

*Клинушкина Е. Ф., Катаева Е. В., Голенков А. К., Митина Т. А.*

*Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского*

## СОВРЕМЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

*Klinushkina E. F., Kataeva E. V., Golenkov A. K., Mitina T. A.*

*Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow*

### MODERN ANTITUMOR THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR TREATMENT EFFECTIVENESS

**Резюме.** В обзоре представлены данные литературы, касающиеся современной проблемы лечения и иммунологической диагностики хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). На основании проведенного анализа делается вывод о том, что программа флударабин, циклофосфан, ритуксимаб (FCR), обладает высокой результативностью по непосредственным и отдаленным критериям оценки. Эффективность этой программы была изучена не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике на основании регистров ХЛЛ. По существу, проведен анализ результатов FCR терапии ХЛЛ в двух клинических моделях, которые различались по селекции больных, включенных в исследования. Однако не было различий по клиническому эффекту. Не было также отмечено высокой токсичности этой программы по данным регистра ХЛЛ. Современные таргетные препараты, применяемые для лечения ХЛЛ, такие как ибрутиниб, венетоклак, идедалисиб, моноклональные антитела против CD20 были изучены в рандомизированных клинических исследованиях. Наряду с высокой противоопухолевой активностью, они характеризовались высокой токсичностью, накоплением резистентных мутаций, высокой стоимостью. В связи с этим, вместо длительного и последовательного их применения изучаются возможности новых программ их использования, основанных на других принципах. К ним относятся прерывистое применение этих препаратов, комбинирование между собой для достижения глубокой ремиссии и последующего длительного перерыва, и комбинации и их с химиоиммунотерапевтическими программами.

**Abstract.** The review presents literature data on the current problem of treatment and immunological diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Based on the analysis, it is concluded that the fludarabine, cyclophosphane, and rituximab (FCR) program is highly effective for immediate and long-term evaluation criteria. The effectiveness of this program has been studied not only in randomized clinical trials, but also in real clinical practice based on CLL registries. In essence, the results of FCR therapy for CLL were analyzed in two clinical models that differed in the selection of patients included in the study. However, there were no differences in clinical effect. There was also no high toxicity of this program according to the CLL register. Modern targeted drugs used to treat CLL, such as ibrutinib, venetoclax, idelalisib, and monoclonal antibodies against CD20 have been studied in randomized clinical trials. Along with high antitumor activity, they were characterized by high toxicity, accumulation of resistant mutations, and high cost. In this regard, instead of long-term and consistent application, the possibilities of new programs based on other principles are being studied. These include intermittent use of these drugs, combining them to achieve deep remission and a subsequent long break, and combining them with chemoimmunotherapy programs.

New approaches to FCR followed by supportive treatment with ibrutinib were characterized by high rates of clinical response and minimal residual disease. An analysis of published scientific studies has shown that the use of the immunophenotypic characteristic of minimal residual disease (0.01 %) is widely used as one of the main criteria for evaluating antitumor treatment in CLL. Information concerning the use

Новые подходы к использованию таргетных препаратов давали свои положительные результаты. Так, применение 6 индукционных циклов FCR с последующим поддерживающим лечением ибрутинибом характеризовались высокими показателями клинического ответа и достижения минимальной остаточной болезни.

Анализ опубликованных научных исследований показал, что использование иммунофенотипической характеристики минимальной остаточной болезни (<0,01 %) используется широко в качестве одного из главных критериев оценки противоопухолевого лечения при ХЛЛ. Интересной также является информация, касающаяся использования метода определения свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови, которые изменены при ХЛЛ. Он может быть более информативным критерием, чем иммунофенотипирование опухолевых клеток, так же не связан с их адгезивностью и преодолевает топографическую асимметрию распространения опухолевого процесса при ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, химиоиммунотерапия, иммунологическая диагностика.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к В-клеточным лимфопрлиферативным заболеваниям с накоплением клоновых лимфоцитов (CD5+, CD19+, CD23+) в крови, в костном мозге, лимфатической системе, печени и селезенке, и неуклонно прогрессирующим течением. При неактивной фазе болезни (стадии 0-II по Rai и A по Binet) можно ограничиться только наблюдением за больным [1]. Переход заболевания в активную фазу с нарастанием абсолютного лимфоцитоза по данным анализов крови и иммунофенотипической характеристике лимфоцитов обозначает показание для назначения цитостатического лечения. За последнее время в клиническую практику было внедрено достаточно много противоопухолевых препаратов. В сравнительных исследованиях была показана большая эффективность флударабина по сравнению с хлорбутином [2]. В то же время, флударабин в сочетании с циклофосфамидом (FC) давали лучший клинический результат, чем монотерапия флударабином [3]. Одним из первых иммунотерапевтических препаратов, применяемых при ХЛЛ, был алемтузумаб. Это человеческое моноклональное антитело к антигену

of a method for determining free light chains of serum immunoglobulins that are altered in CLL is also interesting. It can be a more informative criterion than immunophenotyping of tumor cells, it is also not related to their adhesiveness and overcomes the topographic asymmetry of the spread of the tumor process in CLL.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, immunological diagnostics.

CD52, который экспрессирован на мембране зрелых и опухолевых Т- и В-лимфоцитов и других клетках. Клинический эффект препарата связан с иммунологически опосредованным лизисом опухолевых В-лимфоцитов, который инициируется реакциями антигензависимой клеточной цитотоксичности и комплементзависимой цитотоксичности.

Высвобождение цитокинов, связанное с этими реакциями, вызывает осложнения даже при подкожном ведении этого препарата. Вовлечение в иммунологическую реакцию широкого ряда клеточных элементов, вызывает гематологическую токсичность (нейтропении) и повышение частоты вирусных инфекций, за счет угнетения Т-лимфоцитов. Эффективность алемтузумаба хорошо изучена в отечественных работах [4–5]. Согласно этим исследованиям, у больных с резистентным ХЛЛ общий ответ (ОО) был получен в 100 %, из них полных ответов (ПО) — 88 %. У 50 % больных была получена иммунофенотипическая ремиссия (количество CD5+, CD19+ <1 %). Комбинация алемтузумаба и флударабина отличалась от монотерапии алемтузумабом большей эффек-

тивностью. Однако ее целесообразно применять, когда алемтузумаб не дает клинического эффекта. Это положение часто фиксируется при значительной лимфаденопатии, которая уменьшается значительно медленнее, чем нормализация периферической крови. Следует отметить, что алемтузумаб эффективен при наличии факторов риска, таких как высокий уровень экспрессии CD38, FMC7 и некоторых цитогенетических нарушениях. Дальнейшее изучение комбинаций противоопухолевых препаратов при ХЛЛ ознаменовалось проведением масштабной работы по изучению FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) терапии при впервые выявленном ХЛЛ [6]. Эта работа касалась сравнительной эффективности лечения программой FCR (408 больных) и FC (409 больных). Возраст больных был в пределах 30–81 год, у всех диагностирован CD20+ ХЛЛ. Распределение больных по группам проходило на основе рандомизации. Цикл FCR терапии составлял 28 дней, больным было проведено 6 циклов лечения. Особенностью данного исследования было применение принципа intention-to-treat, при котором терапия после завершения FCR индукционных циклов не определялась программой исследования. Первичной контрольной точкой анализа являлась выживаемость без прогрессии (ВБП). При анализе ВБП установлено, что она составляла 30 месяцев в группе больных, получавших FC-терапию и 50 месяцев в группе FCR-терапии. Общая выживаемость за 3 года (ОВ) была примерно одинаковой и составляла более 80 %. Оценивая количество нейтрофилов как показатель гематологической токсичности, следует отметить, что она была выше больных, получавших FCR (34 % против 21 %). Количество инфекционных осложнений было одинаковым. Добавление ритуксимаба (моноклонального антитела к CD20) было сделано в расчете на усиление противоопухолевого эффекта при ХЛЛ. При этом известно, что при ХЛЛ имеется низкая экспрессия CD20 на опухолевых В-лимфоцитах [7–9], что могло снизить клинический эффект. Однако показано, что более высокие дозы одного ритуксимаба повышают его эффективность при ХЛЛ [10].

К тому же, комбинация флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб достигала аддитивного эффекта или синергизма у предлеченных и первичных больных ХЛЛ [11, 12], [13–15]. В связи с этим доза ритуксимаба была увеличена с 375 мг/м<sup>2</sup> до 500 мг/м<sup>2</sup>. Результаты, полученные в таких дозировках ритуксимаба

в FCR-комбинации, были значительно выше, чем в группах сравнения и составляли 95 % (ОО) и 72 % (ПО). Оценивая основные клинические параметры данной работы, следует подчеркнуть, что здесь была достаточно высокая плотность FCR индукции (28 дней цикл; доля цикла в месяце 1.0), низкая коморбидность — 1 балл, ECOG — 0 у 56 % больных, невысокий процент del17p — 7 %. Анализируя данную работу в целом, следует подчеркнуть ее ценность не только в том, что здесь была сформулирована концепция химиоиммунотерапии (ХИТ), но и в создании эффективной FCR-программы для лечения впервые выявленного ХЛЛ с возможностью широкого внедрения в реальную клиническую практику. Следует также подчеркнуть, что данная программа сохраняет высокую актуальность для реальной клинической практики в настоящее время. Эффективность FCR-комбинации также продемонстрирована в другой работе. Применение этой программы у 175 больных с впервые выявленным ХЛЛ показало ОО у 81 %, ПО — у 30 %, неопределяемая остаточная болезнь — НМОБ (меньше 10<sup>-4</sup> опухолевых лимфоцитов) у 53 %, 3-х летняя ВБП — 79 %, ОВ за 3 года — 92 % [16]. Однако приведенные результаты были получены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Очевидно, что эти клинические модели отличаются от моделей реальной клинической практики. Основное отличие — это селективные группы больных в рандомизированных исследованиях. В некоторых работах в качестве различия этих моделей указываются использование в качестве главной контрольной точки ВБП, но не ОВ [17], что исключает оценку отдаленных результатов лечения, и более высокая интенсивность лечения [18]. В то же время, в моделях реальной клинической практики возможны различные влияния на точную воспроизводимость лечебных программ, связанные с условиями проведения лечения, что может влиять на конечный результат.

