



**О. Я. Виговська, Я. І. Виговська,  
О. О. Шалай, Л. М. Лукавецький,  
Ю. В. Войцицький, Л. В. Шевченко,  
В. А. Барілка, З. В. Масляк**

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної  
медицини НАМН України», м. Львів

## Хронічна лімфоцитарна лейкемія у людей похилого та старечого віку: власний досвід

**Вступ.** Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – найчастіша форма лейкемії в Європі. Показник захворюваності на ХЛЛ становить 3-4 : 100 000 населення упродовж року. Хвороба частіше спостерігається у людей похилого та старечого віку. Як зазначають N. Lamanna [18], R. Siegel et al. [5], 70,0 % хворих на час діагностики ХЛЛ мають понад 65 років; 40,0 % – понад 75 років, 15,0 % – понад 85 років.

ХЛЛ виокремлюються гетерогенністю перебігу. Приблизно у 60,0 % хворих захворювання перебігає мляво і тривалий час не вимагає лікування, однак у 30,0 % пацієнтів має агресивний перебіг. Щоб вирішити як почати лікування, слід зважити насамперед на ступінь заавансованості хвороби, а вибір тактики лікування значною мірою залежить від віку хворих, наявності супутніх захворювань і прогностичних маркерів.

Для лікування ХЛЛ багато років застосовували хлорамбуцил і циклофосфамід як монотерапію, а пізніше – комбінацію ліків СОР (циклофосфамід, вінкрисдин, преднізолон) або СНОР (циклофосфамід, вінкрисдин, доксорубіцин, преднізолон). За останніх 20 років досягнуто значних успіхів у лікуванні ХЛЛ, завдяки розширенню арсеналу антилейкемічних лікарських засобів. Це аналоги пуринів (флударабін, кладрибін), бендамустин, моноклональні антитіла (ритуксимаб, алектузумаб), а також інгібітори кінази (ібрутиніб, іделалізіб). Однак інтенсивне лікування через його сильну імунодепресивну дію не може бути застосоване всім хворим, зокрема, із супутніми хворобами, а також хворим похилого та старечого віку. Із огляду на це, останнім часом значну увагу приділяють лікувальній тактиці хворих на ХЛЛ похилого та старечого віку [24, 26].

Здійснюють насамперед класифікацію хворих залежно від стадії та віку, щоб призначити лікування, обрати тактику лікування для пацієнтів похилого й старечого віку та оптимальне лікування для них [26].

**Мета дослідження.** Провести аналіз своєчасності діагностики хронічної лімфоцитарної лейкемії, часу

диспансерного спостереження і тактики лікування хворих похилого та старечого віку за матеріалами Консультативної поліклініки ДУ «ІПКТМ НАМН України» м. Львова.

**Матеріали й методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебували 114 хворих (76 чоловіків і 38 жінок) із ХЛЛ, виявленою у похилому та старечому віці (61–86 років). Дослідження погоджене з Локальним етичним комітетом і проведене згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини, біомедицини та відповідними законами України. Діагностику здійснювали відповідно до методичних рекомендацій з діагностики та лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії [14].

**Результати дослідження та їх обговорення.** На диспансерному обліку консультативної поліклініки ДУ «ІПКТМ НАМН України» перебували 114 хворих похилого і старечого віку (76 чоловіків і 38 жінок) із ХЛЛ. На час діагностики вік хворих становив 61–86 років. Із них у 34 (29,8 %) пацієнтів (11 жінок і 23 чоловіки) віком від 61 до 84 років (медіана 67 років) діагностовано 0 стадію захворювання за класифікацією K. Rai (1975), у 22 (19,3 %) хворих (7 жінок і 15 чоловіків) віком від 61 до 86 років (медіана 69 років) – I стадію. У 19 (16,7 %) хворих (5 жінок і 14 чоловіків) віком від 61 до 84 років (медіана 67 років) діагностовано II стадію за K. Rai, а у 29 (25,4 %) пацієнтів (9 жінок і 20 чоловіків) віком від 61 до 76 років (медіана 66 років) – III стадію. IV стадію захворювання ХЛЛ мали 10 (8,8 %) хворих (6 жінок і 4 чоловіки) віком від 63 до 76 років. Таким чином, майже половина хворих похилого та старечого віку (49,1 %) звернулася до гематолога на ранніх (0 та I стадії) стадіях захворювання, а у третини пацієнтів (34,2 %) ХЛЛ діагностовано на пізніх стадіях (III–IV стадії за K. Rai). Це свідчить про недостатню гематологічну настороженість серед сімейних лікарів і лікарів інших спеціальностей. Хворі похилого та старечого віку переважно звертаються за медичною допомогою че-

