

**Национальное Гематологическое общество
Российское профессиональное общество онкогематологов**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПО
обследованию и лечению больных
хроническим лимфолейкозом**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014 год

**Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко,
профессора И.В.Поддубной**

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Пospelова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

**Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г,
2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).**

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск
 ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург
 НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара
 Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.
 Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.
 Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.
 Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.
 Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.
 Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.
 Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.
 Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.
 Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.
 Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.
 Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.
 Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.
 Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.
 Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.
 Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.
 Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.
 Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Список сокращений

АГ – антиген
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия
АТ – антитело
БПВ – беспрогрессивная выживаемость
БРВ – безрецидивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КИК – кумулятивный индекс коморбидности
МОБ – минимальная остаточная болезнь
нПР – нодулярная частичная ремиссия
ОВ – общая выживаемость
ОО – общий ответ
ПК – периферическая кровь
ПР – полная ремиссия
Пр – прогрессия
Сб – стабилизация
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХЛЛ – хронический лимфолейкоз
ЧР – частичная ремиссия
BR – химиотерапевтический режим, содержащий бендамустин и ритуксимаб
CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)
CMV – цитомегаловирус (citomegalovirus)
FC – химиотерапевтический режим, содержащий флударабин и циклофосфан
FCR – химиотерапевтический режим, содержащий флударабин, циклофосфан и ритуксимаб
FCMR – химиотерапевтический режим, содержащий флударабин, циклофосфан, митоксантрон и ритуксимаб
FISH – флуоресцентная гибридизация *in situ*

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Методология	7
Диагностика	
Критерии диагноза	7
План обследования	8
Определение стадии	10
Формулировка диагноза	10
Лечение	
Показания к началу терапии	11
Обоснование лечебной тактики	12
Лечение молодых пациентов	13
Лечение пациентов пожилого возраста	14
Лечение пациентов старческого возраста	14
Поддерживающая терапия	15
Выбор терапии второй и последующих линий	15
Показания к спленэктомии	15
Показания к лучевой терапии	16
Новые препараты	16
Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска	16
Определение эффективности лечения	17
Приложение	18
Литература	21

ВВЕДЕНИЕ

Определение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – опухоль, характеризующаяся накоплением зрелых лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD19, CD23, CD20, CD5. Клиническое течение ХЛЛ варьируемо.

Эпидемиология

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. Частота его в Европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 80 лет она составляет >30:100 000 в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в Европейских странах составляет 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже и медиана возраста на момент установления диагноза меньше, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян.

Уровни доказательности

Рекомендации разработаны с учетом уровней доказательности (таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Классы доказательств
Ia	Доказательность, основанная на мет-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица 2. Уровни рекомендаций

Уровень рекомендации	Уровни доказательности	Описание
A	Ia, Ib	Требует по крайней мере одно рандомизированного исследования хорошего качества и последовательности Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества
C	IV	

Методология разработки клинических рекомендаций

Российское профессиональное общество онкогематологов под руководством профессора И.В.Поддубной и Национальное гематологическое общество под руководством профессора В.Г.Савченко выступили с инициативой написания Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Данное начинание было поддержано профессором F.Cavalli (Швейцария) из Швейцарского южного онкологического института, который согласился стать третьим руководителем проекта. Учитывающая комментарии российских и зарубежных экспертов версия документа была отправлена на рассмотрение в Национальную всеобщую раковую сеть США (NCCN). Совещание с ведущими экспертами NCCN состоялось в декабре 2012 г. в Москве. Динамичное развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. В этой связи клинические рекомендации должны быть динамическим документом. Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Обсуждение данной версии рекомендаций состоялось 19 апреля 2014 года в рамках 2-го национального конгресса гематологов России. Рекомендации предназначены для онкогематологов, химиотерапевтов, хирургов-онкологов, радиологов и администраторов здравоохранения.

