

1.2 Modern treatment strategy of chronic lymphocytic leukaemia

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є одним із найпоширеніших форм хронічних лімфопроліферативних захворювань [13-15]. Вона є пухлиною, субстрат якої складають, переважно, морфологічно "зрілі" лімфоїдні елементи, що мають походження із В- та Т-лімфоцитів [16-19]. Щорічно реєструють близько 100000 нових випадків ХЛЛ у Європі та 7000 у Сполучених Штатах Америки [14, 15, 20]. У Європі та США В-клітинний фенотип діагностують у 95% пацієнтів із ХЛЛ і тільки 5% складають Т-клітинні форми [21]. Середній вік у більшості пацієнтів із ХЛЛ на момент встановлення діагнозу складає у середньому 60 років та у 10-15% - менше 50 років.

Міжнародною робочою нарадою (1989) було запропоновано наступні критерії верифікації діагнозу ХЛЛ: наявність стійкого абсолютного лімфоцитозу в периферичній крові (ПК) понад $10 \times 10^9/\text{л}$; відносна кількість лімфоцитів в аспіраті кісткового мозку (КМ) понад 30%; наявна моноклональна популяція пухлинних лімфоцитів [22]. Діагноз ХЛЛ може бути встановлено при наявності першого та другого критеріїв або усіх трьох. У випадках, коли абсолютна кількість лімфоцитів у ПК становить від 5 до $10 \times 10^9/\text{л}$ або менше $5 \times 10^9/\text{л}$ для встановлення діагнозу ХЛЛ необхідно поєднання другого та третього критеріїв.

У сучасних класифікаціях ХЛЛ та неходжкінські злоякісні лімфоми (НЗЛ) низького ступеня злоякісності (НСЗ) знаходяться в одній групі захворювань. Субстратом їх є клітини, що походять з периферичних Т- або В-клітин [18,19]. Розмежування між різними формами НЗЛ НСЗ і ХЛЛ є нечіткою, стертою, особливо у випадках НЗЛ НСЗ, коли на ранніх стадіях у пухлинний процес залучаються гемопоетичні клітини кісткового мозку, а в периферичній крові відмічається лейкоцитоз із лімфоцитозом. Завдячуючи удосконаленню методів діагностики хронічних лімфопроліферативних захворювань (ХЛПЗ), впровадженню імунологічних, генетичних і молекулярних досліджень значно розширилися можливості щодо їх диференційної діагностики. З'явилась можливість розмежування ХЛЛ і захворювань, що мають з ним загальні клінічні

і гематологічні прояви (лімфома із малих лімфоцитів, волосистоклітинний (ВКЛ), пролімфоцитарний лейкози (ПЛЛ), лімфома із мантийної зони (ЛМЗ), лімфома селезінки з ворсинчастими клітинами (ЛСВК), фолікулярна лімфома (ФЛ) (табл.1, табл.2) [14,18,19].

Таблиця 1

Диференційно-діагностичні критерії ХЛЛ та НЗЛ НСЗ

Антиген	ХЛЛ	ВКЛ	ПЛЛ	ЛМЗ	ФЛ	ЛСВК
sIg	+	++	++	++	++	++
CD5	++	-	-	++	-	-
CD19	++	++	++	++	++	++
CD20	++	++	++	++	++	++
CD22	+/-	++	++	++	++	++
CD23	++	-	-	-	-	-
CD25	+/-	-	-/+	-	-	++
CD79b	+/-	-/+	++	++	++	++
FMC7	-	-	++	++	++	++
CD10	-	-	-/+	-	++	-/+
CD11c	-/+	+	+/-		-	+/-

Таблиця 2

Інтегральна характеристика лімфоцитів при В-ХЛЛ

Маркер	ХЛЛ	Бал	Інші ХЛПЗ	Бал
sIg	слабка	1	сильна	0
CD5	++	1	-	0
CD23 CD79b	++	1	-	0
CD22	слабка	1	сильна	0
FMC7	-	1	+	0
	ХЛЛ	4-5		0-2

Стало відомо, що за перебігом, клінічними проявами ХЛЛ залишається неоднорідним. Неоднорідність клінічного перебігу ХЛЛ, насамперед темпи