рез супутні захворювання. Якщо тоді зробити аналіз крові, то гематологічне захворювання можна виявити на ранніх стадіях. Саме завдяки аналізу крові з різних інших причин 34 хворим поставлено діагноз ХЛЛ 0 стадії за К. Rai.

Під час об'єктивного обстеження виявлено збільшення периферійних лімфатичних вузлів у 15 із 22 хворих у I стадії за К. Rai, у 18 пацієнтів із 19 у II стадії за К. Rai, у 24 із 29 у III стадії за К. Rai та в усіх хворих у IV стадії хвороби.

Розміри селезінки збільшені у 7 з 22 хворих у I стадії за К. Rai, у 11 з 19 – у II стадії за К. Rai, у 23 із 29 у III стадії за К. Rai та у 8 з 10 в IV стадії хвороби.

У табл. 1 наведені основні показники периферійної крові хворих залежно від стадії захворювання на час діагностики.

Таблиця 1

**Показники крові пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією віком понад 61 рік залежно від стадії захворювання за К. Rai**

Показники	Стадія за К. Rai					Разом
	0	I	II	III	IV	
К-сть хворих ч/ж	n = 34 23/11	n = 22 15/7	n = 19 14/5	n = 29 20/9	n = 10 4/6	n = 114 76/38
Вік Медіана	61–84 66,5	61–86 69	61–84 67	61–76 66	63–76 66	61–86 67
Rbc, ×10 <sup>12</sup> /л	4,57 ± 0,08	4,40 ± 0,13	4,38 ± 0,13	3,64 ± 0,17*	2,87 ± 0,38	4,12 ± 0,08
Hb, г/л	140,0 ± 2,1	131,2 ± 6,3	135,7 ± 4,1	110,8 ± 4,9*	92,0 ± 11,2	125,9 ± 2,6
Leu, ×10 <sup>9</sup> /л	24,3 ± 2,3	37,5 ± 5,2*	69,9 ± 14,2*	81,9 ± 15,2	96,3 ± 28,2	55,4 ± 5,8
Plt, ×10 <sup>9</sup> /л	222,0 ± 12,3	191,5 ± 9,6*	192,9 ± 14,2	174,6 ± 10,6	92,4 ± 17,1*	187,3 ± 6,5
Ly, %	75,0 ± 2,0	77,0 ± 2,8	83,2 ± 2,3	84,5 ± 2,0	83,2 ± 4,5	79,9 ± 1,1
Neu, %	22,0 ± 1,8	20,1 ± 2,5	14,3 ± 2,0	14,0 ± 1,9	14,3 ± 4,1	17,6 ± 1,0
Mon, %	3,0 ± 0,3	2,8 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,4 ± 0,4	3,3 ± 0,9	2,8 ± 0,2
Absolute lymphocy- tosis, ×10 <sup>9</sup> /л	19,2 ± 2,1	30,3 ± 4,8*	61,0 ± 13,4*	74,4 ± 14,6	85,4 ± 28,3	48,2 ± 5,5

**Примітка.** \* – вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від аналогічного показника в попередній групі.

Діагноз ХЛЛ підтверджений імунофенотипуванням лімфоцитів периферійної крові. У хворих виявлено характерний імунологічний фенотип пухлинних лімфоцитів CD 5<sup>+</sup>, CD 19<sup>+</sup>, CD 23<sup>+</sup>, FMC7<sup>-</sup> із низькою експресією CD 20 та CD 22.

Із 34 хворих, що на час діагностики мають 0 стадію ХЛЛ за К. Rai, 21 постійно перебуває під спостереженням гематолога. За стабільного перебігу хвороби (немає негативної динаміки) хворі лікування не отримували. У табл. 2 подано час спостереження за цими хворими.