Диагностика

1. Критерии диагноза

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

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

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

Для постановки диагноза хронического лимфолейкоза требуется анализ крови и иммунофенотипическое исследование. Диагноз устанавливается при выявлении более 5000 клональных В-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови. Клетки ХЛЛ экспрессируют антиген CD5 и В-клеточные маркеры CD19, CD20, и CD23. Уровень экспрессии поверхностных иммуноглобулинов, CD20 и CD79b на клетках ХЛЛ ниже, чем

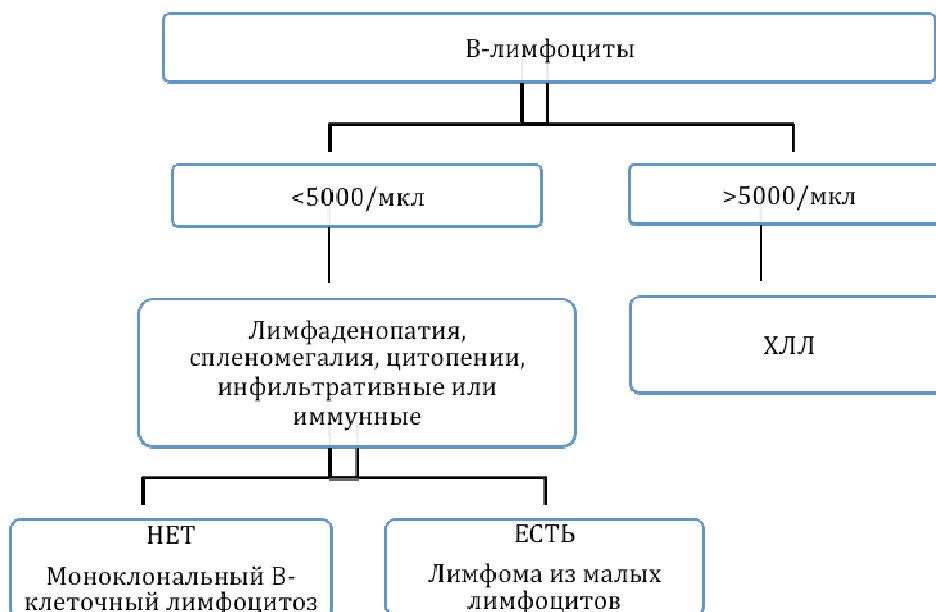
на нормальных В-лимфоцитах. Для лимфомы из клеток мантийной зоны также характерна экспрессия CD5, но не характерна экспрессия CD23. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз характеризуется высокой экспрессией CD20; на клетках В-ПЛЛ в 50% случаев отсутствует CD5. В мазке крови клетки ХЛЛ выглядят как лимфоциты с узким ободком цитоплазмы и плотным ядром и частично агрегированным хроматином, без отчетливого ядрышка. Возможна примесь более крупных атипичных клеток, клеток с расщепленными ядрами и пролимфоцитов, это не противоречит диагнозу ХЛЛ. При выявлении более 55% пролимфоцитов в крови диагностируется В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Для ХЛЛ характерно выявление в крови разрушенных клеток – теней Гумпрехта.

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

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

Схема 1.

Критерии диагноза ХЛЛ, МВКЛ, ЛМЛ



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

2. План обследования

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

1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки, осмотром миндалин
2. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов
3. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее¹
4. Трепанобиопсия и миелограмма
5. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, билирубина, мочевой кислоты, трансаминаз и ЛДГ.
6. Электрофорез и иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи
7. Прямая проба Кумбса
8. УЗИ брюшной полости. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов относится к желательным, но не обязательным процедурам.
9. Рентгенография грудной клетки
10. Определение маркеров вирусов гепатитов В², С и цитомегаловируса

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

11. Цитогенетическое исследование и/или FISH³

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

3. Определение стадии

Стадирование осуществляется по результатам обследования в соответствии с критериями классификации J.L. Binet (табл. 3)

Таблица 3.