розвитку хвороби, швидкість збільшення кількості лейкоцитів, розміри лімфатичних вузлів і селезінки при ХЛЛ коливаються у досить широких межах, що потребує різних підходів до лікування пацієнтів, приблизно третина яких не потребує лікування та помирає від причин, що не пов'язані з ХЛЛ; ще у однієї третини пацієнтів за початковою (прихованою) фазою настає прогресія, а ще у частини пацієнтів спостерігають, із самого початку агресивний перебіг захворювання, що потребує невідкладного лікування [23]. При лікуванні ХЛЛ тривалий час панувала тактика спостереження. Її пояснювали доброякісним перебігом захворювання у більшості пацієнтів, порушенням імунного статусу та, нерідко, поганою переносимістю цитостатичних препаратів. Розробка двох різних систем стадіювання колективами авторів з одного боку під керівництвом К.Rai, а з іншого - J-L.Binet дозволило поділяти пацієнтів на три прогностичні групи: низького, проміжного і високого ризику, що дало можливість визначити пацієнтів, які потребували невідкладного призначення цитостатичних засобів (табл.3) [24].

Таблиця 3

Клінічна класифікація ХЛЛ за К.Rai (1975) та J-L. Binet (1981)

Автори	Стадії	Клініко-лабораторні прояви	Група ризику	Медіана виживання, роки
Rai	0	Лімфоцитоз у ПК та КМ	Низький ризик	14,5
	I	Лімфоцитоз та лімфаденопатія	Проміжний ризик	7,5
	II	Лімфоцитоз, сплено-або гепатомегалія		
	III	Лімфоцитоз, анемія < 110г/л	Високий ризик	2,5
	IV	Лімфоцитоз, тромбоцитопенія < 100x10 ⁹ /л		
Binet	A	Збільшення лімфатичних вузлів менше 3 регіонів	Низький ризик	14
	B	Збільшення лімфатичних вузлів більше 3 регіонів	Проміжний ризик	5
	C	анемія < 110г/л, тромбоцитопенія < 100x10 ⁹ /л	Високий ризик	2,5

Стало відомо, що більшість пацієнтів на стадії В або С (III або IV), а також пацієнти із прогресуючою формою захворювання на стадії I або II є кандидатами

для раннього початку лікування [15,17]. Наразі нез'ясованим залишається термін початку лікування на стадії А (0-I). Два довготривалі французькі дослідження і мета-аналіз більшості рандомізованих досліджень, засвідчили, що у пацієнтів із ХЛЛ на стадії А від лікування можна утриматись, зайнявши очікувальну позицію. За даними дослідників, у цій групі пацієнтів із ХЛЛ, до якої належать їх майже дві третини, середній вік на момент встановлення діагнозу становив 64 роки, а показник очікуваного виживання становив 10 і більше років [25, 26]. Дані є дуже близькими до середньої тривалості життя у здоровій популяції, з відповідним розподілом за статтю і віком. Результати G. Dighiero і співавт. (1998) підтвердили, що відтермінування лікування на стадії А не впливає на виживання пацієнтів [26]. Ряд авторів також не знаходять суттєвої різниці у виживанні пацієнтів, яким лікування на стадії А проводилось і яким лікування не було призначено. Інші автори стверджують на доцільність лікування ХЛЛ в стадії А [17, 26]. Так, за даними літератури, пацієнти із прихованим перебігом хвороби на стадії А (J.-L. Binet і співавт., 1981) або на стадії 0 (K.R. Rai і співавт., 1975) у 25% випадках помирають від причин, пов'язаних із ХЛЛ [26]. Тому наразі тактика очікування є актуальною тільки для пацієнтів на стадії 0(А) та у пацієнтів з мінімальними проявами хвороби на стадії I-II (В) та до тих пір, поки не з'являться будь які симптоми прогресування захворювання (табл.4).

Таблиця 4

Лікувальна тактика хворих на ХЛЛ залежно від групи ризику

Група ризику	Стадії ХЛЛ		Тактика
	Rai	Binet	
Низький	0	A	Спостереження та лікування інфекційних ускладнень
Проміжний	I або II	A або B	Відтермінування лікування до появи ознак прогресування захворювання
Високий	III або IV	C	Лікування

За даними Е. Montserrat (2002), ознаками прогресування хвороби та показання до початку терапії ХЛЛ є: прогресуючі системні симптоми (гарячка, втрата маси тіла, пітливість); анемія або тромбоцитопенія, що обумовлені інфільтрацією кісткового мозку; аутоімунна анемія або тромбоцитопенія; масивна лімфаденопатія або спленомегалія; велика кількість лімфоцитів у периферичній крові (більше $150,0 \cdot 10^9/\text{л}$); подвоєння абсолютної кількості лімфоцитів у периферичній крові менше ніж за 12 місяців; зростання числа підтверджених бактеріальних інфекцій; масивна інфільтрація кісткового мозку (більш 80% лімфоцитів у мієлограмі); наявність комплексних хромосомних аберацій; стадія С за J.Binet і III-IV за К. Rai [27].

