

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-106-118  
УДК: 616.155.392-036.12-085.277.3

Для цитирования: Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. Современные возможности лечения хронического лимфоцитарного лейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(6): 106–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-106-118.

For citation: Danilenko A.A., Shakhtarina S.V., Falaleeva N.A. Modern approaches to treatment of chronic lymphocytic leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(6): 106–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-106-118.

### СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

**А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина, Н.А. Фалалеева**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия  
Россия, г. Обнинск, 249036, ул. Королева, 4. E-mail: korneykova.e@mail.ru

#### Аннотация

**Цель исследования** – систематизировать опубликованные данные об эффективности препаратов, применяемых для лечения больных хроническим лимфоцитарным лейкозом. **Материал и методы.** Поиск информации проводился в библиотечных ресурсах Medline, Pubmed. В обзоре использованы материалы 93 статей, содержание которых в наибольшей мере соответствовало цели обзора. **Результаты.** Кратко представлены общие сведения о заболевании, его биологических особенностях, критериях установления диагноза, стадировании, основаниях для начала противоопухолевой терапии, критериях оценки ее эффективности. Основное внимание в обзоре уделено противоопухолевым препаратам, применяющимся для лечения больных хроническим лимфоцитарным лейкозом как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Рассмотрены препараты, относящиеся к классам цитостатиков, моноклональных антител, а также препараты, воздействующие на сигнальные пути В-клеточного рецептора, ингибиторы BCL-2, иммуномодуляторы. Золотым стандартом терапии первой линии остается схема RFC. При положительном тесте Кумбса равноценной по эффективности альтернативой схеме FC является бендамустин. Использование хлорбутина ограничено ситуациями, при которых целью терапии является паллиативное лечение пожилых людей с серьезными сопутствующими заболеваниями. В последующих линиях терапии все большее место начинают занимать препараты молекулярного действия. **Заключение.** В течение последних двух десятилетий были достигнуты значительные успехи в понимании биологических особенностей хронического лимфоцитарного лейкоза, синтезировано несколько десятков новых лечебных препаратов таргетного действия, часть из которых проходит клиническое тестирование, что может существенно улучшить результаты лечения больных с неблагоприятными характеристиками хронического лимфоцитарного лейкоза и серьезными сопутствующими заболеваниями. В обзоре рассмотрены новые препараты, эффективность и безопасность которых уже апробирована в клинических условиях.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, офатумумаб, обинутузумаб, ибрутиниб, идедалисиб, венетоклакс, леналидомид, пембролизумаб.

### MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

**A.A. Danilenko, S.V. Shakhtarina, N.A. Falaleeva**

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center  
of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia  
4, Koroliova Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: korneykova.e@mail.ru

## Abstract

**Purpose of the study:** to systematize published data on the effectiveness of drugs used to treat patients with chronic lymphocytic leukemia. **Material and Methods.** A literature search was conducted using Medline, Pubmed databases. 93 publications were selected to write this review. **Results.** General information about chronic lymphocytic leukemia (biological features, criteria for establishing diagnosis, staging, criteria for evaluating antitumor therapy response) was presented. The focus was made on antitumor drugs used as monotherapy and in combination with other anti-cancer agents. The use of drugs belonging to the classes of cytostatics, monoclonal antibodies, as well as drugs that affect the signaling pathways of the B-cell receptor, BCL-2 inhibitors, immunomodulators was discussed. The gold standard for first-line therapy remains the RFC scheme. With a positive Coombs test, bendamustine is an equivalent alternative to the FC regimen. The use of chlorambucil is limited in situations in which the goal of therapy is the palliative treatment of older people with serious comorbidity. In subsequent lines of therapy, molecular action drugs are beginning to take an increasingly important place. **Conclusion.** During the past twenty years, significant advances have been made in understanding biological features of chronic lymphocytic leukemia, the synthesis of several dozen new therapeutic drugs of targeted action, some of which are already undergoing clinical testing. These drugs may lead to serious complications. The review is devoted to new drugs, the efficacy and safety of which has already been tested in a clinical setting.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, ofatumumab, obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib, venetoclax, lenalidomide, pembrolizumab.