Стадии ХЛЛ по Binet

Стадия	Характеристика	Медиана выживаемости, мес.	% больных в дебюте
А	Нв >100 г/л, тромбоциты >100 x 10 ⁹ /л Поражено < 3 лимфатических областей	> 120	60%
В	Нв >100 г/л, тромбоциты >100 x 10 ⁹ /л Поражено >3 лимфатических областей	61	30%
С	Гемоглобин < 100 г/л ИЛИ Уровень тромбоцитов < x 10 ⁹ /л	32	10%

Под лимфатическими областями понимают:

- шейные лимфоузлы
- подмышечные лимфоузлы (с одной или двух сторон)
- паховые лимфоузлы (с одной или двух сторон)

2 Всем больным, которым планируется назначение ритуксимаб-содержащих режимов, необходимо проводить развернутое вирусологическое обследование для выявления маркеров вируса гепатита В, включающее Нbs-антиген и антитела к вирусу гепатита В (anti-Hbs, anti-Hbe). При выявлении антител к вирусу гепатита В (anti-Hbs) показано исследование ДНК вируса гепатита В в сыворотке. Наличие Нbs-антигена или наличие ДНК вируса гепатита у серопозитивного пациента является относительным противопоказанием к проведению терапии ритуксимабом. Для пациентов с гепатитом В лечение ритуксимаб-содержащими режимами должно проводиться при профилактическом назначении энтекавира. Энтекавир назначается на весь период лечения и не менее года после завершения терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования ДНК вируса гепатита В в крови. Оптимальная продолжительность терапии энтекавиром после завершения терапии ритуксимабом не определена.

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

- печень
- селезенка

4. Формулировка диагноза

Диагноз хронического лимфолейкоза должен складываться из 5 составляющих:

1. Стадия по классификации Vinet указывается на текущий момент. В диагнозе рекомендуется отметить наличие массивной лимфаденопатии (размеры >5 см, образование конгломератов)
2. Указание на наличие высокого риска (наличие делеции 17p, мутаций TP53). Никаких других прогностических категорий, кроме указания высокого риска в диагнозе не требуется. Иными словами, если делеция 17p не найдена, это не нужно указывать специально в диагнозе
3. Информация о предшествующей терапии
4. Фаза: без показаний к терапии, ремиссия, ранний рецидив, поздний рецидив (первый, второй, n-ый), прогрессирование
5. Осложнения

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

Примеры формулировки диагноза:

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

Лечение

1. Показания к началу терапии В-клеточного хронического лимфолейкоза.

Около 40% пациентов (две трети больных, имеющих стадию А в дебюте) имеют медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с тлеющим течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. Поэтому терапия ХЛЛ должна начинаться при наличии следующих показаний (Ia):

1. Один или более симптомов интоксикации:

- потеря веса >10% массы тела за 6 месяцев (если пациент не предпринимал мер к похуданию)
 - ECOG \geq 2
 - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции
 - ночные поты без признаков инфекции
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга
 3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону
 4. Большие размеры селезенки (>6 см ниже реберной дуги), явное увеличение селезенки
 5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия
 6. Прирост лимфоцитоза более, чем на 50% за 2 месяца; Время удвоения (ВУЛ) лимфоцитов менее 6 месяцев

Пациенты в стадии А с АИГА или ИТП должны получать лечение по поводу этих осложнений, а не противолейкозную терапию. Бессимптомная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секретиции сами по себе не являются показанием к лечению.

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

2. Обоснование лечебной тактики.

Выбор терапии у больных ХЛЛЛ базируется на трех группах факторов:

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

Хронический лимфолейкоз в настоящее время не излечим, и большинство заболевших – пожилые люди. В этой связи возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологическая характеристика опухолевых клеток. Поэтому распределение пациентов на терапевтические группы основывается на соматическом статусе больных и коморбидности (таблица 4). Существует объективная шкала оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний – CIRS (cumulative illness rating score).

Таблица 4.