Наразі основними напрямками терапії ХЛЛ є:

1. Цитостатична терапія: монотерапія цитостатиками (алкируючими препаратами та аналогами пурину); поліхіміотерапія.
2. Імунотерапія: моноклональні антитіла (МКАТ); інтерферони.
3. Імуно-хіміотерапія: МКАТ з цитостатиками.
4. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин: аутологічна; алогенна.
5. Променева терапія.

Для оцінки ефективності терапії використовують критерії відповіді на терапію, що розроблені Національним інститутом раку в США (National Cancer Institute (NCI) або Міжнародною робочою нарадою по ХЛЛ (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (табл.5, табл.6) [28].

Критерії відповіді на терапію відповідно рекомендації NCI

Результат терапії	Критерії
Повна ремісія (ПР)	Відсутність лімфаденопатії та гепатомегалії Відсутність симптомів інтоксикації Кількість гранулоцитів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ Кількість лімфоцитів $< 4 \times 10^9/\text{л}$ Рівень гемоглобіну $> 110 \text{ г/л}$ В мієлограмі та трепанобіоптаті кількість лімфоцитів 30% Тривалість не менше 2-х місяців
Часткова ремісія (ЧР)	$> 50\%$ зменшення лімфаденопатії та або $> 50\%$ зменшення розмірів селезінки, та/або печінки $> 50\%$ зменшення кількості лімфоцитів у ПК один або декілька критерії Кількість гранулоцитів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (або збільшення на 50% порівняно з початковим показником) Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (або збільшення на 50% порівняно з початковим показником) Рівень гемоглобіну $> 110 \text{ г/л}$ або збільшення на 50% порівняно з початковим показником).
Прогресування захворювання (ПЗ)	$> 50\%$ збільшення у діаметрі лімфатичних вузлів на протязі останніх двох тижнів та виявлення збільшення нових груп лімфатичних вузлів $> 50\%$ збільшення розмірів селезінки та/або печінки $> 50\%$ збільшення абсолютної кількості лімфоцитів у ПК один або декілька критерії трансформація у більш агресивна форми захворювання (синдром Ріхтера, ППЛ)
Стабілізація стану (СС)	Немає ознак прогресування захворювання і не настала ПР або ЧР

Таблиця 6

Критерії відповіді на терапію за даними IWCLL

Результат терапії	Критерії
Повна ремісія (ПР)	Немає ознак захворювання ні лабораторних, ні візикальних
Часткова ремісія (ЧР)	Перехід зі стадії С в стадію А або В із стадії В у стадію А
Прогресування захворювання (ПЗ)	Перехід зі стадії А в стадію В або С із стадії В у стадію С
Стабілізація стану (СС)	Стадія захворювання не змінюється

Наразі доповнено дані щодо критеріїв ПР, які включають виявлення менше 10% клітин, що експресують CD5+ та CD19+ антигени у КМ, нормалізацію реанжировки імуноглобулінів та нормалізацію співвідношення каппа/лямбда легких ланцюгів імуноглобуліну [29].

Цитостатична терапія. Упродовж багатьох років "стандартним" лікувальним засобом ХЛЛ був хлорамбуцил. Хлорамбуцил є алкіруючою речовиною, що спричинює пригнічуючу дію на кровотворну і гіперплазовану лімфоїдну тканину. За звичай, його застосовують у режимі тривалих, або переривчастих циклів (табл.7).

Таблиця 7

Доза и введення хлорамбуцилу

препарат	доза	прийом
хлорамбуцил	0,4-0,8 мг/кг	1 день (кожні два тижня)*
хлорамбуцил	40 мг/м ²	1 день (кожні чотири тижня)*
хлорамбуцил	15 мг/на добу	Кожний день до досягнення ремісії*
хлорамбуцил	4-8 мг/м ²	Кожний день, протягом 4-8 тижнів *