Так, зона проживания, тип лечебных учреждений могут влиять на ответ и выживаемость, особенно при высоком риске заболевания [19]. В то же время, по данным Шведского регистра, подобные влияния на результаты лечения исключены, так как лечение проводится в государственных учреждениях и клинические решения принимаются на основе национального руководства [20]. Кроме того, в анализе результатов лечения ХЛЛ по данным регистра использовали международные оценочные кри-

терии IWCLL [21]. При анализе клинической базы данных указанного регистра, следует отметить большое количество больных (47 %) со стадией С по Binet [22]. Наиболее частыми программами в первой линии терапии в реальной практике были хлорбутин (39 %) и ритуксимаб (6 %), FCR (27 %) и FC (16 %). Только 6 % больных получали бендамустин или бендамустин с ритуксимабом. Следует отметить, что университетские клиники использовали хлорбутин значительно реже, чем остальные лечебные учреждения. При сравнении результатов лечения, достигнутых в реальной клинической практике, по данным регистра и рандомизированного исследования [6] частота ОО была на FCR меньше и составляла 84 % против 90 %. ВБП на FCR терапии была примерно одинаковой в обоих исследованиях и составляла 54 и 51,8 мес. (ME) соответственно. Причем по материалам регистра нет четких указаний на дозировки препаратов и длительность индукционных циклов FCR терапии. Общая выживаемость за 3-х летний период наблюдения была практически одинакова и составляла 90 % в реальной практике и 87 % в рандомизированном исследовании. При анализе эффективности FCR терапии двух клинических моделей необходимо сравнивать эти показатели с токсичностью, связанной с лечением. Наиболее важным показателем токсичности являются инфекционные осложнения. Однако сравнить эти показатели, по опубликованным данным достаточно трудно, так как различные характеристики инфекционных осложнений применяются в различных работах. Однако если гармонизировать эти показатели и найти общий знаменатель для их оценки, такой как количество инфекций на одного больного в месяц за время индукционного периода, тогда можно сравнивать эти результаты. Исходя из этого, в эталонной работе [6] это отношение составило 0,1 (инфекции III и IV степени). В работе [22] оно равно 0,04. Это может свидетельствовать о том, что в этих исследованиях плотность FCR терапии была меньше эталонной. В наших исследованиях этот показатель составлял 0,19, но в анализ включали широкий спектр инфекции без ограничения по тяжести клинических проявлений. Проведенный анализ лечения FCR программой больных с впервые выявленным ХЛЛ позволил сравнить результаты, полученные в рандомизированном контролируемом исследовании [6], и результаты ретроспективного наблюдательного исследования по

данным Шведского национального регистра [22]. Если модель рандомизированного контролируемого клинического исследования создает оптимальные возможности для доказательства фармакодинамического преимущества инновационных препаратов или новых программ лечения, то она не может ответить на медико-социальные вопросы, связанные с внедрением в реальную клиническую практику [23]. Часто это происходит из-за строгой селекции больных, включенных в исследование, а также короткого периода наблюдения и замены конечной точки анализа. Вместо ОВ часто используется ВБП. Часто для сравнения подбираются препараты, не обладающие высокой клинической эффективностью.

В связи с этим возникают проблемы перед органами управления здравоохранением, связанные с внедрением инновационных препаратов в реальную практику. Поэтому для решения вопросов внедрения нужны результаты, полученные в ретроспективных когортных исследованиях на основе регистров или проспективных исследованиях в клинических моделях, интегрированных в реальную практику [18].

Основываясь на анализе клинических данных, представленных в национальном регистре по ХЛЛ [22] на большой когорте наблюдений, можно сделать ряд важных для практики обобщений. Прежде всего, больные были старше, чем в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании [6], большинство больных не имело показаний к лечению в момент диагноза. Цитогенетический статус был доступен у 58 % больных и редко проводился у больных старших возрастных групп. Так как в данном регистре были больные, проходившие клинические исследования, их данные отличались от основной группы. Прежде всего, это лучшие ответы на лечение и ОВ, однако более короткая ВБП. По-видимому, это связано с более тщательным наблюдением за ними, высокой комплаентностью к программам лечения за счет селекции больных. Одним из общих принципов регистров реальной практики является информация о различных типах проводимого лечения, что отражает динамику их развития за определенный интервал времени. Исходя из этого, можно считать, что регистр является моделью, в которой отражен прогресс химиотерапии в реальной практике. Основываясь на этих данных, можно считать, что для лечения ХЛЛ в реальной практике хлорбутин исполь-

зуются все реже, более часто применяется FCR, несколько реже, чем FCR назначается бендамустин/ритуксимаб, алемтузумаб.

По данным опубликованных материалов регистра [22], эффективность FCR и BR были несколько ниже, чем в аналогичных проспективных исследованиях первой линии терапии ХЛЛ [24], [25]. Следует отметить, что в клинической модели реальной практики, каким является регистр, не очень четко проходит отрицательное влияние на прогнозирование клинического исхода такого маркера как del17p [26]. Это связано с более старшим возрастом, более тяжелым статусом больных, большей долей применяемого в лечении хлорбутина, что само по себе влияет на исход заболевания. Кроме того, не всем больным, находящимся в регистре, проводились цитогенетические исследования. Этим может объясняться различие между результатами лечения ХЛЛ, полученными в реальной практике, и рандомизированными клиническими исследованиями [27]. Как правило, результаты лечения, полученные в клинических рандомизированных исследованиях, бывают несколько лучше, чем в реальной практике, хотя в ряде случаев встречаются и противоположенные результаты, за счет более строгого мониторинга и раннего фиксирования рецидивов [28], [29]. Больные, леченные по программе первой линии терапии бендамустин + ритуксимаб (BR) в реальной практике [22], показывали сравнительно худший результат [24], что связано с тем, что эти линии были использованы у пожилых. Важным показателем значимости противоопухолевой программы является не только ее эффективность и токсичность, но и частота развития опухолевой трансформации или вторичных опухолей. Исследование в реальной практике на базе регистра [22] показало, что FCR программа не ассоциировалась с трансформацией ХЛЛ в синдром Р ХИТера, в отличие от других опубликованных работ [30, 31].

Некоторое снижение частоты трансформации в группе больных ХЛЛ, получавших хлорбутин, было связано с тем, что эти больные были старшей возрастной группы с ОВ короче, чем время, в течение которого происходит трансформация. Исследования в клинической модели реальной практики и рандомизированные клинические исследования изучают, по существу, причинно-следственную гипотезу между предметом изучения и исходом его действия. Очевидно, что при этом очень важно исключить

факторы, которые могут влиять на эту связь и исказить результат. При проведении рандомизированных клинических исследований это достигается протоколами исследований, включающими селекцию больных, рандомизацию, выравнивающую неучтенные воздействия на ответ на терапию и исход в группах сравнения, высокие дозы лекарственных препаратов для получения быстрого клинического результата, высокая плотность лечения [18]. В клинических моделях реальной практики, к которым можно отнести исследования на основе регистров (популяционные, когортные исследования), воздействие неучтенных факторов на результат значительно больше. Поэтому различия между результатами, полученными в разных моделях, изучающих одну и ту же программу, должны детально анализироваться. К проведенному анализу результатов, полученных в модели реальной практики и рандомизированных клинических исследований, следует добавить, что не получено убедительных данных влияния типа лечебного учреждения на результаты лечения, положительного влияния аспирина и статинов на противоопухолевый ответ у коморбидных больных [32, 33].

Одним из факторов информационного ограничения регистров считается их ретроспективная природа и дефицит данных о новых препаратах, которые внедряются в реальную практику [22]. В то же время, регистры на основе реальной практики представляют собой конъюнктуру проблемы ХИТ ХЛЛ, которую следует учитывать при внедрении инновационных противоопухолевых препаратов и определении их места в этой проблеме. Проведенный анализ данных литературы по проблеме стандартной ХИТ ХЛЛ позволили выделить три направления клинических исследований, которые связаны и взаимообусловлены друг с другом. Во-первых, это рандомизированные клинические исследования [6], где изучены заданные в исследовании характеристики FCR программы; во-вторых, это регистр на основе реальной практики [22], где на большом клиническом материале дана конъюнктура проблемы ХИТ ХЛЛ и определена эффективность, и, в-третьих, это опубликованные [18] и собственные данные о принципах проспективных исследований, интегрированных в реальную практику. Полученные данные свидетельствуют о том, что основная программа (стандарт) первой линии ХЛЛ (FCR) давала примерно одинаковые достаточно высокие результаты во всех

представленных клинических моделях. Однако это положение затрудняет быстрое внедрение новых противоопухолевых лекарственных препаратов для лечения ХЛЛ в реальную клиническую практику. В связи с этим, необходимо создание новой целостной концепции лечения ХЛЛ, объединяющей ресурсные возможности эффективных стандартных программ лечения и инновационных препаратов.

