЛП та потенційна госпіталізація у разі високого ризику СЛП при застосуванні венетоклаксу).



Рисунок 2. Терапія рецидиву.

алоТСК – аlogenна трансплантація стовбурових клітин; BCRi – інгібітор рецепторів В-клітин; ХІТ – хіміоімунотерапія; ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз; FCR – флударабін, циклофосфамід і ритуксимаб; R – ритуксимаб.

^a Після раніше застосовуваного ібрутинібу; терапія, що має перевагу.

^b Після раніше застосовуваних ХІТ і BCRi.

^c Повторне призначення схеми FCR не рекомендується.

У разі прогресування захворювання на фоні прийому BCRi після раніше проведеної ХІТ терапією, яка має перевагу, є схема на основі венетоклаксу,^{59,60} оскільки зміна лікування на іншу схему ХІТ або інший препарат BCRi не забезпечує тривалих ремісій [рівень доказовості III, клас рекомендації B].⁶¹

У разі якщо після раніше проведеної обмеженої у часі терапії ремісія була тривалою (> 3 років), пацієнтам може бути повторно призначена та ж схема лікування, хоча відповідні доказові дані наразі обмежені, і результати довгострокового спостереження у такій ситуації відсутні [рівень доказовості II, клас рекомендації B].⁶²

Коментар робочої групи: При лікуванні рефрактерних/рецидивних форм хронічного лімфоїдного лейкозу можливе застосування леналідоміду в комбінації з ритуксимабом (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 3.2022 – June 3, 2022). Водночас слід зауважити, що станом на 01.07.2022 для лікарського засобу леналідомід в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України, відсутні показання хронічний лімфоїдний лейкоз.

Роль трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та засобів клітинної терапії. Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (аутоТСК) не є корисною при ХЛЛ [рівень доказовості I, клас рекомендації D].⁶³ Можливість алогенної трансплантації стовбурових клітин (алоТСК) слід розглянути⁶⁴ у таких пацієнтів:

- Пацієнти з наявністю мутації *TP53* або *del(17p)*, які виявилися рефрактерними до ХІТ, але повністю відповідають на терапію інноваційними інгібіторами. Можливість алоТСК слід обговорити з таким пацієнтом як варіант радикального лікування, якщо ризики, пов'язані з трансплантацією, є низькими;⁶³
- Пацієнти, які виявилися рефрактерними до ХІТ та до терапії інноваційними інгібіторами, навіть пацієнти з підвищеним ризиком смертності, не пов'язаної з рецидивом [≥ 3 балів за Індексом коморбідності для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (НСТ-СІ)] [рівень доказовості III, клас рекомендації B];⁶⁵
- Пацієнти з трансформацією Ріхтера у фазі ремісії після проведеної терапії, що є клонально спорідненим з ХЛЛ.

Лікування Т-клітинами з химерними антигенними рецепторами (CAR-T) або антитілами до біспецифічного рекрутера Т-клітин (BiTE) у рамках клінічних досліджень може бути альтернативою алоТСК для усіх трьох груп [рівень доказовості V, клас рекомендації B]. Хоча наразі менше досвіду щодо лікування CAR-T клітинами при ХЛЛ, воно дуже відрізняється від алоТСК принаймні за двома аспектами:

- Нижча смертність, не пов'язана з рецидивом, та інші, переважно гострі токсичні реакції (синдром вивільнення цитокінів; синдром енцефалопатії, пов'язаної з CAR-T клітинами), що робить цей варіант лікування доступним для пацієнтів з деякими супутніми захворюваннями;
- Нез'ясований потенціал виліковування у довгостроковій перспективі.

Лікування ускладнень ХЛЛ. Лікування пацієнтів з аутоімунною цитопенією має здійснюватися відповідно до положень «Настанови консенсусної конференції ESMO з ведення злоякісної лімфоми»⁶⁶ та «Міжнародного семінару стосовно настанов з ведення ХЛЛ».⁹ Більшість пацієнтів з аутоімунною цитопенією, зокрема ті, що мають теплові аутоантитіла, відповідають на високі дози кортикостероїдів [рівень доказовості III, клас рекомендації B]. Для пацієнтів, які не відповідають на кортикостероїди, ритуксимаб як монотерапія або у комбінації з циклофосфамідом і дексаметазоном може бути раціональним варіантом лікування,⁶⁷ як і терапія за схемою BR⁶⁸ [рівень доказовості III, клас рекомендації B]. Нещодавно також були отримані багатообіцяючі дані щодо ефективності для препаратів BCRi [рівень доказовості III, клас рекомендації B].⁶⁹ У пацієнтів з резистентною аутоімунною цитопенією

рекомендоване лікування основного захворювання, ХЛЛ, перш ніж розглядати питання виконання спленектомії.