### Общие сведения

Заболеваемость хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) в странах Западной Европы и Северной Америки составляет около 4 случаев на 100 тыс. в год, в России – 2,91 случая на 100 тыс., в том числе в Центральной России – 3,48 на 100 тыс. за год [1]. Наибольший уровень заболеваемости наблюдается у мужчин Ирландии, Литвы, Канады (4,5 случая на 100 тыс. в год). Соотношение вновь диагностированных случаев к количеству летальных исходов составляет 3:1 [2]. Медиана возраста ко времени установления диагноза близка к 70 годам. Мужчины заболевают в 1,5–2 раза чаще [3]. ХЛЛ отличается чрезвычайным многообразием течения, вследствие чего продолжительность жизни после установления диагноза может насчитывать от нескольких месяцев до десятилетий.

Сущностью ХЛЛ является пролиферация клона зрелых В-лимфоцитов преимущественно в костном мозге, количество которых увеличивается также в крови, лимфатических узлах и селезенке [4]. Предполагается, что опухолевая трансформация может начинаться на уровне мультипотентных стволовых кроветворных клеток за счет потери или добавления хромосомного материала. При последующих мутациях течение ХЛЛ может приобретать более агрессивный характер и химиорезистентность [5, 6].

### Биологические особенности

**Генетический профиль.** Секвенирование экзона при ХЛЛ позволило получить сведения о генотипе данного заболевания. Встречающиеся при ХЛЛ мутации затрагивают 44 гена, а также 11 вариантов соматических их копий. Кроме гена TP53, чаще всего мутациям подвержены гены ARID1A, ATM, CHD2, FBXW7, IKZF3, MYD88, NOTCH1, POT1, RPTN11, RPS15, SF3B1, ZNF292 [6, 7]. Мутациям могут подвергаться и гены бел-

ков, сигнализирующих о повреждениях ДНК и играющих основную роль в ее восстановлении [8]. Естественный процесс синтеза специфичных иммуноглобулинов обеспечивается мутациями генов варибельного района тяжелых цепей иммуноглобулинов. В результате клоновой селекции опухолевых лимфоцитов этот процесс может нарушаться, что приводит к уменьшению количества естественных мутаций. Этот фактор имеет прогностическое значение; известно, что время до начала терапии ХЛЛ и общая выживаемость прямо пропорциональны количеству этих мутаций [9].

**Хромосомные aberrации.** Среди клинически значимых цитогенетических aberrаций при ХЛЛ чаще всего (55 % случаев) встречается делеция на длинном плече хромосомы 13-del(13q14). При отсутствии других делеций наличие del(13q14) связывают с наименее агрессивным течением ХЛЛ [10]. Делеция на длинном плече хромосомы 11 – del(11q22) обнаруживается примерно у 25 % пациентов с поздними и у 10 % – с ранними стадиями ХЛЛ и сопряжена с массивной лимфаденопатией, быстрым прогрессированием заболевания и существенным снижением выживаемости [11]. Трисомия 12-й хромосомы регистрируется у 10–20 % больных ХЛЛ. Гены, вовлеченные в патогенез ХЛЛ с трисомией 12, мало изучены. Прогностическое значение этой трисомии остается предметом обсуждений [12]. Делеция на коротком плече хромосомы 17 – del(17p13) встречается у 5–8 % больных ХЛЛ. В полоске 17p13 находится ген опухолевого супрессора, белка TP53. Опухолевый процесс, связанный с наличием клона с del(17p13), отличается, прежде всего, резистентностью к химиотерапии, не преодолеваемой, в отличие от del(11q22), добавлением ритуксимаба [13]. В большинстве случаев этой делеции наблюдаются и мутации гена TP53 в обоих аллелях одновременно. Мутации гена TP53

могут происходить и без del(17p13), оказывая аналогичное негативное влияние на эффективность лечения и общую выживаемость больных [14].