Эта проблема достаточно подробно обсуждается в литературе и касается в основном использования инновационных таргетных препаратов и программ на их основе в последовательном применении в монотерапии, а также в комбинациях между агентами [34] в лимитированном во времени лечении. Наиболее часто используемым таргетным препаратом для лечения ХЛЛ в отечественной практике является ибрутиниб. Он представляет собой ингибитор брутон тирозинкиназы (БТК), блокирующий сигнальные пути В-клеточного рецептора опухолевой клетки. В настоящее время сформулированы показания для его использования в качестве препарата 1 линии, а также для лечения рецидивов/рефрактерного (р/р) ХЛЛ. Проведенные клинические исследования показали его высокую эффективность [35–37]. Это проявляется в заметном увеличении [38, 39] ВБП и ОВ в сравнении с результатами лечения монотерапией хлорбутином и не зависело от генетических рисков [40]. Сравнение эффективности лечения ибрутинибом и ритуксимабом с программой FCR у больных с впервые выявленным ХЛЛ показало значительное его преимущество перед FCR. Это касалось ВБП за 2 года (89 и 73 %) и ОВ за 2 года (99 и 92 %). Хотя количество ПО было меньше (17 % и 30 %), это касалось и МОБ (8 % и 59 %) [41]. При сравнении эффективности лечения больных с впервые выявленным ХЛЛ ибрутинибом, ибрутинибом+ритуксимабом и бендамустином+ритуксимабом количество ОО было больше в группе бендамустина, МОБ достигалась чаще в группе бендамустина. Однако ВБП была больше в группе ибрутиниба, а ОВ за 2 года была примерно одинаковой [42].

Суммируя результаты опубликованных клинических исследований, касающиеся сравнительной эффективности ибрутиниба, хлорбутина и бендамустина в сочетании с ритуксимабом или без него, следует отметить преимущества ибрутиниба по достижению ОО, ВБП и ОВ. Хотя достижение ПО и МОБ было меньше, чем в группах сравнения [43], [44–46].

Изучение эффективности ибрутиниба в первой линии лечения ХЛЛ показало хорошие результаты. Так, 5-летняя ВБП была 74,7 % у больных с молекулярно-генетическими рисками и около 100 % без них. Однако длительное применение ибрутиниба сопровождалось накоплением резистентных мутаций, от 2 до 70 % [48, 49]. В этих же исследованиях было показано, что после 3 лет лечения ибрутинибом только 31 % больных остались на лечении. Прекращение лечения, связанное с токсичностью, составляло 21 % при медиане лечения 17 месяцев, причем в реальной практике прекращение лечения по токсичности встречалось чаще, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Наиболее частым и серьезным осложнением лечения ибрутинибом является фибрилляция предсердий [50], которая встречается в 14–21 % случаев.

В отечественном наблюдательном исследовании, посвященном анализу побочных осложнений при лечении ибрутинибом при р/р ХЛЛ, делается акцент на геморрагические осложнения. Фибрилляция предсердий наблюдалась примерно в 5 % случаев, причем медиана наблюдения за больными составляла около 10 месяцев [36]. В другом аналогичном исследовании [37] ибрутиниб применяли у 21 больного с р/р ХЛЛ. Медиана наблюдения за больными составляла около 10 месяцев. Наиболее частыми осложнениями был геморрагический синдром, кардиологические осложнения диагностировали в 10 % наблюдений. В работе [51], выполненной в модели реальной клинической практики у 20 больных с р/р ХЛЛ, ибрутиниб вызывал хороший противоопухолевый ответ. Однако при медиане наблюдения 14 мес. нет указаний на возникающие серьезные осложнения. В обзоре, касающемся осложнений ибрутиниба у больных ХЛЛ, кумулятивная частота фибрилляций предсердий составила 8,7 % [52], причем в 76 % случаев она развивалась в течение первого года приема препаратов. Развитие новой генерации таргетных препаратов на основе ингибиторов ВТК акалабрутиниба и занубрутиниба, направлено на преодоление побочных эффектов ибрутиниба, которые фиксируются в клинических исследованиях и реальной практике [53, 54]. Еще одним новым таргетным препаратом для лечения р/р ХЛЛ является ингибитор BCL-2 — венетоклак, который разрешен в комбинации с ритуксимабом [55]. До этого венетоклак был использован в программе длительной монотерапии после резистентности к ибру-

тинибу и у больных с TP53 мутацией. К тому же проводилось изучение монотерапии венетоклакса у больных с р/р ХЛЛ. Были получены хорошие результаты (ОО — 77 %, ПО — 20 %, ВБП — 54 % за 2 года). Важно отметить, что МОБ была достигнута в 30 % наблюдений и МОБ статус определял длительность ВБП [56]. Необходимо подчеркнуть, что эта модель была разработана в программах ХИТ и подтверждается в других исследованиях [57]. Возвращаясь к анализу исследования MURANO [55], следует отметить, что длительность лечения сочетанием венетоклак+ритуксимаб составляла 24 месяца, в группе контроля больные с р/р ХЛЛ получали лечение бендамустином в комбинации с ритуксимабом. Было показано доказательное преимущество комбинации венетоклак+ритуксимаб по ОО, ВБП, ОВ, МОБ. Принципиально важно отметить, что данное исследование показывает возможность сохранения МОБ ремиссии без лечения в течение 10 месяцев [58]. Важной особенностью лечения венетоклаксом было развитие тяжелого синдрома лизиса опухоли, однако применение принципа наращивания дозы препарата и исследование соответствующих лабораторных тестов позволило эффективно решить эту проблему [59, 60]. Частыми осложнениями лечения были нейтропения, диарея, тромбоцитопения, инфекции верхних дыхательных путей. Длительный прием венетоклакса может вызывать развитие резистентных мутаций в VCL-2 гене [61] и потерю взаимодействия лекарственного препарата с субстратом опухолевой клетки. У больных ХЛЛ с развивающейся резистентностью к венетоклаксу могут встречаться мутации и в других генах (TP53, BRAF и др.), ассоциированных с опухолевым ростом [62, 63]. Учитывая, что блокирование апоптоза является ключевым фактором опухолевого роста при ХЛЛ [64], венетоклак представляет собой наиболее точный таргетный препарат, активирующий апоптоз в опухолевой клетке.

Другой значимой точкой приложения для таргетного воздействия лекарственных препаратов является фосфоинозитид-3-киназа, которая формирует сигнальный путь от В-клеточного рецептора, стимулирующий пролиферацию и выживаемость опухолевой клетки при ХЛЛ. Таргетным лекарственным препаратом, блокирующим этот путь, является PI3K ингибитор — иделалисиб. Комбинация этого препарата с ритуксимабом при р/р ХЛЛ, а также в первой линии у больных с del 17p или TP53

мутацией, показала лучшие результаты в сравнительных исследованиях. Иделалисиб был активен при р/р ХЛЛ в качестве монотерапии, а также в комбинации с ритуксимабом в проспективном рандомизированном исследовании против монотерапии ритуксимабом [65, 66]. Установлены значительные преимущества комбинации препаратов иделалисиб+ритуксимаб по ОО — 81 % и 13 %, ВБП не достигнута при наблюдении 5,5 месяцев. Основываясь на этих результатах, было проведено исследование II фазы, направленное на дальнейшее изучение этой комбинации [67]. При этом ОО составлял 97 %, ПО — 19 %, ВБП за 3 года — 83 %, но были зафиксированы тяжелые осложнения: диарея и колит в 61 %, кожная сыпь в 58 % и другие симптомы интоксикации в 67 % [68]. В отдельных исследованиях получены данные об увеличении частоты летальных исходов при лечении иделалисиб-содержащими программами, что потребовало более детальной оценки возникших осложнений [69].

Другие ингибиторы PI3K сигнального пути умбралисиб и двойной ингибитор PI3K дувелисиб находятся в различных фазах внедрения в клиническую практику. Эффективность ингибитора PI3K-дельта и PI3K-гамма дувелисиба у больных с р/р ХЛЛ составляла более 50 %. В другом сравнительном исследовании был также получен лучший результат по сравнению с офатумумабом [70]. Умбралисиб — ингибитор PI3K-дельта характеризовался меньшей токсичностью [71]. Таким образом, проведенный анализ опубликованных данных, касающийся лечения таргетными препаратами ХЛЛ, показал их высокую эффективность в сравнительных исследованиях. Однако достаточно высокая токсичность, а также развитие рецидивных мутаций предполагают последовательную смену этих препаратов как одну из альтернатив увеличения ВБП у этих больных. В этой связи интересны исследования, в которых была изучена эффективность последовательной смены таргетных препаратов. Хотя точно сформулированной концепции этого подхода пока еще нет и дальнейшее проведение проспективных клинических исследований по этой проблеме необходимо, некоторые данные уже получены. При развитии резистентности к ибрутинибу назначение венетоклакса и акалабрутиниба дает хороший клинический результат, в то время как назначение иделалисиба не дает ожидаемого результата [71, 72]. При развитии резистентности к венетоклаксу оказывает-

ся эффективным ибрутинибу у больных ХЛЛ, не получавших ранее ибрутинибу [73]. При развитии резистентности к иделалисибу назначение ибрутиниба или венетоклакса дает клинический эффект.