**Час спостереження хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в 0 стадії за К. Rai**

Час спостереження, роки	Кількість хворих		
	чоловіки	жінки	загальна
2–4	5	4	9
5–8	4	-	4
9–11	3	2	5
16–20	2	1	3

Як бачимо з табл. 2, значна частина хворих на ХЛЛ із 0 стадії за К. Rai під час спостереження (5–20 років) не потребує лікування. Підстави для початку лікування пацієнтів похилого і старечого віку такі ж, як і молодих [14].

B. Eichhorst et al. [10], L. Shvidel et al. [6], X. Badoux et al. [19], аналізуючи ефективність лікування хворих на ХЛЛ у похилому та старечому віці, проводили дослідження у віковій групі віком понад 65 років. Ми також здійснили спробу визначити вплив лікування хворих цієї вікової групи. Короткі курси лікування хлорамбуцилом (10,0 мг на добу впродовж 7 днів, раз на місяць) у різний час від справдження діагнозу (1–48 місяців) отримали 16 хворих віком 66–82 роки (9 чоловіків і 7 жінок). Повна ремісія не настала у жодного хворого. У всіх спостерігалася часткова ремісія, яка (за винятком двох хворих) за умови підтримувального лікування хлорамбуцилом утримується до цього часу. Хворі компенсовані, гемоглобін і тромбоцити в межах норми. Час спостереження за цими пацієнтами від 24 до 132 місяців. Двоє хворих померли через 24 і 60 місяців від верифікації діагнозу. Лікування за схемою COP або CNOP проведено 7 хворим (3 чоловікам і 4 жінкам віком 66–75 років). Двом хворим у III стадії за К. Rai курсову хімотерапію проводили відразу, як поставлено діагноз. П'яти іншим хворим розпочали лікування, коли важкість хвороби стала наростати. Час до початку лікування у них становив від 16 до 72 місяців. У всіх хворих настала часткова ремісія. Лікування хворі перенесли добре, без ускладнень. Із них 6 – у задовільному стані. Один хворий на ХЛЛ, ускладнену гемолітичною анемією, помер через 84 місяці після діагностики.

Більш агресивне лікування отримали 12 хворих. Так, п'ятьох хворих (трьох чоловіків і двох жінок віком 66–73 роки) лікували за схемою FC (флударабін + циклофосфамід) – перша лінія лікування. Двом хворим лікування розпочали відразу після справдження діагнозу, а трьом – через 16–60 місяців спостереження. Одна хвора отримала тільки 3 курси лікування, позаяк виникла значна гранулоцитопенія. Приблизно через рік вона померла від супутнього захворювання. Двоє хворих отримали 5 і 6 курсів FC відповідно, лікування перенесли добре, перебувають

у ремісії. Ще двоє хворих отримали по 6 курсів лікування, після якого настала ремісія тривалістю 60 і 72 місяці відповідно. За рецидиву цих хворих лікували повторно за схемою FC (4 і 3 курси відповідно). Один хворий перебуває в ремісії, інший – лікування не продовжив, помер (причина смерті невідома).

Шість хворих чоловіків віком 70–79 років лікували за схемою BR (бендамустин + ритуксимаб). Двоє хворих отримали по 2 курси BR без ускладнення. Один перебуває в ремісії, інший відмовився від подальшого лікування, помер через 12 місяців унаслідок наростання важкості хвороби. Безремісійний перебіг хвороби після 4 курсів BR спостерігали у одного хворого, який помер через рік. Трьох пацієнтів через 4–8 місяців від sprawdження діагнозу лікували за схемою BR. У одного з них (4 курси BR) ремісія утримується 24 місяці, у іншого (5 курсів BR) – 14 місяців. Ще у одного хворого після 4 курсів BR спостерігалася редукція пухлини на 62,0 %. Йому проведено 2 курси RFC, після чого настала повна ремісія (23 місяці).

Одному хворому через ускладнення автоімунною гемолітичною анемією проведено 4 курси за схемою RCHOP (ритуксимаб, доксорубіцин, вінкрисин, циклофосфамід, преднізолон). Хворий переніс лікування без ускладнень. Отримано повну ремісію упродовж двох років, однак діагностовано вторинну пухлину (рак підшлункової залози), що стало причиною смерті. Отже, суттєвих ускладнень під час лікування за схемою FC та BR ми не спостерігали.