Подразделение на группы больных с ХЛЛЛ

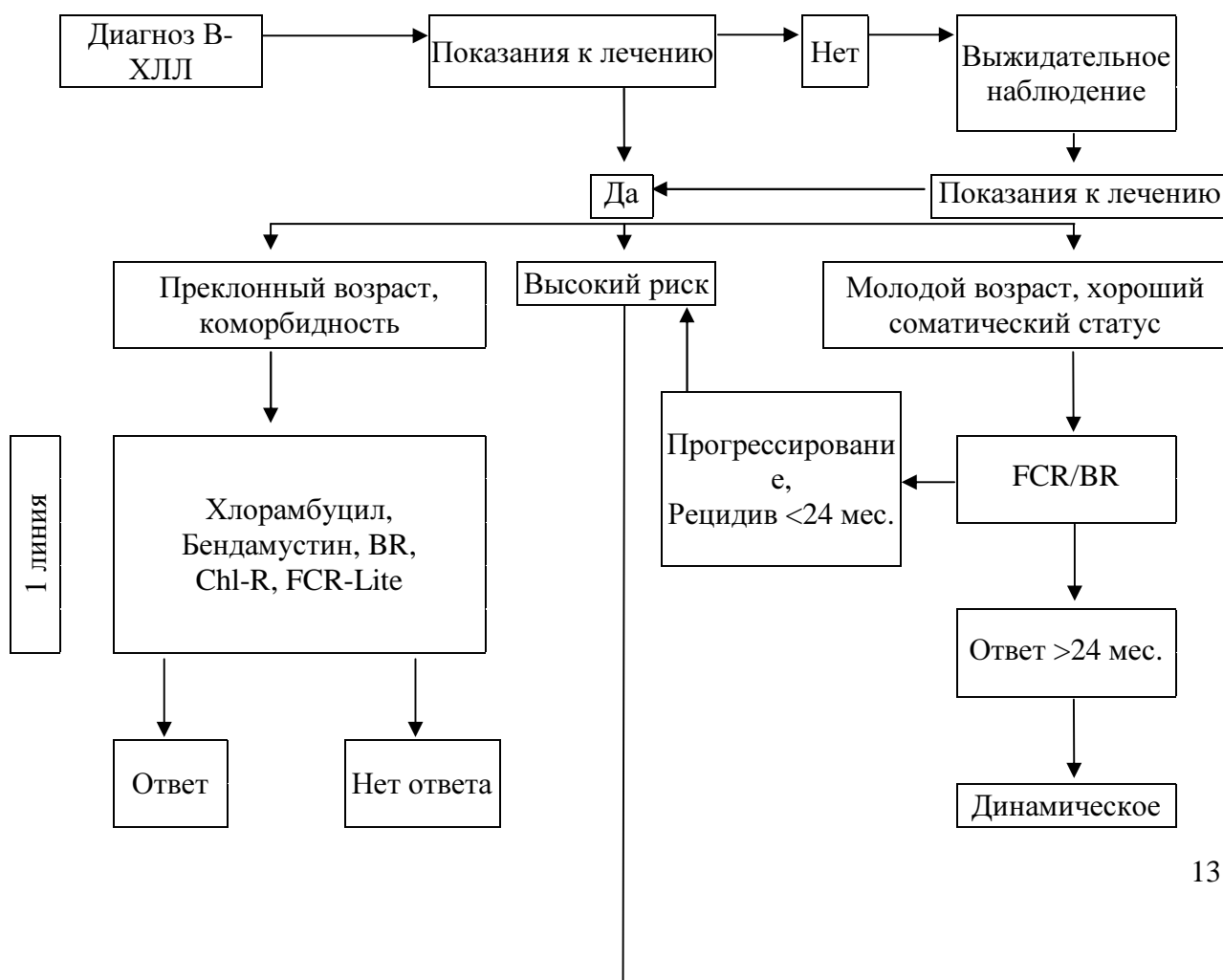
Возраст	Молодой	Преклонный	Старческий
Кумулятивный индекс коморбидности	<6	>7	Органная недостаточность
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная
Выбор терапии	FCR	Не определен	Индивидуален