Примітка: *сумарна доза 400-500 мг

Лікування хлорамбуцилом припиняють при досягненні максимальної регресії, а поновлюють застосування препарату при рецидиві. Загальна відповідь на терапію хлорамбуцилом, за даними літератури, сягає 80-100% [14,17,30]. За даними більшості авторів, монохіміотерапія (МХТ) хлорамбуцилом є найбільш ефективною у стадії В та менш дієвою в стадії С [17,31]. Однак, результати, що отримано у рандомізованому дослідженні показали, що загальне виживання пацієнтів із В та С стадіями, яким проводили тільки МХТ хлорамбуцилом статистично не відрізнялося [32]. Дані рандомізованого дослідження (IGCI-CLL-01) встановили, що високодозова терапія хлорамбуцилом (15 мг щоденно) призводить до збільшення кількості повних ремісій ($p < 0,001$) та загального виживання пацієнтів ($p < 0,01$), порівняно з стандартними дозами (4-5 мг на добу). Jaksik В. та співав. (1998) підтвердили, що режим застосування хлорамбуцилу 15 мг щодня до досягнення ремісії з наступним призначенням 15 мг двічі на тиждень протягом 3 років дозволяє досягати більшу кількість ПР (70% проти 31%, $p < 0,0001$) та збільшити тривалість життя пацієнтів ($p < 0,005$) порівняно з контрольною групою, де пацієнти отримували 75 мг с хлорамбуцилу щомісячно, впродовж 6 циклів поспіль [33]. У подальшому (ІІІ фаза) цією ж групою проводили порівняння ефективності високодозового хлорамбуцилу у режимі міні-СНОР. Загальна відповідь у групі, де використовували високодозовий хлорамбуцил була досягнута у 89,5% та у 75% пацієнтів, які одержали терапію міні-СНОР ($p < 0,005$). Загальне виживання було також статистично вищим у групі пацієнтів, які лікувалися тривало високодозовим хлорамбуцилом та дорівнювало, в середньому, 68 місяців, а у групі пацієнтів, які отримували міні-СНОР загальне виживання становило 47 місяців ($p < 0,005$) [34].

Циклофосфамід також належить до алкіруючих речовин та застосовується у лікуванні ХЛЛ (табл.8).

Дози і введення циклофосфаміду

препарат	доза	прийом
Циклофосфамід	200 мг внутрішньом'язево або внутрішньовенно	Щодня або 5 днів на тиждень*
Циклофосфамід	400 мг внутрішньом'язево або внутрішньовенно	Через день*
Циклофосфамід	1000-1200 мг внутрішньовенно	Один раз на тиждень*

Примітка: * сумарна доза 6-8 г

МХТ циклофосфамідом призначають при первинній резистентності до хлорамбуцилу та при значному збільшенні лімфатичних вузлів, селезінки. Ефективність монорежиму циклофосфамідом аналогічна хлорамбуцилу, але його переносимість гірша, нерідко виникає нудота і блювання, а у деяких пацієнтів - геморагічний цистит [17, 27].

Прагнення до покращення результатів лікування призвело до створення комбінованих схем ПХТ, таких як CAP, CNOP, COP. За даними результатів досліджень більшості вчених, дані схеми доцільно використовувати на стадіях у групі високого ризику [17, 31, 32, 35, 36]. За даними J. Rolinski і співавт. [37], застосування найпопулярніших схем COP і CNOP дозволило досягти ремісії в 28-67% пацієнтів ХЛЛ у стадії С. За даними більшості авторів, схема CNOP виявилась ефективнішою за схему COP [31, 32, 35].

Більш кращі результати лікування ХЛЛ було отримано при застосуванні аналогу пурину-флударабіну [38-43]. Лікування флударабіном в дозі 25 мг/м² внутрішньовенно у 1-5 дні, дозволило досягти 30-36% повних ремісій у попередньо лікованих та 75-80% повних ремісій у первинних пацієнтів із ХЛЛ [27]. Так за даними [17, 40] після проведення 6 курсів флударабіну у 10% пацієнтів не було виявлено ознак хвороби ні імунофенотипічними, ні гістологічними, ні молекулярно-генетичними методами. У великому рандомізованому дослідженні (CALG-B9011) ефективність терапії флударабіном