У пацієнтів з ХЛЛ частими є інфекційні захворювання. У зв'язку з цим необхідно обмежити використання імуносупресорів, наприклад кортикостероїдів. Застосування профілактичної системної замісної терапії Ig не впливає на ЗВ⁷⁰ і рекомендується лише у пацієнтів з важкою гіпогаммаглобулінемією та повторюваними чи важкими інфекціями [рівень доказовості I, клас рекомендації A]. Профілактичне застосування антибіотиків та противірусних препаратів має здійснюватися переважно у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями та/або дуже високим ризиком розвитку інфекцій (наприклад, профілактика пневмоцистної пневмонії за допомогою ко-тримоксазолу під час лікування ХІТ на основі аналогів пурину або іделалісибу) [рівень доказовості IV, клас рекомендації B]. У пацієнтів, які отримують ібрутиніб, у разі супутнього застосування кортикостероїдів зростає ризик грибкових інфекцій.⁷¹ З огляду на потенційні лікарські взаємодії та низьку частоту грибкових інфекцій рутинна профілактика протигрибковими препаратами у таких випадках наразі не рекомендується.

Коментар робочої групи: *Ко-тримоксазол – торговельна назва комбінованого лікарського засобу сульфаметоксазол+триметоприм.*

Хоча у пацієнтів з ХЛЛ та інфекціями кровотоку до початку терапії підвищена смертність, наразі відсутні дані на користь профілактичного використання будь-яких антибіотиків на ранніх стадіях ХЛЛ.⁷² Проте, на ранніх стадіях ХЛЛ рекомендується вакцинація проти пневмококової інфекції та вакцинація проти сезонного грипу [рівень доказовості IV, клас рекомендації B].

Оцінка відповіді на лікування. Оцінка відповіді на лікування здійснюється за результатами ретельного загального медичного огляду та загального аналізу крові з підрахунком вмісту клітин крові. Для підтвердження повної ремісії та визначення статусу щодо МЗЗ у рамках клінічних досліджень необхідно виконувати біопсію кісткового мозку та оцінку МЗЗ [рівень доказовості III, клас рекомендації B], а також КТ-сканування [рівень доказовості IV, клас рекомендації C].² Для оцінки відповіді на лікування за межами клінічних досліджень біопсія кісткового мозку і КТ-сканування можуть бути корисними, але не є обов'язковими. Для оцінки ефективності інноваційних засобів лікування, які використовуються для безперервної терапії, у рамках клінічних досліджень може бути необхідним виконувати повторні КТ-сканування.

Виявлення МЗЗ за допомогою багатоколірної проточної цитометрії або ЗТ-ПЛР має значний прогностичний вплив після ХІТ,^{73,74} а також після застосування комбінацій венетоклаксу плюс антитіло до CD20.⁷⁵ Пацієнти з відсутністю визначуваних ознак МЗЗ після терапії мають більшу тривалість відповіді та вищу виживаність. Додаткові клінічні наслідки отримання

позитивних результатів визначення МЗЗ після терапії для інтенсифікації лікування наразі залишаються нез'ясованими, окрім пацієнтів, у яких виконується алоТСК, коли отримання позитивних результатів визначення МЗЗ може стати приводом для зменшення інтенсивності застосовуваної імуносупресивної терапії, для призначення інфузій донорських лейкоцитів або для початку антилейкемічної підтримувальної терапії. У зв'язку з цим оцінка МЗЗ загалом не рекомендується для моніторингу після терапії за межами клінічних досліджень. Цей підхід може змінитися найближчим часом, оскільки наразі все більше зусиль докладається до того, щоб визначити, чи можна відмінити препарати таргетної терапії на основі статусу за наявності МЗЗ.⁷⁵⁻⁷⁷