Стандартом лікування I лінії хворих на ХЛЛ визнано схему RFC (ритуксимаб + флударабін + циклофосфамід). Згідно з результатами дослідження K. Foop et al. [20], медіана часу, вільного від наростання важкості хвороби, за умови застосування цієї схеми, становить 5,8 року, а медіани виживання (OS) на час публікації не досягнуто.

Стандартів лікування хворих на ХЛЛ похилого віку поки що не створено, є лише окремі вказівки в загальних рекомендаціях [14]. Немає також рандомізованих досліджень, які б виявили перевагу застосування нових схем (FC, RFC) над монотерапією у хворих похилого віку [27]. Саме тому хлорамбуцил і далі є лікарським засобом I лінії у хворих похилого та старечого віку [7]. Нові спостереження поставили під сумнів те, що пуринові аналоги перевершують ефективність хлорамбуцилу у всіх вікових групах [16]. Згідно з твердженнями деяких авторів [29], схему RFC не можна застосовувати для всіх хворих похилого та старечого віку. Старші пацієнти мають багато супутніх захворювань, що впливають на функцію органів і здатність переносити лікування. У старших людей посилюється імуносупресивна дія цитостатичних засобів, виникають інфекційні ускладнення, а також посилюється кардіо- та нейротоксична дія лікарських засобів [25].

Як відомо, календарний вік не завжди збігається з фізіологічним [3]. Деякі хворі похилого віку без важких супутніх захворювань та зі збереженою функцією нирок можуть добре переносити більш агресивне

лікування. Саме тому хворим на ХЛЛ у похилому віці перед вибором лікування слід проводити гериатричну оцінку [9, 13]. З цією метою застосовують шкалу A. Карновського або ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), комплексну гериатричну оцінку CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) [19]. CGA включає оцінку функцій, проблеми зі здоров'ям, рівень соціальної підтримки, пізнавальні здібності, стан харчування, а також загальні синдроми, що впливають на гериатричного хворого. Стандартизована шкала CGA дає змогу оцінити здатність пацієнтів зі злоякісними пухлинами перенести хімотерапію [28]. Останнім часом використовують також шкалу CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [7]. Як стверджують B. Eichhorst et al. [8], хворих на ХЛЛ з CIRS рахунком  $\leq 6$  і кліренсом креатиніну  $>70$  зазвичай вважають кандидатами на агресивне лікування незалежно від віку.

Важливе значення у виборі лікування мають прогностичні маркери. Генетичні характеристики пухлинних В-клітин (TP 53, del 17p, del 11q) є основними чинниками, що впливають на вибір лікування осіб молодого віку. У клініці W. Mayo оцінили прогностичне значення IGHV, ZAP 70, CD 38 у хворих на ХЛЛ вікових груп до 75 років і понад 75 років. Дослідження показали, що ці молекулярні біомаркери зберігають актуальність у хворих похилого віку, але конкурентні причини смерті можуть зменшити їх пряме відношення для прогнозування загального виживання з віком [2].

Опублікована лише незначна кількість праць, присвячених вивченню ефективності нових схем лікування ХЛЛ у хворих похилого та старечого віку. B. Eichhorst et al. [10] порівняли ефективність і токсичність флударабіну та хлорамбуцилу у хворих на ХЛЛ віком понад 65 років. Застосовуючи флударабін, відповідь на лікування отримали у 72,0 % і повну ремісію у 7,0 % пацієнтів. Застосовуючи хлорамбуцил, відповідь отримали у 51,0 % хворих, повної ремісії не було. Час без негативної динаміки був подібний у обох групах хворих, однак медіана загального виживання (OS) була довша у хворих, які отримували хлорамбуцил (64 місяці), порівняно з тими, хто вживав флударабін (46 місяців). Проте серед хворих молодшого віку медіана OS довша у тих, кого лікували флударабіном [11]. Гірші результати лікування флударабіном у хворих похилого віку пояснюють більшою його токсичністю [6]. A. Ferrajoli et al. [29], вивчаючи ефективність схеми RFC у хворих на ХЛЛ, відзначили меншу ефективність цієї схеми у хворих віком понад 70 років, ніж у молодших. Автори пояснюють це міслосупресією і токсичністю, через що не завжди проводили 6 курсів лікування або збільшували перерви між ними.

Деякі дослідники вважають, що індивідуальне лікування флударабіном у комбінації з іншими фармацевтичними засобами може бути ефективне у людей старшого віку [17]. S. Mulligan et al. [1] підтверджують, що старших пацієнтів зі збереженою функцією органів і низькою коморбідністю можна лікувати агресивно.