порівнювали з хлорамбуцилом у 352 хворих на ХЛЛ, як первинна лінія терапії [44]. Загальна відповідь (ЗВ) у групі пацієнтів на терапію флударабіном була досягнута у 63% пацієнтів, із них у 20% пацієнтів було отримано ПР. У пацієнтів, які отримували лікування хлорамбуцилом, ЗВ встановили у 37%, а ПР- лише у 4% хворих. Середня тривалість відповіді була 25 проти 14 місяців, а виживання без прогресії - 20 проти 14 місяців [44, 45]. Опубліковані також результати довготривалого кооперованого рандомізованого дослідження, в якому порівнювали ефективність флударабіну і хлорамбуцилу у 509 пацієнтів на пізніх стадіях ХЛЛ, які до того не отримували спеціального лікування [27, 44]. Було встановлено, що пацієнти, які лікувалися флударабіном, мали вищі показники ефективності лікування і у них спостерігали триваліший період ремісії та триваліше безрецидивне виживання порівняно із пацієнтами, яким було призначено тільки хлорамбуцил. Незважаючи на позитивні результати лікування флударабіном загальне виживання пацієнтів не збільшувалося. Для реальної оцінки результатів слід звернути увагу на інші дослідження лікування флударабіном хворих на ХЛЛ [46-48]. У Європейському дослідженні [49] проводили порівняння ефективності монорежиму флударабіну у пацієнтів із ХЛЛ як в першій, так і у другій лінії терапії за схемою CAP. Доведено, що у пацієнтів без попереднього лікування призначення флударабіну дозволило досягти більшу кількість ПР та збільшити тривалість ремісії з тенденцією до збільшення загального виживання (табл.9). М. Leparrier та співавт. (2001) порівнювали ефективність двох комбінованих схем хіміотерапії режимів CAP та міні-СНОР з монорежимом флударабіну [49]. Показники ефективності і безрецидивного виживання були приблизно однаковими для схеми міні-СНОР (подвійна доза циклофосфаміду і удвічі менша доза доксорубіцину) і флударабіну, та перевищували відповідні показники при застосуванні схеми CAP. Однак безрецидивний період у пацієнтів, які лікувалися флударабіном, був більш тривалим порівняно з групами пацієнтів, які лікувалися за схемою CAP або СНОР (31,7 проти 27,7 проти 29,5 місяців) та до наступного лікування (45,4 проти 25,7 проти 32,2 місяці). Не дивлячись на достатньо високу частоту ремісії,

у більшості випадків лікування за цими схемами не сприяло збільшенню тривалості життя пацієнтів. За результатами цих порівняльних досліджень, можна зробити висновок, що флударабін є найбільш ефективною лікарською формою для лікування пацієнтів із ХЛЛ та має формувати основу для подальшої терапії ХЛЛ (табл.9).

Таблиця 9

**Порівняння ефективності лікування флударабіном із іншими
режимами терапії ХЛЛ**

Фаза дослідження	Режим порівняння	ПР, %	ЗВ, %	Вживання без прогресу захворювання, міс	Загальне виживання, міс
III Johnson S., [62]	Флударабін (n=52)	23	71	Не досягнута	Не досягнута
	САР(n=48)	17	60	7	54
III Rai K.R.,	Флударабін (n=170)	20	63	25	66
	Хлорамбуцил (n=181)	4	37	14	56
	Флударабін +хлорамбуцил (n=123)	20	61	20	55
III Leporrier M., [72]	Флударабін (n=341)	40	71	32	69
	СНОР (n=357)	30	72	30	67
	САР(n=237)	15	58	28	70

Наразі продовжується дослідження ефективності комбінованої терапії флударабіну із такими препаратами, як циклофосфамід, мітоксантрон, ідарубіцин, цитозар, цисплатин та інші (табл.10) [44, 50-58].

Порівняння ефективності комбінованих режимів флударабіна із іншими цитостатичними препаратами при лікуванні ХЛЛ

	Режим	ПР, %	ЗВ, %
Flinn I.,	Флударабін +ціклофосфамід (n=34)	35	88
Flinn I.,	Флударабін +ціклофосфамід (n=36)	42	64
Flinn I., [47]	Флударабін +ціклофосфамід (n=59)	47	78
Zaja F.,	Флударабін +мітоксантрон (n=51)	47	94
Hussein M.,	Флударабін +епірубін (n=38)	32	82

З 2000 року використовується нова група препаратів для лікування пацієнтів із ХЛЛ - моноклональні антитіла (МКАТ). Перше МКАТ, яке схвалено для лікування пацієнтів із ХЛЛЗ був ритуксімаб (анти-CD20 антитіло). Перші клінічні дослідження продемонстрували низький рівень відповіді (до 25%) на монотерапію терапію ритуксімабом у дозі 375 мг/м² в тиждень протягом 4 тижнів [59, 60].