Рекомендації

- Рішення щодо типу терапії першої лінії приймається з огляду на наявність мутації *TP53* або *del(17p)*, наявність мутації *IGHV*, вік, наявність супутніх захворювань та застосовувані супутні лікарські засоби [рівень доказовості II, клас рекомендації A].
- ХЛЛ з відсутністю мутації *IGHV* і з відсутністю мутації *TP53* або *del(17p)* (у разі однакової ефективності експерти надають перевагу обмеженим у часі схемам лікування):
 - Пацієнти з добрим загальним станом здоров'я: ібрутиніб [рівень доказовості I, клас рекомендації A] (дані щодо інших препаратів ВТКі для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я ще не отримані); ХІТ необхідно уникати через гірший вплив на виживаність, але вона може використовуватися, якщо інші варіанти лікування недоступні [рівень доказовості I, клас рекомендації A]. Альтернативою для препаратів ВТКі може бути терапія венетоклаксом плюс обінутузумаб, але дані щодо такої терапії для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я ще не отримані [рівень доказовості III, клас рекомендації A],
 - Пацієнти з поганим загальним станом здоров'я: венетоклаксом плюс обінутузумаб або ібрутиніб або акалабрутиніб [рівень доказовості I, клас рекомендації A] або хлорамбуцил плюс обінутузумаб.
- ХЛЛ з наявністю мутації *IGHV* і з відсутністю мутації *TP53* або *del(17p)* (у разі однакової ефективності експерти надають перевагу обмеженим у часі схемам лікування):
 - Пацієнти з добрим загальним станом здоров'я: ХІТ в залежності від віку (схема FCR або BR) або ібрутиніб [рівень доказовості I, клас рекомендації A]. Альтернативою для препаратів ВТКі може бути терапія венетоклаксом плюс обінутузумаб, але дані щодо такої терапії для пацієнтів із добрим загальним станом здоров'я ще не отримані [рівень доказовості III, клас рекомендації A],
 - Пацієнти з поганим загальним станом здоров'я: венетоклаксом плюс обінутузумаб [рівень доказовості I, клас рекомендації A] або хлорамбуцил

плюс обінутузумаб або ібрутиніб або акалабрутиніб [рівень доказовості I, клас рекомендації A].

- Наявність мутації *TP53* або del(17p): ібрутиніб або акалабрутиніб або венетоклакс плюс обінутузумаб або венетоклакс як монотерапія або іделалісіб плюс ритуксимаб [рівень доказовості III, клас рекомендації A].
- Ранній рецидив: зміна терапії на венетоклакс плюс ритуксимаб або ібрутиніб або акалабрутиніб або інший препарат ВТКі, якщо він схвалений та доступний [рівень доказовості I, клас рекомендації A].
- Пізній рецидив і відсутність del(17p) або мутації *TP53*: ібрутиніб або венетоклакс плюс ритуксимаб або повторне призначення препаратів, які використовувалися для терапії першої лінії [рівень доказовості II, клас рекомендації B].
- Аутоімунну цитопенію слід лікувати кортикостероїдами. У пацієнтів, які не відповідають на кортикостероїди, слід зважити можливість лікування ХЛЛ антитілами до CD20 або також препаратами BCRі [рівень доказовості IV, клас рекомендації A].
- Окрім пацієнтів, у яких була виконана алоТСК, оцінка МЗЗ наразі поки що не рекомендується як рутинний клінічний тест [рівень доказовості IV, клас рекомендації C].

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ДОВГОСТРОКОВІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ

На сьогоднішній день точно невідомо, чи ті тривалі ремісії, які спостерігаються у меншій частині пацієнтів після ХІТ або алоТСК, а також після застосування комбінацій на основі венетоклаксу, є еквівалентними до функціонального виліковування, що відмічається у певної частки пацієнтів. У зв'язку з цим для усіх пацієнтів рекомендується позитивний нагляд і подальше спостереження. У повністю асимптомних пацієнтів подальше спостереження має включати виконання загальних аналізів крові з визначенням вмісту клітин крові та пальпацію ЛВ, печінки і селезінки кожні 3-12 місяців в залежності від перебігу захворювання. Особливу увагу слід приділяти виникненню аутоімунної цитопенії. Крім того, у пацієнтів з ХЛЛ у 2-7 разів підвищений ризик розвитку вторинних злоякісних захворювань [переважно солідних злоякісних пухлин, але також і вторинного МДС або гострого мієлобластного лейкозу (ГМЛ)].