Однако сформулированная модель последовательного применения таргетных препаратов при р/р ХЛЛ или непереносимости к ним ориентирована в основном на фармакодинамические аспекты их действия. Очевидно, что другие факторы могут влиять на клиническое решение в этой ситуации, такие как обеспеченность препаратами, генетический профиль, коморбидность, комплаентность и другие. Применительно к решению этой проблемы актуальность генетических исследований становится наиболее высокой. В связи с этим обсуждается применение этих препаратов в ограниченный период времени, когда достигнутый клинический эффект продолжается без лечения, а кумулятивная токсичность еще не успевает развиться [55]. Однако реализация этой идеи стала возможной при применении комбинаций венетоклакса, ритуксимаба, и венетоклакса и обинутузумаба.

Продолжением развития этой идеи явилось изучение эффективности комбинаций ХИТ и таргетных лекарственных препаратов. Создание подобных комбинаций оправдано для ибрутиниба при лечении, которым можно получить ПО без достижения МОБ. Эта идея была подтверждена в клинических исследованиях, показавших, что комбинация ибрутинибу, бендамустин и ритуксимаб более эффективна, чем бендамустин и ритуксимаб (НМОБ 26 % и 6 %; ВВП за 18мес. 79 % и 24 %; ОВ за 3 года 82 % и 73 %, соответственно) [74].

Однако эта идея не подтвердилась в другом сравнительном исследовании комбинаций иделалисибу, бендамустин, ритуксимаб против бендамустин и ритуксимаб. Трехкомпонентная комбинация была более эффективна, но из-за высокой токсичности не могла быть рекомендована для широкой клинической практики [75]. Если рассматривать комбинации таргетных препаратов с ХИТ в аспекте их использования в реальной практике, то здесь очень важно оценивать соотношение эффективности и токсичности. В этой связи, наиболее подходящей является четырехкомпонентная комбинация, включающая 6 циклов RFC, после чего лечение ибрутинибом в течении двух лет [76]. При хороших показателях МОБ и ПО токсичность этой программы невысокая, а при лечении

ибрутинибом в течение двух лет, как правило, не возникает токсичности и непереносимости. Однако это исследование свидетельствует о фармакодинамическом аспекте этой комбинации, воспроизведенной в клинической модели, а вопрос, какие программы следует применять после реализации этого лечения, оставался за рамками исследования. Та же самая четырехкомпонентная комбинация была изучена у больных с хорошим генетическим профилем. Однако сложная структура индукционного периода и ограниченное время наблюдения, которое определено протоколом исследования, указывает только на фармакодинамический оптимум этой комбинации [77, 78].

Ингибитор PI3K дувелисибу был исследован в четырехкомпонентной комбинации (дувелисибу+RFC), однако не получено преимущества по клинической эффективности при высокой токсичности [79]. Как было отмечено нами выше, клинические исследования в рандомизированных моделях характеризуются не только селективным принципом включения больных, но и выбором групп сравнения. В этой связи, для более точной клинической оценки комбинаций «ингибитор+ХИТ» группы сравнения должны представлены не только ХИТ, но также ингибитором, чтобы исключить получение заведомо прогнозируемого результата. Эта точка зрения распространяется и на другую очень важную проблему, касающуюся изучения эффективности таргетных препаратов в комбинации с анти CD20 моноклональными антителами. Для подтверждения фармакодинамического преимущества комбинации в рандомизированной клинической модели нужно создавать монотерапевтические группы сравнения. Например, для утверждения преимущества комбинации ибрутинибу+ритуксимаб нужна группа сравнения с монотерапией ибрутинибом. В случае достижения положительного результата можно утверждать, что ритуксимаб усиливает действие ибрутиниба в комбинации. В случае сравнения групп больных с комбинированным лечением и монотерапией ритуксимабом при получении положительного результата можно говорить только о преимуществе ибрутиниба по сравнению с ритуксимабом.

Исследование, в котором была изучена эта проблема [80], показало, что ибрутинибу в комбинации с ритуксимабом в сравнении с только ибрутинибом у больных р/р ХЛЛ не давал преимущества по самым важным критериям эф-



фективности: ВВП, ОО, ПО, однако при лечении комбинацией было больше случаев с МОБ. Анализ эффективности комбинации ибрутиниба и обинутузумаба был проведен в многоцентровом рандомизированном исследовании в сравнении с хлорамбуцилом и обинутузумабом [81]. Комбинация ибрутиниба+обинутузумаба была более эффективна, но при этом не было группы сравнения с монотерапией ибрутинибом. Полученные данные можно расценивать только как преимущество ибрутиниба перед хлорбутином и нет оснований полагать, что здесь получен новый фармакодинамический эффект как таковой. В сравнительном исследовании акалбрутиниба и обинутузумаба были получены хорошие результаты ПО ОО, но здесь не было прямого сравнения с монотерапией акалбрутинибом, что делает недостаточным доказательством нового фармакодинамического феномена комбинации [82]. Сравнительный анализ ибрутиниба+обинутузумаба и ибрутиниба+офатумумаба после предварительной подготовки бендамустином показал значительное преимущество первой комбинации по НМОБ [83]. Возвращаясь к предыдущему анализу исследования венетоклак+ритуксимаб [55], следует подчеркнуть эффективность этой комбинации по НМОБ у больных с р/р ХЛЛ, и эту комбинацию можно использовать в реальной практике по факту ограниченного по времени ее применения при достижении длительно существующей НМОБ ремиссии без лечения. Хотя из этой работы не следует, что была создана новая фармакодинамическая ситуация, так как не было прямого сравнения с группой больных, получающих венетоклак в режиме монотерапии. Под фармакодинамической ситуацией следует понимать некоторую аналогию между фармакодинамической задачей, решенной в клинической модели и при фармакодинамическом моделировании *in vitro*. Последнее означает, что в сравнительных моделях комбинации противоопухолевых препаратов и отдельно взятых препаратов можно получить различные результаты. При этом может быть суммирование эффекта (по погибшим опухолевым клеткам), усиление эффекта и отсутствие эффекта или ингибирование [84]. Поэтому в клинической модели очень важен правильный выбор препарата сравнения, чтобы утверждать об усилении противоопухолевого действия комбинации.

Дальнейшее развитие проблемы современного лечения ХЛЛ, включая ХИТ и использо-

вание таргетных препаратов, заключалось в исследовании и сравнении комбинаций таргетных препаратов между собой. В этой связи можно отметить работу [85], в которой изучена эффективность комбинации ибрутиниба и венетоклакса у больных с р/р ХЛЛ. Особенностью этой программы было ограниченное во времени применение комбинации и анализ МОБ эффективности при использовании лекарственных препаратов внутрь. Оценка эффективности проводилась после 12 месяцев лечения. Сначала применяли ибрутиниб в течение 8 недель, затем добавляли венетоклак в течение 5 недель по схеме эскалации. Все больные ответили на лечение, ПО было 58 % (включая ПО с неполным гематологическим восстановлением) и 58 % НМОБ. Такие же результаты были получены при использовании комбинации венетоклак+ибрутиниб у больных впервые выявленным ХЛЛ. После фиксированного во времени лечения (24 месяца) ПО был у 96 % и у 69 % МОБ не определялись [86].

Трехкомпонентная комбинация обинутузумаб, ибрутиниб и венетоклак была исследована у больных с первичным и р/р ХЛЛ [87]. Препараты назначались последовательно через месяц, а в дальнейшем была использована комбинация с оценкой эффективности через 12 месяцев. Были получены хорошие результаты по клиническому и МОБ ответам.

Одно из первых исследований по оценке эффективности комбинации умбралисиба и ибрутиниба у больных с р/р ХЛЛ и лимфомой мантийной зоны показало эффективность этой комбинации [88]. Добавление к этой комбинации ублитуксимаба в первой линии лечения ХЛЛ давало 100 % ОО и длительность ответа более 20 месяцев [89]. Комбинация ниволумаба и ибрутиниба давала 6 % ОО при трансформации ХЛЛ в синдром Рихтера, однако не было различий с эффективностью монотерапии ибрутинибом. [90].

Таким образом, в представленном анализе клинических исследований посвященных изучению результатов современного лечения ХЛЛ, можно выделить два направления. Первое направление относится к исследованиям, проводимым на клинических моделях, созданных для изучения эффективности новых лекарственных препаратов и программ лечения (рандомизированные клинические исследования). Второе направление — это исследования на моделях реальной практики, где изучается эффективность новых препаратов в более ши-

роком масштабе с учетом организационных особенностей практического здравоохранения.