P. Hillmen et al. [15] досліджували доцільність застосування ритуксимабу в комбінації з хлорамбуцилом у людей старшого віку (хлорамбуцил 10,0 мг/м<sup>2</sup>/добу – 7 днів + ритуксимаб – 375,0 мг/м<sup>2</sup> у першому циклі, а в наступних циклах – 500,0 мг/м<sup>2</sup>). Таке лікування проводили раз на місяць, разом 6–8 циклів. Відповідь отримали у 82,0 % хворих. R. Foa et al. [12], застосували подібну схему, отримали відповідь на лікування у 82,4 % хворих. Як стверджують V. Goede et al. [21], додавання ритуксимабу до хлорамбуцилу у пацієнтів похилого та старечого віку подвоює загальну швидкість відповіді та продовжує виживання без наростання важкості хвороби (16 місяців проти 11 місяців), не збільшуючи ризик інфекції. У цьому дослідженні показано, що обнітузумаб може бути ще більш ефективним. Останнім часом для лікування хворих старшого віку застосовують бендамустин або бендамустин із ритуксимабом (схема BR). K. Fischer et al. [4], обравши курсову хімотерапію за схемою BR у хворих на ХЛЛ старшого віку, отримали відповідь на лікування у 91,0 % хворих, повну ремісію – у 33,0 % пацієнтів. У рандомізованих дослідженнях у відповідь на лікування бендамустином хворих на ХЛЛ похилого й старечого віку зафіксовано вищий рівень відповіді та довший час без наростання важкості хвороби порівняно з хлорамбуцилом [22].

J. Castro et al. [23] призначали ритуксимаб із високими дозами метилпреднізолону (1,0 г/м<sup>2</sup>/добу) – 3 дні до 3 циклів. Відповідь отримали у 96,0 % хворих, повну ремісію – у 32,0 % пацієнтів, третина із них мала понад 70 років. Останнім часом вивчається доцільність застосування у хворих на ХЛЛ імуномодулювальних фармацевтичних засобів. X. Badoux et al. [19], застосовуючи леналідомід у хворих віком понад 65 років, отримали відповідь на лікування у 65,0 % хворих, а повну ремісію – у 10,0 % пацієнтів.

Наші спостереження показали, що значна кількість хворих на ХЛЛ похилого та старечого віку на ранніх стадіях хвороби тривалий час зберігають повну компенсацію і не потребують лікування. Застосування хлорамбуцилу як першої лінії лікування забезпечує одержання часткової ремісії за повної компенсації хворого, задовільної якості життя та відсутності ток-

сичного впливу. Призначення більш агресивних схем лікування вимагає проведення комплексної геріатричної оцінки. Компенсованим хворим, за відсутності у них супутніх хвороб, можна проводити більш агресивні схеми лікування без суттєвих ускладнень. Знаючи, що значна частина хворих на ХЛЛ похилого та старечого віку мають супутні захворювання, обираючи тактику лікування, слід взяти до уваги рівновагу між ефективністю лікування і токсичністю. Із огляду на це, хлорамбуцил у монотерапії або в поєднанні з ритуксимабом є стандартом лікування I лінії у хворих на ХЛЛ похилого та старечого віку [24]. Підсумувавши огляд літератури та власний досвід, зазначимо, що лікування хворих похилого і старечого віку слід починати з монотерапії хлорамбуцилом (I лінія). За відсутності ефекту або з наростанням важкості хвороби треба переходити на більш агресивні схеми лікування (II лінія).

**Висновки.** Більш ніж у третини хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію у похилому та старечому віці діагноз поставлено на пізніх стадіях хвороби (III–IV стадії за K. Rai), що свідчить про недостатню онкогематологічну настороженість серед сімейних лікарів і лікарів інших спеціальностей. Значна частина хворих, у яких захворювання виявлено на ранніх стадіях, за час спостереження (2–20 років) компенсовані й не потребують лікування. Короткі курси лікування хлорамбуцилом, як I лінія лікування у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію похилого та старечого віку, забезпечують часткову ремісію, що дає змогу хворим тривалий час зберігати компенсацію і мати задовільну якість життя. Саме тому хлорамбуцил слід визнати лікарським засобом I лінії для лікування хворих похилого і старечого віку. Схеми лікування COP та СНОР актуальні для лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії у людей похилого та старечого віку. Більш агресивне лікування (схеми FC, BR) виокремлюється більшою ефективністю, ніж монотерапія хлорамбуцилом, і може бути застосоване хворим похилого та старечого віку за умов збереження у них функції нирок та відсутності супутніх захворювань.