**Роль микроокружения.** Выживание клеток ХЛЛ значительно зависит от среды, в первую очередь от макрофагов, Т-лимфоцитов и стромальных фолликулярных дендритных клеток, которые стимулируют активацию сигнальных путей, играющих основную роль в выживании и пролиферации опухолевых лимфоцитов. Кроме того, среда продуцирует цито-, хемокины, которые, взаимодействуя с опухолевыми клетками через соответствующие поверхностные рецепторы, поддерживают их жизнеспособность [15]. Противоопухолевый эффект ингибиторов некоторых тирозинкиназ (ибрутиниб, иделалисиб) обусловлен воздействием на микроокружение [16]. Тирозинкиназа Брутона является одной из ключевых киназ, участвующих в регулировании выживания, пролиферации, адгезии и миграции В-клеток. Мутации генов тирозинкиназы Брутона и фосфолипазы (PLC $\gamma$ 2), играющей ключевую роль в сигнальных путях В-клеточного рецептора, могут приводить к развитию резистентности ХЛЛ к ибрутинибу; обнаружение этих мутаций является предиктором быстрого прогрессирования ХЛЛ в процессе лечения ибрутинибом [17].

### Критерии установления диагноза

В большинстве случаев диагноз «хронический лимфоцитарный лейкоз» устанавливается на основании данных дифференцированного подсчета лейкоцитов и верификации опухолевых лимфоцитов путем их иммунофенотипирования. В соответствии с Руководством по установлению диагноза «хронический лимфоцитарный лейкоз», показанием к началу лечения, оценке его эффективности, поддерживающей терапии [18] для установления диагноза необходимо наличие не менее  $5,0 \times 10^9/\text{л}$  В-лимфоцитов в крови, по меньшей мере, в течение 3 мес. Клоновая природа В-лимфоцитов должна быть подтверждена данными проточной цитофлюориметрии. Микроскопически опухолевые В-лимфоциты выглядят как мелкие зрелые лимфоциты с узкой каймой цитоплазмы и плотным ядром, с отсутствием ядрышек. Наряду с такими клетками часто встречаются атипичные пролимфоциты – более крупные, расщепленные клетки. Если количество этих клеток превышает 55 % всех лимфоцитов крови, это свидетельствует в пользу диагноза «В-пролимфоцитарный лейкоз» [19]. Характерным морфологическим признаком ХЛЛ являются часто встречающиеся тени Гумпрехта, представляющие собой фрагменты клеток.

Лимфома из малых лимфоцитов, имеющих такой же фенотип, как клетки ХЛЛ, характеризуется непременным наличием лимфаденопатии, либо спленомегалии, либо цитопении, либо их сочетаний, при этом количество В-лимфоцитов

в крови не должно превышать  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ . В отличие от ХЛЛ диагноз «лимфома из малых лимфоцитов» должен быть подтвержден морфоиммуногистохимическим исследованием ткани лимфатического узла [18].

Лимфоцитоз менее  $5,0 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии лимфаденопатии, спленомегалии или цитопении определяется как «моноклональный В-лимфоцитоз». Ежегодно около 2 % случаев моноклонального В-лимфоцитоза реализуются в ХЛЛ [20].

### Стадирование

Существуют две общепринятые системы клинического стадирования, получившие названия по именам первых авторов оригинальных публикаций: Rai [21] и Binet [22]. В обеих классификациях выделены три основные группы пациентов, различающиеся клиническими исходами. Однако успехи, достигнутые в течение двух последних десятилетий в понимании биологической природы ХЛЛ и в его лечении, существенно превосходят возможности классификаций Rai и Binet [23]. Разработаны новые маркеры, дающие существенное прогностическое дополнение к клинической стадии, что привело к созданию новых моделей стратификации пациентов, объединяющих клиническую, биологическую и генетическую информацию. Наиболее эффективной является прогностическая система, разработанная международным консорциумом исследовательских групп под названием «CLL International Prognostic Index» (CLL-IP). В этом проекте были использованы данные 3472 нелеченых больных из Франции, Великобритании, Германии, США и Польши. Проведенный многофакторный анализ включал 27 базовых факторов, а в качестве конечного показателя – общую выживаемость. Было идентифицировано 5 независимых факторов, оказывающих влияние на прогноз: делеция 17p и/или мутация гена TP53, проявляющиеся дисфункцией белка TP53, отсутствие мутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулина (IGHV), повышенный уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови, клиническая стадия и возраст пациентов. На основании этих данных был выведен прогностический индекс (CLL-IPI), позволяющий выделять 4 группы пациентов со статистически значимым различием показателей общей 5-летней выживаемости [24, 25].