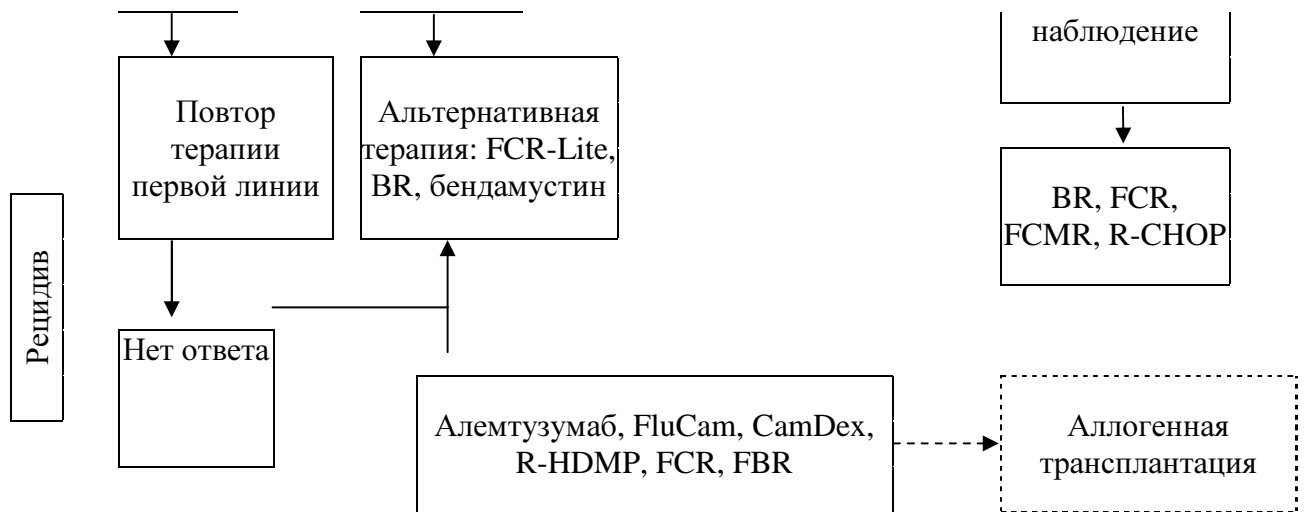
В реальной клинической практике оценка кумулятивного индекса коморбидности не требуется. Ориентировочное распределение пациентов на эти три группы имеет большое значение, поскольку определяет цели лечения. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться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

Общая схема терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом представлена на схеме 2.

Схема 2

Общая схема терапии хронического лимфолейкоза





3. Лечение молодых пациентов

Стандартом терапии первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом является режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) (Ib). Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных. Высокая эффективность комбинированных режимов с флударабином и ритуксимабом продемонстрирована в ретроспективных сравнениях.

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

4. Лечение пациентов пожилого возраста

Общепринятого стандарта в лечении этой группы пациентов нет. Ранее в этой категории пациентов нередко применялась монотерапия флударабином. В настоящее время это лечение не рекомендуется (Ib, A). Монотерапия флударабином в 5-дневном формате менее эффективна, по сравнению с режимом FC и оказывает более выраженный иммуносупрессивный эффект (Ib, A). В исследовании CLL5 немецкой группы показано, что монотерапия хлорамбуцилом более безопасна по сравнению с монотерапией флударабином. В лечении пожилых пациентов может применяться хлорамбуцил. Добавление моноклонального антитела к хлорамбуцилу улучшает результаты лечения при допустимой токсичности (Ib, A). В двух нерандомизированных исследованиях P. Hillmen и R. Foа показано, что добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу (режим Chl-R) увеличивает медиану беспродвижной выживаемости с 18 до 24 мес. (IIa, B). В рандомизированном исследовании немецкой группы CLL11 показано, что комбинация ритуксимаба и хлорамбуцила превосходит по эффективности монотерапию хлорамбуцилом, но различий в общей выживаемости не достигнуто. В этом же исследовании продемонстрирована высокая эффективность обинутумаба. Комбинация обинутумаба с хлорамбуцилом превзошла монотерапию хлорамбуцилом по всем показателям эффективности, включая общую выживаемость.