Трансформація Ріхтера

Трансформація до дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ) відмічається у 2%-15% пацієнтів з ХЛЛ протягом їхнього захворювання, особливо після кількох ліній ХІТ. Діагноз необхідно підтвердити патогістологічним дослідженням ЛВ (матеріалу, взятого шляхом біопсії або хірургічного видалення). Для контролю при біопсії може бути корисним виконання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)/КТ-сканування [рівень доказовості IV, клас рекомендації C]. Трансформація Ріхтера до ДВВКЛ, як

правило, супроводжується несприятливим прогнозом, особливо якщо ДВВКЛ є клонально спорідненою з ХЛЛ та/або якщо пацієнт раніше отримувал яку-небудь терапію з приводу ХЛЛ. З цієї причини наполегливо рекомендується визначити наявність клональної спорідненості між ДВВКЛ і ХЛЛ за допомогою порівняння послідовностей IGHV. Схеми лікування у разі трансформації Ріхтера включають препарати, що використовуються при ДВВКЛ, такі як ритуксимаб, циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин та дексаметазон (R-СНОР). Застосування більш інтенсивних схем лікування, таких як ритуксимаб, циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин та дексаметазон з чергуванням з метотрексатом і цитарабіном (R-гіперCVAD) або оксаліплатин, флударабін, цитарабін і ритуксимаб (OFAR), не покращує клінічні наслідки і може призводити до виникнення значних токсичних реакцій [рівень доказовості IV, клас рекомендації D]. Якщо це можливо, такі пацієнти повинні бути включені у клінічні дослідження.

Тривалість відповіді на лікування при трансформації Ріхтера, як правило, є короткою, і всім пацієнтам з клонально спорідненою трансформацією Ріхтера необхідно рекомендувати виконання алоТСК у разі наявності відповідного донора та достатньо доброго загального стану здоров'я пацієнта [рівень доказовості IV, клас рекомендації B].⁷⁸ У пацієнтів, які не підходять для виконання алоТСК, можна розглянути можливість виконання аутоТСК.⁷⁹ Якщо ХЛЛ і ДВВКЛ є клонально неспорідненими через різні перегрупування в гені Ig, захворювання слід лікувати як ДВВКЛ de novo, оскільки ДВВКЛ є вторинним злякисним захворюванням (тобто схема R-СНОР як терапія першої лінії, з резервним варіантом виконання трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів, які не відповіли на терапію за схемою R-СНОР або у яких виник рецидив після такої терапії).⁷⁸

Трансформація ХЛЛ до лімфоми Ходжкіна (ЛХ) є окремим випадком, хоча вона також охоплюється терміном «трансформація Ріхтера». У цій ситуації стандартна ХТ, що призначається при ЛХ, часто дозволяє досягти тривалих ремісій.⁷⁸

Рекомендації

- Трансформація до ДВВКЛ відмічається у 2%-15% пацієнтів з ХЛЛ протягом їхнього захворювання, особливо після кількох ліній ХІТ. Діагноз трансформації необхідно підтвердити патогістологічним дослідженням ЛВ (матеріалу, взятого шляхом біопсії або хірургічного видалення). Для контролю при біопсії може бути корисним виконання ПЕТ/КТ-сканування [рівень доказовості IV, клас рекомендації C].
- Тривалість відповіді на лікування при трансформації Ріхтера, як правило, є короткою, і всім пацієнтам з клонально спорідненою трансформацією Ріхтера необхідно рекомендувати виконання алоТСК у разі наявності відповідного донора та достатньо доброго загального стану здоров'я пацієнта [рівень доказовості IV, клас рекомендації B].

- У разі клонально неспорідненого захворювання ДВВКЛ слід лікувати як ДВВКЛ de novo.
- Трансформація ХЛЛ до варіанту ЛХ має лікуватися за допомогою стандартної ХТ, що призначається при ЛХ.