У подальшому, з метою поліпшення відповіді на лікування ритуксімабом, було запропоновано збільшити інтенсивність дози препарату один раз на тиждень або дозу 375 мг/м² давати три рази на тиждень [61, 62]. Обидва підходи дозволили збільшити кількість загальних відповідей, у тому числі і повних ремісій. Сучасні клінічні випробування підтвердили результати [63, 64] (табл.11).

Таблиця 11

Результати терапії ритуксімабом хворих на ХЛЛ

	Кількість хворих		Режим	ПР	ЗВ
	1-й лінії терапії	2-я лінія терапії			
Hainsworth J.D., [52]	43	-	375 мг/м ² два рази на тиждень, 4 тижні	9%	58%
Byrd J.D., [31]	6	27	375 мг/м ² три рази на тиждень, 4 тижні	3%	45%
O'Brien S.M., [88]	-	50	500-2250 мг/м ² два рази на тиждень, 4 тижні	0	36%

У дослідженнях *in vitro* показано, що ритуксімаб робить чутливою пухлинні клітини до цитотоксичної дії більшості цитостатиків включаючи флударабін та циклофосфамід [65-67]. На підставі результатів отриманих *in vitro* групою CALGB-9712 (Cancer and Leukemia Group) проведено порівняння ефективності комбінованої терапії флударабіном з ритуксімабом у пацієнтів із ХЛЛ [68,69]. Доведено, що у пацієнтів, які лікувалися в режимі одночасного призначення флударабіну та ритуксімабу, кількість загальних відповідей була статистично більшою порівняно з послідовним призначенням цих препаратів, та дорівнювала 90%, з них 47% склали ПР (табл.12, табл.13). Токсичність данного режиму була співставима з послідовним введенням препаратів.

Таблиця 12

Схеми терапії “ритуксімаб + флударабін”

	препарат	Доза	день	режим
Послідовний режим	флударабін	25 мг/м ² , в/в	1 - 5 день	кожні 28 днів (6 циклів)
	ритуксімаб	375 мг/м ² , в/в *	1 раз щотижня	4 тижні
Одночасний режим	флударабін	25 мг/м ² , в/в	1 - 5 день	кожні 28 днів (6 циклів)
	ритуксімаб	375 мг/м ² , в/в	1 цикл: 1,4 день 2-6 цикл: у 1 день	

Примітка *- через 2 місяці, якщо у пацієнтів після введення флударабіну за критеріями NCI CC, ЧВ

Таблиця 13

Результати терапії “ритуксімаб + флударабін” пацієнтів із ХЛЛ

	Кількість хворих	Число и % повних ремісій	Число и % часткових відповідей	Загальна відповідь
Флударабін + рітуксімаб (одночасний)	51	24 (47%)	22 (43%)	46 (90%)
Флударабін, рітуксімаб (послідовний)	53	15 (28%)	26 (49%)	41 (77%)

В медичному центрі раку Андерсона (MDACC) проведено вивчення ефективності терапії за схемою “FCR” (флударабін 25 мг/м² на добу з 1 по 3 день, циклофосфамід 250 мг/м² з 1-3 день та ритуксімаб 375-500 мг/м² в 1 день) у 204 хворих на ХЛЛ [70]. Найбільш суттєві результати отримані у первинних пацієнтів, де загальна відповідь дорівнювала 95 %, а кількість повних ремісій

становила 69 %. Окрім того, у 82 % пацієнтів з повною ремісією (ПР) кількість пухлинних клітин (CD5 + CD19+) в кістковому мозку становила < 1 %, у більшості пацієнтів із загальною відповіддю діагностовано також молекулярна ремісія [70].

Алемтузумаб (Campath-1H, анти-CD52 антитіло) також запропоноване для лікування пацієнтів на ХЛЛ, яким було призначено алкіруючі препарати та які були резистентними до терапії флударабіном [71-73]. Загальна відповідь на терапію алемтузумабом у даної групи хворих складала 33% [72]. При призначенні алемтузумабу в першій лінії терапії дозволила отримати кількість загальних відповідей, яка є співставимою з результатами терапії флударабіном [74] (табл.14). Сучасні дослідження показали, що лікування алемтузумабом дозволяє отримати статистично меншу кількість залишкової пухлини порівняно з пуриновими аналогами. Окрім того, у більшості пацієнтів із ХЛЛ після лікування алемтузумабом було досягнуто молекулярну ремісію, що свідчить про його незаперечну перевагу [74].