У группе пожилых пациентов может применяться бендамустин. В исследовании CLL10 показано, что режим BR менее токсичен, по сравнению с режимом FCR. У части пожилых пациентов могут проводиться бендамустин-содержащие режимы (IV, C).

В нескольких исследованиях, опубликованных в последние годы, было показано, что модифицированные варианты режима FCR эффективны и удовлетворительно переносятся пожилыми пациентами. Так по предварительным данным Российского рандомизированного исследования применение режима FCR-Lite позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования пожилых больных ХЛЛ до 37,1 мес. (по сравнению с 26 мес. при применении режима Chl-R) без статистически значимого увеличения токсичности (II, B).

5. Лечение пациентов старческого возраста.

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

6. Поддерживающая терапия.

К настоящему времени опубликованы разносторонние данные по использованию ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии при ХЛЛ. Данные об эффективности свидетельствуют, что при достижении частичной ремиссии, выявлении остаточной популяции клеток ХЛЛ в крови или костном мозге, поддерживающая терапия ритуксимабом может увеличивать время до рецидива (IV, C). Описаны случаи эрадикации МОБ на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом. Поддерживающая терапия алемтузумабом эффективна, но токсичность неоправданно высока (IIb, B).

7. Выбор терапии второй и последующих линий.

Выбор терапии рецидивов зависит от нескольких факторов:

- терапии первой линии
- времени наступления рецидива
- клинической картины в рецидиве

У больных с ранним рецидивом руководствуются рекомендациями, представленными в разделе ХЛЛ высокого риска.

У больных с поздним рецидивом выбор зависит от терапии первой линии. Повторное проведение флударабин-содержащих курсов возможно при условии, что при проведении этой терапии в первой линии не наблюдалось значительной токсичности - тяжелых затяжных цитопений, повлекших за собой многомесячные перерывы в лечении, и

развития тяжелых инфекционных осложнений. В качестве терапии второй линии можно вернуться к той же схеме. Если ранее лечение проводилось по программе FC, в качестве второй линии может применяться FCR. У больных с цитопениями может быть эффективен режим R-HDMP (ритуксимаб в сочетании с высокими дозами стероидов). В исследованиях II фазы получены убедительные данные об эффективности режима BR (бендамустин + ритуксимаб). У больных, ранее получавших хлорамбуцил, может быть эффективна терапия бендамустином, режимами BR и FCR-Lite. Выбор терапии третьей и последующих линий настоящими рекомендациями не регламентируется.

8. Показания к спленэктомии при хроническом лимфолейкозе

Спленэктомия может использоваться в терапии ХЛЛ, в том числе в дебюте болезни. Ее выполняют когда проблемы, связанные со спленомегалией, превосходят риск, сопряженный с оперативным вмешательством, и опасность инфекционных осложнений в дальнейшем. Показаниями к спленэктомии являются:

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

9. Показания к лучевой терапии при хроническом лимфолейкозе

Как самостоятельный метод лечения, лучевая терапия не должна использоваться в терапии ХЛЛ. Тем не менее, этот метод высоко эффективен в терапии локальных проявлений болезни – лимфатические узлы значительных размеров одной зоны. В том числе, этот метод может использоваться для контроля локальных очагов болезни у пациентов, находящихся на выжидательном наблюдении. В этом случае облучению подвергают вовлеченные зоны в дозе 20 - 30 Грей. Более развернутая лучевая терапия может использоваться в лечении пациентов с рецидивами, получавшими множество вариантов терапии.

Новые препараты (в стадии регистрации)

В настоящее время планируется регистрация в России новых препаратов, - ибрутиниба и обинутузумаба.