### Список літератури

1. A randomized dose de-escalation safety study of oral fludarabine, ± oral cyclophosphamide and intravenous rituximab (OFOCIR) as first-line therapy of Flt patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) aged ≥ 65 years: end of recruitment analysis of response and toxicity of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 study / S. Mulligan, D. Gill, P. Turner [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2012. – Vol. 120, N 21. – P. 436.
2. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia / T. Shanafelt, K. Rabe, N. Kay [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 116. – P. 4777–4787.
3. Balducci L. ESH-SIOG international conference on haematological malignancies in the elderly / L. Balducci // Expert. Rev. Hematol. – 2010. – Vol. 3. – P. 675–677.
4. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group / K. Fischer, P. Cramer, R. Busch [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 3209–3216.
5. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012 / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2012. – Vol. 62. – P. 220–241.
6. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia / L. Shvidel, M. Shtalrid, O. Bairey [et al.] // Leuk. Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1947–1950.

7. Del Giudice I. Chronic lymphocytic leukemia in less fit patients: "slow-go" / I. Del Giudice, F. Mauro, R. Foà // *Leuk. Lymphoma*. – 2011. – Vol. 52. – P. 2207–2216.
8. Eichhorst B. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / B. Eichhorst, V. Goede, M. Hallek // *Leuk. Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50. – P. 171–178.
9. Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting / M. Extermann // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 272–276.
10. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia / B. Eichhorst, R. Busch, S. Stilgenbauer [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 3382–3391.
11. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia / K. Rai, B. Peterson, F. Appelbaum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1750–1757.
12. Foa R. A Phase II study of chlorambucil plus rituximab followed by maintenance versus observation in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first interim analysis / R. Foa, S. Ciolli, F. Di Raimondo // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2010. – Vol. 116. – Abstract 2462.
13. Goede V. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly / V. Goede, M. Hallek // *Drugs Aging*. – 2011. – Vol. 28. – P. 163–176.
14. 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 / M. Hallek, B. Cheson, D. Catovsky [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 5446–5456.
15. Hillmen P. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final response analysis of an open-label Phase II study / P. Hillmen, J. Gribben, A. George // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. – 2010. – Vol. 116. – Abstract 697.
16. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies / J. Woyach, A. Ruppert, K. Rai [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 440–447.
17. Individualized fludarabine-based regimen in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma / B. Guo, H. Zhu, H. Fan [et al.] // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol. 29. – P. 178–186.
18. Lamanna N. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia / N. Lamanna // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* – 2012. – Vol. 7. – P. 21–25.
19. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / X. Badoux, M. Keating, S. Wen [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 3489–3498.
20. Long-term results of chemoimmunotherapy with low dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia / K. Foon, D. Mehta, S. Lentzsch [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol. 119. – P. 3184–3185.
21. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final Stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial / V. Goede, K. Fischer, K. Humphrey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 7004.
22. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia / W. Knauf, T. Lissichkov, A. Aldaoud [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 4378–4384.
23. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia / J. Castro, D. James, J. Sandoval-Sus [et al.] // *Leukemia*. – 2009. – Vol. 23. – P. 1779–1789.
24. Robak T. Przewlekła białaczka limfocytowa u ludzi starszych Chronic lymphocytic leukemia in older patients / T. Robak // *Acta Haematologica Polonica*. – 2013. – Vol. 44. – P. 93–98.
25. Routledge D. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia / D. Routledge, A. Bloor // *Brit. J. Haematol.* – 2016. – Vol. 174, N 3. – P. 351–367.
26. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers / T. Shanafelt // *ASH Education Book*. – 2013. – Vol. 2013, N 1. – P. 158–167.
27. Smolej L. Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia / L. Smolej // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18. – P. 3399–3405.
28. Terret C. Management and geriatric assessment of cancer in the elderly / Terret C. // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* – 2004. – Vol. 4. – P. 469–475.
29. Treatment of patients with CLL 70 years old and older: a single center experience of 142 patients / A. Ferrajoli, S. O'Brien, W. Wierda [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2005. – Vol. 46. – P. 48.