Оценивая опубликованные работы с позиций обозначенных направлений, следует сказать, что широко применяемая в реальной практике FCR программа давала практически одинаковые результаты с рандомизированными исследованиями. Это свидетельствует о большом терапевтическом ресурсе этой программы, в понятие которого входит хорошая эффективность и невысокая токсичность. В этом контексте новые противоопухолевые таргетные препараты для лечения ХЛЛ должны превосходить свой эталон по основным параметрам. В связи с этим можно высказать некоторые критические замечания. В ряде исследований, посвященных изучению эффективности новых препаратов, используются комбинации с новым препаратом в сравнении заведомо «слабым» препаратом. Имея в виду дальнейшее внедрение нового препарата в реальную практику, сложная структура индукции может усложнять процесс внедрения. Наряду с высокой эффективностью новых таргетных препаратов, применяемых для лечения ХЛЛ, отмечена их достаточно высокая токсичность, развитие резистентных мутаций, высокая стоимость. В связи с этим высказано предложение модифицировать программы их применения за счет внедрения прерывистого принципа их использования, комбинаций между собой и с ХИТ [34].

Из анализа следует важность использования в анализе современной ХИТ ХЛЛ данных регистров [22] и проспективных исследований в моделях реальной клинической практики [18]. Важным фактором оптимального использования новых таргетных препаратов являются цитогенетические и молекулярно-биологические исследования, а также прогностические шкалы развития соответствующих осложнений. Внедрение новых противоопухолевых препаратов в клиническую практику потребовало разработки новых более точных методов оценки эффективности лечения для установления их фармакодинамического преимущества на клинических моделях. К ним относятся иммунофенотипическая диагностика остаточной болезни и метода анализа свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови. Многими исследованиями было показано, что существует причинно-следственная связь между достижением МОБ и длительностью ВБП и ОВ [91–95]. На этом основании показано, что МОБ является независимым прогностическим

фактором ВБП и ОВ. Причем это утверждение оказалось верным не только для ХИТ, но и для инновационных препаратов [96]. В этой работе было показано, что ВБП при лечении монотерапией венетоклаксом была значительно выше в случае достижения НМОБ ( $< 0,01\%$ ;  $0,01\% — <1\%$ ).

Аналогичное исследование, где были изучены результаты лечения венетоклаксом и ритуксимабом также подтвердили эту причинно-следственную связь [58]. Однако лечение монотерапией ибрутинибом противоречит этому положению. Хотя частота полных ремиссий при этом увеличивается по мере длительности наблюдения, нет корреляции между МОБ статусом и выживаемостью. Если оценивать МОБ как цель лечения с позиций реальной практики, то достижение НМОБ ремиссии ниже  $0–0,1\%$ , т.е. одна опухолевая клетка на 10 000 подсчитанных лейкоцитов, достигается в интенсивной FCR программе [6], которую трудно будет применить в оригинальной редакции пожилым и коморбидным больным ХЛЛ. В связи с этим, если применять понятие избирательности противоопухолевого действия программ лечения, инновационные препараты обладают более высокой избирательностью, чем стандартная RFC, так как достижение НМОБ происходит с меньшей токсичностью, при меньшей длительности лечения. Понятие МОБ, включая НМОБ, сыграло достаточно большую роль в подтверждении целесообразности использования поддерживающей терапии ритуксимабом после проведения в течение 3 лет основной современной программы RFC при ХЛЛ [97]. Среди 80 больных, получивших FCR программу с поддержкой ритуксимабом, 44% имели НМОБ в костном мозге (МОБ-  $10^{-4}$ ) после индукции и 68% после окончания поддерживающего лечения. Использование данного метода в таком контексте открывает новые возможности в познании клинической фармакодинамики программы FCR+ритуксимаб, имеющие прямое клиническое значение. Это свидетельствует о целесообразности использования поддерживающего лечения ритуксимабом после проведения FCR-индукции. Кроме того, прямые исследования показали, что в случаях определяемой МОБ в костном мозге после проведения 9 циклов ритуксимаба статус МОБ меняется и становится неопределяемым. Указанный биологический феномен, каким является МОБ, достоверно связан с отдаленными клиническими результатами. Наличие НМОБ ( $< 0,01\%$ ;

0,01 % – 1 %) после поддерживающего лечения было ассоциировано с более пролонгированными показателями ВВП и ОВ, чем при значениях МОБ > 1 %. Аналогичные клинические результаты были получены в других исследованиях [94]. Утверждение о целесообразности применения поддерживающего лечения ритуксимабом получено и в исследованиях, изучавших конверсию МОБ в НМОБ в процессе поддерживающей терапии [98]. Важным фактором изучения проблемы МОБ в костном мозге при ХЛЛ было получение данных, свидетельствующих о том, что при достижении НМОБ после 4 циклов FCR можно не продолжать лечение до 6 циклов FCR, а перевести больного на поддерживающую терапию ритуксимабом [97]. При этом 7-летняя выживаемость была 93 % и 76,5 % соответственно. Более оптимистичные работы, поддерживающие важность определения МОБ в качестве фактора, заменяющего ВВП, указывают на возможность использования для этих целей достижение МОБ после 3 курсов FCR терапии ХЛЛ [99]. Кроме того, в отдельных работах утверждается, что достижение НМОБ после 3 курсов FCR может сохраняться до окончания терапии [100].

Обсуждая МОБ диагностику ХЛЛ после FCR терапии, в отдельных работах приводятся ссылки на воспроизводимость иммунофенотипического метода [101]. Для определения МОБ на уровне < 0,01 % опухолевых клеток необходимо исследовать 200 000 событий, а стандартным маркером для определения рекомендована комбинация CD22/CD79b/CD19/CD5 [97], хотя могут быть и другие мнения. Важным вопросом является объяснение различий результатов иммунофенотипирования после лечения ХЛЛ в крови и костном мозге. Сложность этой проблемы заключается в том, что ХЛЛ имеет сложную топографическую характеристику распределения опухолевых клеток: костный мозг, периферическая кровь, лимфатические узлы, печень и селезенка. В этой связи трудно определить, что важнее с точки зрения прогноза: НМОБ в крови или НМОБ в костном мозге. Однако считается, что более надежным прогностическим фактором является определение НМОБ в костном мозге, которая фиксируется реже, чем в периферической крови [102]. В то же время, топографическая асимметрия распространенности опухолевого процесса при ХЛЛ убеждает в том, что эти дискуссии не являются исчерпывающими, так как при этом не учитываются пулы опухолевых клеток, находящихся

в лимфатических узлах, печени и селезенке. Из этого следует, что нужно изучать клиническую значимость методов оценки эффективности терапии, которые обладают интегральными возможностями и не зависят от топографической асимметрии ХЛЛ, связанной с адгезивным потенциалом опухолевых клеток [103]. К таким методам можно отнести метод определения свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (Ig) сыворотки крови [104]. Сущность метода заключается в том, что в сыворотке крови или моче определяются СЛЦ, которые не связаны с молекулой Ig. Это обусловлено особенностью функции клеток-антителопродукторов, где СЛЦ вырабатываются больше, чем тяжелых цепей Ig. В связи с этим при формировании полной (интактной) молекулы Ig остаточное количество СЛЦ экскретируется в циркулирующую кровь, где они могут быть определены с помощью диагностических антител к скрытым детерминантам с помощью автоматических анализаторов. В связи с низким молекулярным весом СЛЦ являются фактором поражения почек, поэтому их определение в сыворотке при множественной миеломе имеет значительно большее прогностическое значение, чем определение Бенс-Джонс протеинурии. Кроме того, СЛЦ являются обязательным фактором определения строгого полного ответа при лечении множественной миеломы. Это очень важный показатель терапевтического преимущества новых противоопухолевых препаратов, который достигается с помощью данного метода. Применительно к диагностике ХЛЛ метод определения СЛЦ Ig сыворотки крови не имеет такого широкого распространения как при парапротеинемиях в связи с недостаточным количеством работ по этой проблеме. Тем не менее, некоторые работы о роли СЛЦ в развитии клинических симптомов при ХЛЛ представляют определенный интерес. [105]. В данной работе анализируется большой клинический материал (333 больных ХЛЛ), которым в момент установления диагноза изучали концентрации каппа и лямбда СЛЦ и анализировали развитие различных симптомов по ходу течения заболевания, а также их корреляцию с хорошо известными маркерами болезни. Одним из главных результатов данного исследования явилась систематизация СЛЦ нарушений при ХЛЛ. Выявлено три типа нарушений. Моноклональный тип диагностируется при увеличении концентрации каппа или лямбда СЛЦ с измененным каппа/лямбда отношением

в ту или иную сторону от границ нормальных концентраций (0,26–1,65). Поликлональный тип, когда диагностируется увеличение каппа и лямбда СЛЦ, при этом каппа/лямбда отношение остается в пределах нормальных значений. Только моноклональный тип, диагностируется тогда, когда имеется отклонение от нормы отношения каппа/лямбда без повышения их концентраций. Нарушения СЛЦ при ХЛЛ выявляются в 50 % случаев. Среди этих нарушений у 52 % больных выявлен моноклональный тип повышения концентраций СЛЦ. Среди них 17 % больных имели клоновое каппа/лямбда отношение без повышения их концентраций. У 48 % диагностирован поликлональный характер изменений, что означало повышение концентраций без изменения каппа/лямбда отношения. Среди больных с изменениями СЛЦ у 75 % диагностирован клон каппа-типа.