Таблиця 14

Результати терапії алемтузумабом пацієнтів із ХЛЛ

	Режим	Кількість хворих		ПР	ЗВ
		1-лінія	2-лінія		
Keating M.J., [63]	30 мг три рази на тиждень, впродовж 12 тижнів	0	93	2	33
Lundin J., [73]	30 мг три рази на тиждень, впродовж 18 тижнів	38	0	19	87

Дослідження Ferrajoli A., [75], Keating M.J., [72], Kennedy B., [76], вивчали ефективність комбінованого режиму флударабіну з алемтузумабом (FluCam). Kennedy B. та співавт. [76] встановили, що схема флударабін + алемтузумаб дозволяє отримати більш високі результати терапії у пацієнтів з рефрактерною

формою ХЛЛ. У подальшому групою німецьких вчених також підтверджено значну ефективність комбінованої терапії FluCam у пацієнтів із ХЛЛ первинно резистентних та при рецидиві захворювання [77].

Сьогодні вивчається ефективність лікування хворих на ХЛЛ такими МКАТ, як HU1D10 (антиантетіло до поліморфного епітопу бета ланцюга HLA) та еспратумаб (антиантетіло до CD 22 антигену) [78].

Сучасні дослідження спрямовані на вивчення інтенсифікованої тактики лікування, метою якої є досягнення повної ремісії, що визначається за відсутністю молекулярних маркерів злоякісного клону після проведеного лікування. Така схема лікування полягає у застосуванні аналогів пуринів із моноклональними антитілами (наприклад, анти-CD52 або анти-CD20) окремо, або у комбінації з іншими цитостатичними препаратами після чого проводять автологічну або алогену трансплантацію кісткового мозку.

Алогенна трансплантація кісткового мозку, ймовірно, можевилікувати ХЛЛ у певних випадках, але лише 10% пацієнтів із ХЛЛ можуть будикандидатами для такого методу лікування [23]. Неаблативна алогенна трансплантація дозволила збільшити кількість пацієнтів за рахунок розширення вікового діапазону до 75 років. Michallet та співавт., [79,80] опублікували результати алогенної трансплантації, яка була проведена у 54 пацієнтів із ХЛЛ. Повна ремісія була отримана у 24 пацієнтів, а медіана тривалості ремісії у них склала 27 місяців. За даними німецької кооперативної групи (Cooperative German Transplant Study Group) з 30 пацієнтів із ХЛЛ, яким зроблено неаблативну алогенну трансплантацію, у 12 досягнута повна ремісія, а у 8 пацієнтів за результатами аналізу мінімальна резидуальна хвороба (MRD) була негативною [81]. Dreger P. та співавт., [82] опублікували результати неаблативної трансплантації, яка була виконана у 77 пацієнтів на ХЛЛ. У данній групі пацієнтів загальне виживання без ознак хвороби склало 50% впродовж 4 років. При порівнянні результатів аблативної з неаблативною трансплантацією, що була проведена у Медичному Центрі Раку Андерсона (MDACC) встановлено, що довгострокове виживання пацієнтів, було однаковим (~40 %) не дивлячись на

більш високий віковий діапазон у пацієнтів, яким виконано неаблативну трансплантацію [83,84]. У дослідженнях [85-87] до алогенної трансплантації залучалося ще менша кількість пацієнтів. Аналіз отриманих результатів показав, що 30-40% пацієнтів залишалися тривалий час без ознак хвороби. За даними літератури пацієнтам із ХЛЛ частіше проводилася аутологічна трансплантація кісткового мозку. Krackhardt A.M. та співавт. [88] опублікували результати аутологічної трансплантації, що було проведено 154 пацієнтам із ХЛЛ. У 132 пацієнтів встановлено повну ремісію, а п'ятирічне без рецидивне виживання спостерігали у 65% пацієнтів. Летальність після даної терапії складала лише 4%. Взагалі, пацієнти, які мали негативну мінімальну резидуальну хворобу після трансплантації, мали більш тривале загальне виживання ніж пацієнти, у яких MRD була позитивною.