Стаття надійшла до редакції журналу 29 жовтня 2016 р.

## **Хронічна лімфоцитарна лейкемія у людей похилого та старечого віку: власний досвід**

**О. Я. Виговська, Я. І. Виговська, О. О. Шалай, Л. М. Лукавецький,  
Ю. В. Войціцький, Л. В. Шевченко, В. А. Барілка, З. В. Масляк**

Здійснено аналіз своєчасності діагностики хронічної лімфоцитарної лейкемії та спостереження хворих похилого і старечого віку за даними консультативної поліклініки ДУ «ІПКТМ НАМН України». Під наглядом перебували 114 хворих віком 61–86 років. У більш ніж третини хворих на ХЛЛ діагноз поставлено на пізніх стадіях захворювання (III–IV за К. Rai). Значна частина осіб, у яких хворобу діагностовано на ранніх стадіях

(0 за К. Rai), за час спостереження (2–20 років) компенсовані та лікування не потребують. Показання до початку лікування у хворих похилого та старечого віку такі ж, як і молодшого. Препаратом першої лінії лікування ХЛЛ у хворих похилого та старечого віку слід визнати хлорамбуцил. Короткі курси лікування хлорамбуцилом хворих віком 66–82 роки забезпечують часткову ремісію за доброї компенсації та задовільної якості життя від 24 до 132 місяців (на час оформлення статті). Агресивна терапія (схеми бендамустин + ритуксимаб чи флурадабін + циклофосфамід) ефективніша для отримання повної ремісії, але більш токсична і може бути застосована хворим похилого та старечого віку за умови збереженої функції нирок та за відсутності супутніх хвороб.

**Ключові слова:** хронічна лімфоцитарна лейкемія, пацієнти похилого та старечого віку, хлорамбуцил, хіміоімунотерапія.

## Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: Own Experience

O. Vyhovska, Ya. Vyhovska, O. Shalay, L. Lukavetsky, V. Voytsitsky, L. Shevchenko,  
V. Barilka, Z. Maslyak

**Introduction.** The annual incidence rate of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Europe is 1-4 per 100 000 population. The disease is more common in older patients. For many years treatment of CLL included single-agent chlorambucil or cyclophosphamide, later - a combination of vincristine, cyclophosphamide, prednisolone (COP) alone or with addition of doxorubicin (CHOP) was used. In recent years, the arsenal of antileukemic agents has expanded significantly (fludarabine, cladribine, bendamustine, rituximab and others), a combination of these medications provides a high percentage of complete remissions, but because of its immunosuppressive effect, this treatment cannot be used in all patients. In particular, in patients with comorbidities and older patients. Therefore a considerable attention has been recently paid to the management of the older patients with CLL.

**The purpose of the study** was to analyze the timeliness of CLL diagnosis and management of elderly patients according to data of the Consultative Polyclinics of SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine".

**Results and discussion.** 114 CLL patients aged from 61 to 86 were recruited in the study. More than 1/3 of patients were diagnosed with CLL in the late stages of the disease course (III-IV Rai stage), which emphasizes the insufficient wariness for hematological disorders among family doctors and other medical specialists. Results of 2-20 years long observation show that the majority of the patients whose diagnosis was made on early stage (0-I Rai stage) are well and do not require treatment. Indications for initiation of treatment in elderly patients are the same as in younger ones. Short cycles of treatment with chlorambucil in patients aged 66-82 years result in partial remission with good patient condition and satisfactory quality of life with chlorambucil maintenance therapy duration from 24 to 132 months (at the time this publication was prepared). More aggressive therapy (bendamustine + rituximab and fludarabine + cyclophosphamide) in patients aged 66-79 years is more efficient in terms of obtaining complete remission, but is more toxic and can be used in elderly patients who underwent comprehensive geriatric assessment with preserved renal function and absence of comorbidities.

**Conclusions.** Chlorambucil alone or combined with prednisone should be considered for the first-line therapy of CLL in elderly patients. More aggressive therapies (FC, BR regimens) should be applied at disease progression as treatment of the second line.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, elderly patients, chlorambucil, chemoimmunotherapy.