МЕТОДОЛОГІЯ

Ця Настанова для клінічної практики була розроблена у відповідності до стандартних операційних процедур ESMO для розробки Настанов для клінічної практики (<http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). Відповідна література була відібрана авторами-експертами. Рівні доказовості і класи рекомендацій були зазначені з використанням системи, що наводиться у Додатковій таблиці S1, доступній за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.⁸⁰ Твердження, наведені без зазначення рівнів доказовості і класів рекомендацій, були розцінені як такі, що відображають обґрунтовану стандартну клінічну практику, експертами і керівництвом ESMO. Цей документ пройшов процедуру анонімної оцінки зовнішніми експертами.

Літературні джерела

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
3. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94:121-128.
4. Miguet L, Lennon S, Baseggio L, et al. Cell-surface expression of the TLR homolog CD180 in circulating cells from splenic and nodal marginal zone lymphomas. *Leukemia*. 2013;27:1748-1750.
5. 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.
6. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32:1070-1080.
7. Kantorova B, Malcikova J, Smardova J, et al. TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia: comparison of different detection methods. *Tumour Biol*. 2015;36:3371-3380.
8. Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations. *Leukemia*. 2017;31:1477-1481.
9. 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.
10. Boudin L, Patient M, Tsogou PTN, et al. Successful treatment with ribavirine for chronic hepatitis E in chronic lymphocytic leukemia treated with Ibrutinib. *Bull Cancer*. 2019;106:84-85.
11. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a metaanalysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17:779-790.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-3068.
13. 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.
14. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-234.

15. 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.
16. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-1916.
17. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:4473-4479.
18. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131:2357-2366.
19. 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.
20. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131:1910-1919.
21. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225-2236.
22. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365:2497-2506.
23. Bretones G, Alvarez MG, Arango JR, et al. Altered patterns of global protein synthesis and translational fidelity in RPS15-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132:2375-2388.
24. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-3254.
25. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013;27:1100-1106.
26. Herling CD, Klaumunzer M, Rocha CK, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucilbased chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood*. 2016;128:395-404.
27. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations and clinical impact. *Blood*. 2019;133:1205-1216.
28. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152:714-726.
29. 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.
30. 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.

31. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121:1403-1412.
32. Delgado J, Doubek M, Baumann T, et al. Chronic lymphocytic leukemia: a prognostic model comprising only two biomarkers (IGHV mutational status and FISH cytogenetics) separates patients with different outcome and simplifies the CLL-IPI. *Am J Hematol*. 2017;92:375-380.
33. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, et al. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmuno or targeted therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2018;97:2005-2008.
34. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*. 2016;128:2181-2183.
35. 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.
36. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017;31:2833-2837.
37. Shanafelt T, Wang V, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443.
38. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-2528.
39. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:43-56.
40. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-1291.
41. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133:1011-1019.
42. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443.
43. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1188-1200.

44. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208-215.
45. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303-309.
46. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*. 2018;180:666-679.
47. de Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, et al. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017;102:1629-1639.
48. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928-942.
49. 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.
50. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602-1604.
51. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135:1204-1213.
52. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134:851-859.
53. Fornecker LM, Aurrant-Schleinitz T, Michallet AS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol*. 2015;90:511-514.
54. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-1120.
55. 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.
56. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab. *Blood*. 2019;133:2031-2042.
57. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-2861.

58. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997-1007.
59. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:65-75.
60. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131:1704-1711.
61. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*. 2017;28:1050-1056.
62. Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood*. 2017;129:3362-3370.
63. Brion A, Mahe B, Kolb B, et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:542-548.
64. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132:892-902.
65. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-2919.
66. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24:561-576.
67. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamidedexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:473-478.
68. Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol*. 2015;90:204-207.
69. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, et al. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019;94:E183-E185.
70. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:764-772.
71. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131:1955-1959.

72. Andersen MA, Moser CE, Lundgren J, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia*. 2019;33:662-670.

73. 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.

74. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30:980-988.

75. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclaxrituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37:269-277.

76. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1215-1228.

77. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2722-2729.

78. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131:2761-2772.

79. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:2211-2217.

80. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:139-144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1994;18:421).

81. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;0124:49-62.