При сравнении клинических проявлений у больных ХЛЛ с изменениями СЛЦ было установлено, что первый тип изменений коррелировал с абсолютным лимфоцитозом, креатинином, экспрессией CD38; CD49a; Zap 70; IGHV-немутированным статусом,  $\beta_2$ M, FISH, в отличие от больных без нарушений СЛЦ. Другие типы нарушений незначительно отличались от первого типа нарушений. Из установленных прогностических факторов повышенный лимфоцитоз и клоновый характер повышения концентрации одного типа СЛЦ связан прямой зависимостью, так как большое количество опухолевых клеток продуцирует большое количество СЛЦ. В этом смысле моноклональный тип изменений СЛЦ с повышением концентраций одной из них мог бы служить интегральным критерием массы опухоли. Однако таких работ мы не встретили. Повышение концентрации креатинина у больных с первым типом нарушений СЛЦ, а также при поликлональных нарушениях связаны с низким молекулярным весом СЛЦ и образованием белковых флоккулятов в проксимальных канальцах с развитием нарушения функции почек. В других работах также приводятся аналогичные данные о связи СЛЦ нарушений с известными биологическими маркерами ХЛЛ [106], ОВ [107], указывается на новый прогностический маркер осложненного течения [108], уменьшенной ОВ [109]. Важной биологической особенностью СЛЦ является короткий период их полураспада, составляющий от 2 до 4 часов, что значительно меньше времени полураспада интактной молекулы Ig. Это свойство было

использовано в отдельных работах [110] для фармакодинамической характеристики в клинической модели нового противоопухолевого препарата велкейда у резистентных больных множественной миеломой. Введение противоопухолевого препарата (ингибитора протеасомы) больным с СЛЦ нарушением, блокирует функцию опухолевой клетки, что вызывает быстрое падение в сыворотке концентрации опухолевой (клоновой) СЛЦ, что может свидетельствовать о чувствительности опухоли к этому препарату. В этой работе было установлено, что снижение концентрации опухолевой СЛЦ через сутки после введения препарата на 30 % свидетельствовало о чувствительности к препарату, которая была подтверждена дальнейшими наблюдениями.

Таким образом, в представленном обзоре литературы дан анализ научных работ, посвященных современной проблеме лечения ХЛЛ ХИТ и таргетными лекарственными препаратами. При этом были анализированы проспективные рандомизированные исследования и данные регистров ХЛЛ. Исходя из этого становится очевидным, что наиболее актуальной лечебной программой для впервые выявленного ХЛЛ является FCR. Поддерживающее лечение ритуксимабом, после завершения FCR индукции в течение 3 лет, значительно улучшает отдаленные результаты лечения. Практически во всех работах имеются указания на то, что FCR программа достаточно токсична для пожилых больных. Однако эти выводы были сделаны в рандомизированных исследованиях, где FCR программа использовалась в группах сравнения и выполнялась в стандартном режиме интенсивности. В данных регистров, отражающих в основном реальную практику, не указывалось отклонение от стандартов, хотя они могли быть. При этом отдаленные результаты были сравнимы с эталонными. Из этого вытекает новая научная перспектива изучения FCR программы у больных с впервые выявленной ХЛЛ в клинической модели, интегрированной в реальную практику. По существу, речь идет о модифицированном варианте FCR программы, адаптированной к реальной практике. Второй важной проблемой является внедрение инновационных (таргетных) лекарственных препаратов с оригинальными механизмами действия. К ним относятся ингибиторы брутонкиназы, ингибиторы PI3K киназы, ингибиторы BCL-2, новые антитела к CD20 маркеру опухолевых клеток.

Исследования показали, что их последовательное применение при высокой эффективности сопровождается высокой токсичностью, накоплением резистентных мутаций и высокой стоимостью. Поэтому работы, направленные на оптимизацию программ на основе инновационных препаратов, посвящены поиску путей снижения токсичности и стоимости лечения. В результате разработаны принципы этой оптимизации, которые заключаются в прерывистом лечении с сохранением эффективности, комбинационности с ХИТ и между собой и удлинении периодов без лечения. Следует также отметить, что проводимые исследования фрагментарно решают важные проблемы лечения ХЛЛ, но существует мало обобщающих работ, рассматривающих проблему лечения ХЛЛ в целом, включая ХТ, ХИТ,

инновационные препараты, место и роль каждого из них в этом едином процессе.

Проблема лечения инновационными препаратами требует исследования более информативных оценочных критериев, в связи с чем уровень опухолевых клеток при иммунофенотипировании (0,01 %) после лечения может служить не только критерием эффективности лечения, но и прогнозом длительности отдаленных результатов. По-видимому, новым критерием эффективности может быть определение СЛЦ у больных ХЛЛ с подобными изменениями (около 50 %). Он может быть более информативным критерием, чем иммунофенотипирование опухолевых клеток, так как не связан с их адгезивностью и преодолевает топографическую асимметрию распространения опухолевого процесса при ХЛЛ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С. С. Современные методы диагностики и лечения больных хроническим лимфолейкозом. // Вестник гематологии.— 2011.— № 1.— С. 137–156.
2. Eichhorst B. E., Busch R, Stilgenbauers et al First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. // Blood.— 2009.— Vol. 114, N16.— P. 3882–3391.
3. Catovsky D, Richards S, Matutes E et al Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL-4 Trial) randomised controlled trial. // Lancet.— 2007. Vol. 370.— P. 230–239.
4. Бессмельцев С. С., Литвинская Е. В., Абдукадыров К. М., Карягина Е. В. Применение алемтузумаба в лечении хронического лимфолейкоза. // Онкогематология.— 2009.— № 3.— С. 15–22.
5. Катаева Е. В., Голенков А. К., Трифонова Е. В. и соавт. Лечение резистентных больных хроническим лимфолейкозом, программами, включающими алемтузумаб в виде монотерапии или в сочетании с флударабином. // Онкогематология.— 2011.— № 2.— С. 4–7.
6. Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rowson Y et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. // Lancet.— 2010.— Vol. 376, N2.— P. 1164–1174.
7. Almastrì N. M. Duque R. C., Iturraspe et al. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. // Am j Hematol.— 1992.— Vol. 40,— P. 259–263.
8. Yolay J, Lazzary M, Facchinetti V. et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. // Blood.— 2001.— Vol. 98.— P. 3383–3389.
9. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. // Blood.— 2001.— Vol. 98.— P. 1326–1331.
10. O'Brien S, Kantarijan H, Thomas D et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. // J clin Oncol.— 2001.— Vol. 19.— P. 2165–2170.
11. Keating Mj, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. // J clin Oncol.— 2005.— Vol. 23.— P. 4079–4088.
12. Shulz H, Klein SH, Rewald U et al. Phase II study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. // Blood.— 2002.— Vol. 100.— P. 3115–3120.

13. Byrd JC, Rai K, Peterson BL et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression free. Survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB9712 and CALB9011. // *Blood*.— 2005.— Vol. 105.— P. 49–53.
14. Wierda W, O'Brien, Wen S et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. // *J Clin Oncol*.— 2005.— Vol. 23.— P.4070–4078.
15. TAM CS, O'Brien, Wierda W et al. Long term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. // *Blood*.— 2008.— Vol. 112,— P. 975–980.
16. Shanafelts TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib — rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. // *N. Engl J Med*.— 2019.— Vol. 1, N5,— P. 432–443.
17. Lewis J, Kerridge I, Lipworth W. Use of Real-worlds data for the Research, Development, and Evaluation of oncology Precision Medicines. // *JCO Precision Oncology*.— 2017.— P. 1–11.
18. Голенков А. К., Бессмельцев С. С. Концепция клинических исследований в гематологии, интегрированных в реальную практику. // *Вестник гематологии*.— 2020.— № 1,— С. 6–14.
19. Loberiza F. R, Cannon A. J, Weisenburger D. D. et al. Survival disparities in patients with lymphoma according to place of residence and treatment provider: a population — based study. // *J Clin Oncol*.— 2009.— Vol. 27, N32.— P. 5376–5382.
20. Svenska KLL gruppen. <https://www.cancer-centrum.se/syd/cancerdiagnoser/blood-lymphom-myelom/kronisk-lymfatisk-leukemiaKLL/vardprogram/>. Regionalt cancer centrum // Stockholm och Gotland.—2016.
21. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: report from the international Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the national Cancer Institute. Working group 1996 guidelines. // *Blood* — 2008.— Vol.111, N12.— P. 5446–5456.
22. Sylvan S. E., Asklid A., Johansson H. et al. First —line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007–2013 // *Haematologica*.— 2019. Vol. 104, N4.— P. 797–805.
23. Lewis J. R., Lipworth Wl, Kerridge JH, Day RO. The economic evaluation of personalized oncology medicines: ethical challenges // *Med J Anst*.— 2013.—Vol. 199, N7.— P. 471–483.
24. Eichhorst B., Fink A. M., Bahlo J. et al. First — line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL-10): an international, open-label, randomised, phase3, non-inferiority trial // *Lancet Oncol*.— 2016.— Vol. 17, N7.— P. 928–942.
25. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German chronic lymphocytic leukemia. Study group // *J Clin oncol*.— 2012.— Vol. 30, N26.— P. 3209–3216.
26. Rossi D, Rasi S, Spina V et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia // *Blood*.— 2013.—Vol. 12, N8.— P. 1403–1412.
27. Hyang S. J., Lee L. J., Yerrin A. S. et al. Characterization of treatment and outcomes in a population-based cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia referred for cytogenetic testing in British Columbia, Canada // *Leuk. res*.— 2017.— Vol. 55.— P. 79–90.
28. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M. et al. Ibrutinib as initial therapy for Patients with chronic lymphocytic leukemia // *N Engl J Med*.— 2015.— Vol. 373, N25.— P. 2425–2437.
29. Eichhorst B. F., Busch R., Stingenbauer S. et al. First—lane therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia // *Blood*.— 2009.— Vol. 114, N16.— P. 3382–3391.
30. Benjamin O., Jain P., Trinh L. et al. Second cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia who received front line fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes // *Leuk. lymphoma*.— 2015.— Vol. 56, N6.— P. 1643–1650.