Лікування пацієнтів на ХЛЛ препаратами інтерферону. Враховуючи, що середній вік пацієнтів зі ХЛЛ становить більше 60 років та наявність у них супутньої патології (серцево-судинної, дихальної, шлунково-кишкового тракту тощо) інтенсивна тактика лікування не завжди є виправданою. Проведення інтенсивної терапії, з використанням нових цитостатичних препаратів у цих хворих, частіше призводить до тяжких ускладнень, що виникають на тлі лейкопенії, тромбоцитопенії, анемії, погіршують якість життя та прогноз в цілому. Крім того, не виключають розвиток синдрому Ріхтера. Відомо, що пухлинні клітини, які "вижили" після чергового курсу терапії, можуть у цей час без перешкоди проліферувати та змінюватися у фенотипічному відношенні, оскільки їх геном більш пластичний і менш стабільний, ніж геном нормальних клітин. Внаслідок виникають більш агресивні клони, знижується їх чутливість до протипухлинних препаратів і захворювання неминуче прогресує [14,15,17]. Крім того, в останні роки ХЛЛ розглядають як захворювання, що пов'язане, передусім, не з прискореною проліферацією клітин пухлинного клону, а зі зниженням його чутливості до запуску програми загибелі клітин - апоптозу. Тому сьогодні лікування ХЛЛ розглядають із позиції індукції апоптозу [89]. Провідне місце серед природних регуляторів апоптозу займають цитокіни, а саме

- інтерферони (ІФН). Відомо, що природний ІФН-альфа є агентом, що здійснює антипроліферативну, імуномодельовальну і антивірусну дії. Він інгібує онкогени і клітинну проліферацію, посилює диференціацію клітин, підвищує чутливість клітин-мішеней до власного ІФН, та стимулює продукцію ендогенного ІФН Т-лімфоцитами. ІФН-альфа забезпечує стабільність клітинного геному за рахунок зниження вірогідності виникнення мутацій у пухлинних клітинах і перешкоджає диверсифікації процесів пухлинної прогресії [13-15,17]. Крім того, ІФН-альфа впливає на експресію генів, асоційованих з апоптозом, серед яких є антиген CD95. Встановлено, що ІФН-альфа за допомогою CD95-рецептора посилює апоптоз пухлинних клітин [13,90]. А.Р. Jewell [91] довів, що ІФН-альфа посилює апоптоз *in vivo*, припиняє дію ростових факторів, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 та ІФН-гамма. При ХЛЛ має місце неспроможність системи імунітету, що пов'язана як із розвитком захворювання, так із гальмувальною дією цитостатичної терапії. Імунний дисбаланс визначає клінічні прояви захворювання і розвиток інфекційно-запальних ускладнень. Включення до схем лікування імунокорегуючих препаратів сприяє нормалізації окремих функцій гуморального й клітинного імунітету, стабілізації перебігу захворювання, проявляє імуномодельовальні властивості. За даними літератури, ІФН-альфа сприяє нормалізації хелперно-супресорного співвідношення за рахунок зниження CD8⁺-клітин, збільшення відносної кількості CD16⁺-клітин, імуноглобулінів (IgD, IgA), збільшення фагоцитарної активності нейтрофілів. В цілому ж, механізм дії ІФН та його роль в індукції апоптозу ще недостатньо з'ясований, тому триває експериментальне вивчення та накопичення клінічного досвіду. Італійська дослідна група по вивченню моноклональних гаммапатій у 1991 році опублікувала дані про успішне лікування ХЛЛ ІФН-альфа на ранній стадії. Доцільність застосування ІФН-альфа у нелікованих пацієнтів на ранній стадії ХЛЛ була підтверджена й іншими дослідниками [92]. Результати застосування ІФН-альфа, як підтримуючої терапії, було вперше опубліковано у 1992 році F. Ferrata і співавт. [93]. Аналіз отриманих результатів терапії показав, що пацієнти, які отримували ІФН-альфа, мали вірогідно більшу тривалість

ремисії та меншу кількість інфекційних ускладнень. Впродовж останніх років отримано позитивні клінічні результати після послідовного застосування флударабіну та ІФН-альфа [92]. Однак, значущість ІФН-альфа при лікуванні пацієнтів із ХЛЛ до тепер, не можна вважати остаточно встановленою, що можливо обумовлено неоднорідністю клінічного перебігу ХЛЛ. У літературі немає даних щодо застосування ІФН при ХЛЛ залежно від прогностичних критеріїв перебігу захворювання. Наявність різноманітних результатів, стосовно ефективності ІФН, свідчить про необхідність подальшої розробки програм терапії пацієнтів із ХЛЛ з включенням ІФН та визначенням чітких показань і критеріїв ефективності.

Таким чином в останні роки досягнуті значні успіхи в лікуванні пацієнтів із ХЛЛ. Широке застосування аналогів пурину сприяло підвищенню ефективності терапії цієї групи захворювань, а включення до протоколів лікування МКАТ, інтерферонів сприяло збільшенню тривалості загального та безрецидивного виживання пацієнтів.