Ибрутиниб – таргетный ингибитор брутон-тирозинкиназы, подавляет передачу сигнала через В-клеточный рецептор, который определяет жизнеспособность клеток ХЛЛ. В клинических испытаниях эффективность ибрутиниба в монорежиме составила 71% в группе больных с рецидивами ХЛЛ. Более того, ибрутиниб оказался так же эффективен у больных, относящихся к категории высокого риска.

Обинутузумаб – гликоинженерное моноклональное антитело II типа к CD20. В исследовании немецкой группы по изучению ХЛЛ (CLL11) показано, что обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом превосходит по эффективности комбинацию ритуксимаба и

хлорамбуцила и монотерапию хлорамбуцилом. Добавление обинтузумаба к хлорамбуцилу приводит к увеличению общей выживаемости.

Лечение хронического лимфолейкоза высокого риска.

1. Определение группы высокого риска

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

2. Терапия больных ХЛЛ из группы высокого риска

- Первичным больным с делецией 17p показана трансплантация при наличии возможности для ее проведения (молодой соматически сохраненный пациент, наличие донора или возможность подбора неродственного донора) [III, B]. В качестве режима индукции ремиссии перед трансплантацией предпочтительнее использовать алемтузумаб или алемтузумаб-содержащие режимы. Режим FCR как первая линия терапии позволяет получить полную ремиссию только у 5% больных.
- У больных с состоявшейся рефрактерностью без делеции 17p могут применяться алемтузумаб- или бендамустин-содержащие режимы, комбинация ритуксимаба с высокими дозами стероидных гормонов, режим BR (бендамустин + ритуксимаб) [III, B].
- Больным с состоявшейся рефрактерностью и делецией 17p показана терапия алемтузумабом или алемтузумаб-содержащими режимами. При наличии массивной лимфаденопатии предпочтительнее комбинировать алемтузумаб с высокими дозами стероидов (режим CAM-Pred) [III, B].
- У больных с рефрактерностью к алкилирующим препаратам или монотерапии флударабином без делеции 17p оптимальным выбором является режим FCR.

Определение эффективности лечения

Оценка ответа на лечение должна выполняться в соответствии с критериями, предложенными Международной рабочей группой по хроническому лимфолейкозу (IWCLL) в 2008 г. (см. табл. 3)

Таблица 3

Оценка ответа на лечение при хроническом лимфолейкозе

	ПР	ЧР	Прогрессирование
Параметры, определяющие объем опухоли			
Лимфаденопатия	Нет > 1,5 см	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Гепатомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Спленомегалия	Нет	Уменьшение $\geq 50\%$	Увеличение $\geq 50\%$
Лимфоциты крови	$< 4 \times 10^9/\text{л}$	Уменьшение $\geq 50\%$ от исходного	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного
Костный мозг	Нормоклеточный, < 30% лимфоцитов, нет нодулярного поражения. При гипоклеточном костном мозге – ПР неуточненная	Уменьшение костномозгового инфильтрата или нодулярного поражения на 50%	
Параметры, определяющие функциональную способность костного мозга			
Тромбоциты	$> 100 \times 10^9/\text{л}$	$> 100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение $\geq 50\%$ от исходного по причине ХЛЛ
Гемоглобин	> 11 г/дл	> 11 г/дл или повышение $\geq 50\%$ от исходного	Снижение ≥ 2 г/дл от исходного по причине ХЛЛ
Нейтрофилы	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или повышение $> 50\%$ от исходного	

Приложение: схемы лечения.**Монотерапия хлорамбуцилом – курсовой формат**

- Хлорамбуцил $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Монотерапия хлорамбуцилом – постоянный формат

- Хлорамбуцил $0,07 - 0,2 \text{ мг}/\text{кг}$ внутрь, ежедневно 2-4 недели с последующим подбором дозы

Монотерапия бендамустином

- Бендамустин $90 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, дни 1,2

Лечение возобновляется на 29 день

RB

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Возможно введение бендамустина в дозе 70 мг/м² в первом цикле с эскалацией до 90 мг/м² при хорошей переносимости.