31. Fischer K, Bahlo J, Fink A. M. et al. Long-term remission after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: update results of the CLL 8 trial // *Blood*.— 2016.— Vol. 127, N2.— P. 208–215.
32. Fridman D. R., Magura L. A., Warren M. A. et al. Statin use and need for therapy in chronic lymphocytic leukemia // *Leuk Lymphoma*.— 2010.— Vol. 51, N12.— P. 2295–2298.
33. Shanafelt T. D., Rabe K. Y., Kay N. F. et al. Statin and non-steroidal anti-inflammatory drug use in relation to clinical outcome among patients with Rai stage of chronic lymphocytic leukemia // *Leuk Lymphoma*.— 2010.— Vol. 51, N7.— P. 1233–1240.
34. Furstenau M., Halleck M., Eichhorns B. Sequential and combination treatment with novel agents in chronic lymphocytic leukemia // *Haematologica*.— 2019.— Vol. 104, N11.— P. 2144–2154.
35. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M. et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia // *N Engl J Med*.— 2015.— Vol. 373, N25.— P. 2425–2437.
36. Никитин Е. А., Дмитриева Е. А., Пантелеева и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза // *Клиническая онкогематология*.— 2017.— № 10.— С. 271–281.
37. Стадник Е. А., Тимофеева М. С., Стругов В. В. и др. ибрутиниб в лечении рецидивов хронического лимфолейкоза // *Клиническая онкогематология*.— 2018.— С. 42–49.
38. Byrd J. C., Brown J. R., O'Brien et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia // *N Engl J Med*.— 2014.— Vol. 371, N3.— P. 213–233.
39. Byrd J. C., Furman R. R., Coutre S. E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J Med*.— 2013.— Vol. 369, N1.— P. 32–42.
40. Barr P. M., Robak T., Owen C. et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2 // *Haematologica*.— 2018.— Vol. 103, N9.— P. 1502–1510.
41. Shanafelt T. D., Wang X. V., Kay N. E. et al. Ibrutinib — rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J Med*.— 2019.— Vol. 1, N5.— P. 432–443.
42. Woyach J. A., Ruppert A. S., Heerema N. A. et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL // *N. Engl J Med*.— 2018.— Vol. 379, N26.— P. 2517–2528.
43. Миролубова Ю. Б., Стадник Е. А., Стругов В. В. и др. минимальная остаточная болезнь и мутационный статус IGHV генов как основные предикторы ответа на терапию первой линии по схеме «Бендамустин+ритуксимаб» у больных хроническим лимфолейкозом // *Клиническая онкогематология*.— 2018.— № 11(2).— С. 167–74.
44. Кувшинов А. Ю., Волошин С. В., Мартынкевич И. С. и др. Знание минимальной остаточной болезни при хроническом лимфолейкозе в эру таргетных лекарственных препаратов // *Гематология и трансфузиология*.— 2016.— № 61 (4).— С. 190–196.
45. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Первый опыт применения веро-флударабина при хроническом лимфолейкозе и неходжкинских лимфомах // *Онкогематология*.— 2007. № 4.— С. 73–79.
46. Катаева Е. В., Голенков А. К., Трифонова Е. В. и соавт. Лечение резистентных больных хроническим лимфолейкозом программами, включающими алектузумаб в виде монотерапии или в сочетании с флударабином // *Онкогематология*.— 2011.— № 6(2).— С. 4–7.
47. Ahn I. E., Farooqui MZ, Tian X. et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow up of phase 2 study // *Blood*.— 2018.— Vol. 131, N21.— P. 2357–2366.
48. Ahn I. E., Tian X., Albitar M. et al. Validation of clinical prognostic model and integration of genetic biomarkers of drug resistance in CLL patients treated with ibrutinib // *Blood*.— 2018.— Vol. 132. (suppl.1)— P. 186.
49. Mato A. R., Mabhan C., Thompson MC et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis // *Haematologica*.— 2018.— Vol. 103, N5.— P. 874–879.
50. Brown J. R., Moslehi J., O'Brien S. et al. Characterisation of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomised controlled registration trials // *Haematologica*.— 2017.— Vol. 102, N10.— P. 1796–1805.
51. Сорокина Т. В., Торячева С. Р., Спирина В. А. и соавт. Опыт применения ибрутиниба у больных с рефрактерными формами и рецидивами В-клеточного хронического лимфолейкоза // *Онкогематология*.— 2017.— № 6.— С. 132–138.

52. Никитин Е. А., Воробьев Е. И., Пантелеев М. А. и соавт. Как применять ибрутиниб // Онкогематология. — 2017. — № 12 (1). — С. 33–34.
53. Byrd J. S., Harrington B, O'Brien S. et al. Acalabritinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J Med.* — 2016. — Vol. 374, N4. — P. 323–32
54. Tam C. Pooled analysis of safety data from zanubrutinib (BGB-311) monotherapy studies in hematologic malignancies // EHA Annual Meeting. — 2018. 214907
55. Seymour J. I., Kipps T. J., Eichhorst et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J Med.* — 2018. — Vol. 378, N12. — P. 1107–1120
56. Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of phase II rivotal trial // *J. Clin Oncol.* — 2018. — Vol. 36, N19. — P. 1973–1980.
57. Dimier N., Delmar P., Ward C. et al. A model for predicting effect of treatment on progression — free survival using MRD as a surrogate end points in CLL // *Blood.* — 2018. — Vol. 131, N9. — P. 955–962.
58. Kater A. P., Seymour J. E., Hillmen P. et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study // *J. Clin Oncol.* — 2019. — Vol. 37, N4. — P. 269–277.
59. Roberts A. W., Davids M. S., Pagel J. M. et al. Targeting BCL-2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J Med.* — 2016. — Vol. 379, N4. — P. 311–322.
60. Davids M. S., Halle M., Wierda W. et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy chronic lymphocytic leukemia // *Clin Cancer Res.* — 2018. — Vol. 24, N18. — P. 4317–4379.
61. Blombery P., Anderson M. a., Yong J. N. et al. Acquisition of the recurrent Gly 101 VAL mutation in BCL-2 confer resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Discov.* — 2019. — Vol. 9, N3. — P. 342–353.
62. Herling C. D., Abedpour N., Weiss J. et al. Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia // *Nat. Commun.* — 2018. — Vol. 9, N1. — P. 727.
63. Стругов В. В., Стадник Е. А., Зарицкий А. Ю. Эффективность венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза (обзор литературы) // Онкогематология. — 2017. — № 12(4). — С. 18–26.
64. Захаров С. Г. Влияние химиотерапии на систему апоптоза и клинический ответ при хроническом лимфолейкозе. // Автореф. дисс. канд. М. — 2019. С. 108.
65. Furman R. R., Sharman J. P., Coutre S. E. et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl J. Med.* — 2014. — Vol. 370, N11. — P. 997–1007.
66. Brown J. R., Byrd J. C., Coutre S. E. et al. Idelalisib an inhibitor of phosphatidylinositol 3 kinase p110 delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* — 2014. — Vol. 123, N22. — P. 3390–3397.
67. O'Brien S. M., Lamauna N., Kipps T. J. et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* — 2015. — Vol. — 126, N25. — P. 2686–2694.
68. Lampson B. L., Kasar S. N., Matos T. R. et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune -mediated hepatotoxicity // *Blood.* — 2016. — Vol. 128, N2. — P. 195–203.
69. European Medicines Agency. EMA reviews cancer medicine zydelig. // <https://www.ema.europa.eu/en/news/emareviews-cancer-medicine-zydelig>. — 2016. — (acssed: 11/02 (2019) 2016.
70. Flinn I. W., Hillmen P., Montillo M. et al. The phase 3 duo trial: duvelisib vs ofatumumab in relapse and refractory CLL/SLL // *Blood.* — 2018. — Vol. 132, N23. — P. 2446–2445.
71. Burrisha, Flinn I. W., Patel M. R. et al. Umbralisib, a novel p13k delta and casein kinase-1 epsilon inhibitor in relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia and lymphoma: an open-label, phase 1, dose-escalation, first in human study // *Lancet oncol.* — 2018. — Vol. 19, N4. — P. 486–496.
72. Jones J. A., Mato A. R., Wierda W. C. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicenter, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2018. — Vol. 19, N1. — P. 65–75.



73. Greil R, Fraser et, Leber B. et al. Efficacy and safety of Ibrutinib (IBR) after venetoclax (Ven) treatment in IBR-naive patients after with relapsed (refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): follw up of patients from the MURANO study // *Blood*.— 2018.— Vol.132.— (Suppl-1)— P. 5548.
74. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirxan F et al Ibrutinib combined with placebo bendamustine and rituximabe for pereviosly treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet Oncol*.— 2016.— Vol. 17, N2.— P. 200–211.
75. Zelenetz A. D Barrientos J. C, Brown J. C et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: interim results fromja phase 3, randomized, double-blind, placebo -controlled trial // *Lancet Oncol*.— 2017.— Vol.18, N3.— P. 297–311.
76. Davids M. S Brander D. M Kim H. T et al Ibrutinib plus fludarabin, cyclophosphamide and rituximab as initial treatment for younger patients with chronic lymphocytic leukemia: single-arm, multicentre, phase 2 Trial // *Lancet Haematol*.— 2019.— Vol. 6, N8.— P. 419–428.
77. Jan N. Thompson P. A, Burger J. A et al. Ibrutinib, fludarabin, cyclophosphamide and Obinutuzumab (RFC for firstline treatment of patients with CLL with mutated IGHV and without TP53 aberration // *Blood*.— 2018.— B2 (Suppl 1).— P. 695.
78. Michallet A. S. Dilhuydy M. S Subtil F. at al. High rate of comlete response (CR) with undetecteble bone marrow minimal residual disease (MRB) after chemo sparing and MDR-driven strategy for untreated fit CLL patients: final results of the CLL of FILO trial // *Blood*.— 2018.— Vol. 132, (Suppl 1).— P. 1858.
79. Davids M. S, A Phase I study of duvelisib in combination with FCR (dFCR) for frontline therapy of younger CLL patients // *EHA Annual Meeting, oral presentation*.— 2018.
80. Burger J. A, Sivina M, Jain N. et al. Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic Leukemia // *Blood*.— 2019.— Vol. 133, N10.— P. 1011–1019.
81. Mareno C, Greil R, Demircan E et al ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab first-line treatment of chronic lymphocytic Leukemia (illuminate) a multicentre randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet Oncol*.— 2019.— Vol. 20, N1.— P. 43–56
82. Woyach J. A, Awan F. T, Jianfar M et al Acalabrutinib with obinutuzumab in relapsed refractory and treatment -naïve patients with chronic lymphocytic Leukemia, the, phase Ib/2 ACE-CL 0.03 study // *Blood*.— 2017.— Vol. 130, (Suppl 1).— P. 432.
83. Cramer P, von Tresekow J, Robrech S et al Bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic Leukemia (CLL). CLL-2 BLO trial of the German CLL Study Group (GCCLS) // *Blood*.— 2017.— Vol. 130, (Suppl 1).— P. 494.
84. Катаева Е. В. Химиотерапия резистентных форм хронического лимфолейкоза с учетом результатов чувствительности опухолевых клеток *in vitro* // *Дис. канд.*— 2004.— 26 с.
85. Hellmen P, Rawstron A. Brock K, et al Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory results of Blood wise TAP clarity study // *Blood*.— 2018.— Vol.132, (Suppl 1) — P. 182
86. Jain N, Keating M, Thompson P, et al Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL // *N. Engl. J Med*.— 2019.— Vol. 380, N22.— P. 2095–2103
87. Rogers K. A, Huang Y, Ruppert A. S et al. Phase 2 study of combination of obinutuzumab, Ibrutinib and venetoclax and treatment -naïve relapsed/ refractory chronic lymphocytic Leukemia // *Blood*.— 2018.— Vol. 132, (Suppl 1) — P. 693.
88. Davids M. S, Kim H. T, Nicorta A et al Umbralisib in combination with Ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic Leukemia or mantle cell lymphoma, multicentre phase 1-1 study // *Lancet Haematol*.— 2019.— Vol. 6, N1.— P. 38–47
89. Nastropil L. J, Lunning M. A, Vose J. M et al Tolerability and activity of ublituximab, umbralisib, and Ibrutinib in patients with chronic lymphocytic Leukemia and non-Hodgkin lymphoma. A phace I dose escalation and expantion trial // *Lancet Haematol*.— 2019.— Vol. 6, N2.— P. 100–109.
90. Younes A, Brody J, Caprio C, et al Safeti and activity of Ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non- Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic Leukemia. A phace 1/2 a study // *Lancet Haematol*.— 2019.— Vol. 6, N2.— P. 67–78.

91. Dimer N, Delmor P, Ward C, et al A model for predicting effect of treatments on progression free survival using MRD as a surrogate end point in CLL // *Blood*.— 2018.— Vol. 131, N9.— P. 955–962.
92. Betteher S, Ritgen M, Fischer K et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression free and overall survival in chronic lymphocytic Leukemia. A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL 8 trial // *J Clin Oncol*.— 2012.— Vol. 30, N9.— P. 980–988.
93. Gode V, Fischer K, Busch R, et al Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // *N. Engl. J Med*.— 2014.— Vol. 370, N12.— P. 1101–1110.
94. Kovacs G, Robrecht S, Fink A. M et al Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patient with chronic lymphocytic Leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase 3 studies of the German CLL Study Group // *Y. clin Oncol*.— 2016.— Vol. 34, N31.— P. 3758–3765.
95. Langerak A. W, Ritgen M, Goede V, et al Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus Obinutuzumab or rituximab // *Blood*.— 2019.— Vol. 133, N5.— P. 494–497.
96. Wierda W. C, Roberts A. M, Ghia P. et al Minimal residual disease status with venetoclax monotherapy is associated with progression free survival in chronic lymphocytic Leukemia // *Blood*.— 2018.— Vol. 132., (suppl 1).— P. 3134.
97. Yarcia-Marco J. A, Jimenes J. D, Recasens V. et al High prognostic value of measurable residual disease detection by flow cytometry in chronic lymphocytic Leukemia patients treated with front line. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab followed by three years of rituximab maintenance. // *Haematologica*.— 2019.— Vol.104, N11.— P. 2249–2257.
98. Yreil R, Obrtlík P, Smolej Z et al Rituximab maintenance versus observation alone in patients in patients with chronic lymphocytic leukemia who respond to first line or second line rituximab-containing chemotherapy: final results of the AJMT CLL-8 attendance randomised trial // *Lancet Haematol*.— 2016.— Vol. 3, N7.— P. 317–329.
99. Strati P, Keating M. J, O'Brien S. M et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL // *Blood*.— 2014.— Vol. 123, N24.— P. 3723–3732.
100. Thompson P. A, Petersen C. B Strati P et al. Serial minimal residual disease (MRD) monitoring during first line FCR treatment for CLL may direct individualized therapeutic strategies // *Leukemia*.— Vol. 32, N11.— P. 2388–2398.
101. Rawstron A. C, Fazi C, Agathangelidis A et al A Complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease in chronic lymphocytic Leukemia: an European Research initiative on CLL study // *Leukemia*.— 2016.— Vol. 30, N4.— P. 929–936.
102. Rowstron A. C, Cohen D, de Tute R et al. Bone marrow is more sensitive than peripheral blood for detection of MRD in CLL and provides a more reliable prediction of outcome across different treatments // *Haematologica*.— 2015.— Vol. 100, (Suppl 1).— Abstract S794.
103. Митина Т.А. Клиническое значение линейного и адгезивного фенотипов опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе // *Дисс. канд. М.*— 2003. 27 с.
104. Katzman J. A, Clark R. J, Abraham R. S, et al Serum reference intervals and diagnosis ranges for free kappa and lambda immunoglobulin light chains: reparative sensitive for detection of monoclonal light chain // *Clin. chem*.— 2002.— Vol. 48, N9.— P. 1437–1444.
105. Monger M. J, Carban J. R, Katzmann J. A, Monoclonal and polyclonal serum-free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic Leukemia // *Blood*.— 2011.— Vol. 118, N10.— P. 2821–2826.
106. Martin W., Abraham R., Shanafelt T et al Serum-free light chains a new biomarker for patients with D-cell Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic Leukemia // *Transpl. Res*.— 2007.— Vol.149, N4.— P. 231–235.
107. Pratt Y, Harding S, Helder R. et al Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic Leukemia // *Br. J. Haematol*.— 2009.— Vol. 144, N2.— P. 217–222.

108. Yegin Z. A, Ozkurt Z. N. Yagci M. Free light chain: novel predictor of adverse outcome in lymphocytic Leukemia // Eur J Haematol.— 2010.— Vol. 84, N 5.— P. 406–411.
109. Dispenzieri A, Kyle R, Katzmann A. J et al Non-clonal serum immunoglobulin free light (FLC) as marker of overall survival // Blood.— 2010.— Vol. 116, N21.— abstr. 3893.
110. Голенков А. К., Митина Т. А., Кочарко И. Н. и соавт. Фармакодинамическая характеристика эффективности велкейда при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе. Определение свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови // Тер. арх.— 2009.— Т. 81, № 7. — С. 37–42.

**Конфликты интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн: А. К. Голенков, Е. Ф. Клинушкина Е. В. Катаева

Сбор и обработка данных: Е. Ф. Клинушкина, А. К. Голенков, Е. В. Катаева

Представление материалов исследования: А. К. Голенков, Е. В. Катаева

Анализ и интерпретация: Все авторы

Подготовка рукописи: Е. Ф. Клинушкина, А. К. Голенков

Окончательное одобрение рукописи: А. К. Голенков, Т. А. Митина