Лечение возобновляется на 22 день

Монотерапия алемтузумабом

- Алемтузумаб 30 мг п/к 3 раза в неделю, 12-18 недель

FCR внутривенный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR пероральный

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 40 мг/м² внутрь, дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

FCR-Lite

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 20 мг/м² внутрь, дни 1-3
- Циклофосфамид 150 мг/м² внутрь, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 6 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

FluCam

- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-3
- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

CamPred

- Алемтузумаб 30 мг п/к, дни 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-HDMP

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22
- Метилпреднизолон 1 г/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 3 курса

FBR

- Флударабин 20 мг/м² в/в кап., дни 2-4 (первый цикл), далее – дни 1-3
- Бендамустин 30 мг/м² в/в кап., дни 1-3 (после флударабина)
- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1

Лечение возобновляется на 29 день

Chl-R

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1 (след. циклы – 500 мг/м² в/в кап.)
- Хлорамбуцил 10 мг/м² внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CD

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 12 мг в/в или внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

R-CHOP

- Ритуксимаб 1 цикл – 375 мг/м² в/в кап., день 1, последующие циклы – 500 мг/м² в/в кап., день 1
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Литература.

1. Dores GM et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139:809-819
2. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, et al. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2004;104:1850-1854.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-1514.
4. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12.
5. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, for the Spanish PETHEMA Group. Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PETHEMA trials. *Leuk Lymphoma* 1991;5:89-92.
6. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:861-868.
7. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology.* 2000;14:221-227.
8. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50:171-178.
9. Goede V, Hallek M. [Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts]. *Der Internist.* 2007;48(11):1232-1237.
10. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:4079-4088.
11. 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(4):975-80.
12. Byrd JC, Stilgenbauer S, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. In: *Hematology 2004: American Society of Hematology Education Program Book.* Washington, DC: American Society of Hematology; 2004:163-183.
13. 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(9747):1164-74.
14. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Бидерман Б.В., и соавт. Ретроспективное сравнение эффективности и токсичности режимов FC и FCR у первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом. *Онкогематология.* 2008;1-2:39-46
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750-7.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-9.

17. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et. al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):885-91.
18. Eichhorst B, 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(16):3382 – 3391
19. Catovsky D, Else M, Richards S. Chlorambucil--still not bad: a reappraisal. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S2-6.
20. J. A. Woyach, A.S. Ruppert, B. Peterson, et.al. Impact of Age on Outcomes Following Initial Therapy with Various Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Regimens in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of CALGB Studies. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:289
21. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine versus chlorambucil as first-line treatment in B-cell chronic lymphocytic leukemia: an updated analysis from an international phase III study. *Blood*. 2008;112:728
22. Hillmen P, Gribben J, Follows G 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. *Blood* 2010;116:697
23. Foon KA, Boyiadzis M, Land R. et al. Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:498-503.
24. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
25. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:294-317.
26. Hallek M, Stahel RA, Greil R. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2005;16(suppl 1):i50-i51.
27. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1755-1762.
28. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et.al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21(1):12-7.
29. 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
30. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554-3561
31. 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

32. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. 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*. 2009;114:89(abstr 205).
33. O'Brien S, Kay NE. Maintenance therapy for B-chronic lymphocytic leukemia. *Clin Advances in Hematol Oncol*. 2011;9(1):22-31
34. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N. et al. Rituximab maintenance In patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) after upfront treatment with rituximab plus fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM): final results of a multicenter phase II trial on behalf of the Spanish CLL Study Group (GELLC). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118:Abstract 293
35. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(11):2048-53.
36. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*. 2008;93(3):475-6.
37. 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
38. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;119:976–84.
39. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et.al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 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(12):5446-56.
40. Rawstron AC, Villmor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-964.
41. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Наумова Е.В. Диагностика минимальной остаточной болезни при В-клеточном хроническом лимфолейкозе методом многопараметрической лазерной проточной цитофлюориметрии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010;9:20-20а