### Основания для начала терапии

Больные в ранней стадии ХЛЛ (Rai 0, Binet A) подлежат наблюдению без терапии до тех пор, пока не появятся признаки быстро прогрессирующего заболевания. До настоящего времени исследования лечения заболевания в ранней стадии не показали преимуществ ранней терапии. В Рекомендациях по диагностике и лечению ХЛЛ [18] дан перечень состояний, указывающих на активное течение

ХЛЛ: появление или усиление анемии и/или тромбоцитопении, обусловленных опухолевым поражением костного мозга (стадия Binet C, Rai III или IV); массивная (выступающая более чем на 6 см из-под реберной дуги) селезенка или нарастающее увеличение ее размеров; массивная (более 10 см по большому диаметру) или нарастающая лимфаденопатия; прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением более чем на 50 % за 2 мес, или длительностью периода удвоения количества лимфоцитов менее 6 мес; наличие аутоиммунной анемии и/или тромбоцитопении, плохо поддающихся лечению кортикостероидами; появление одного или более из перечисленных симптомов интоксикации: непреднамеренное снижение массы тела более чем на 10 % в течение 6 мес, сильная общая слабость (статус ECOG $\geq$ 2), лихорадка выше 38 °С длительностью не менее 2 нед при отсутствии других признаков инфекционного процесса, ночная потливость продолжительностью более 1 мес при отсутствии инфекционного процесса. Наличие хотя бы одного из перечисленных состояний является основанием для начала терапии ХЛЛ.

#### Оценка эффективности лечения

В тех же Рекомендациях по диагностике и лечению ХЛЛ [18] предложены следующие критерии ответа на лечение: полная ремиссия, частичная ремиссия, общий ответ (полная и частичная ремиссия), стабилизация, прогрессирование, рецидив заболевания. Помимо этого, при полной или частичной ремиссии была предложена дополнительная категория оценки ответа, которая приобретает всё более важное значение – минимальная остаточная болезнь (МОБ).

**Минимальная остаточная болезнь.** Внедрение в клиническую практику проточной цитофлюорометрии и количественной оценки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило установить, что у пациентов, достигших полного клинического ответа, могут оставаться опухолевые клетки. Такое состояние обозначается как «минимальная остаточная болезнь» (МОБ). Появляется все больше сведений о том, что терапия, способная устранить МОБ, часто приводит к повышению уровня выживаемости больных [26]. К настоящему времени методики оценки МОБ хорошо отработаны. Как 4-цветная проточная цитофлюорометрия, так и аллель-специфичная ПЦР чувствительны вплоть до уровня менее одной опухолевой клетки на 10000 лейкоцитов. Если в крови или костном мозге присутствует менее одной опухолевой клетки на 10000 лейкоцитов, пациент относится к категории получивших ремиссию с отрицательной МОБ [27]. В случаях монотерапии моноклональными антителами необходимо учитывать, что антитела воздействуют на опухолевые клетки преимущественно в крови, в связи с чем у пациентов с отрицательной МОБ, определенной по

крови, целесообразно оценивать МОБ в костном мозге.

В двух крупных рандомизированных исследованиях, осуществленных Немецкой группой по изучению ХЛЛ (CLL8 и CLL10), проводилось сравнение результатов оценки МОБ с клиническим ответом на лечение 554 больных ХЛЛ. У больных, достигших полной и частичной ремиссии при отрицательной МОБ, медиана безрецидивной выживаемости составила 61 и 54 мес, с положительной МОБ – 35 и 21 мес соответственно, в то время как различие в безрецидивной выживаемости пациентов, достигших полной ремиссии при положительной МОБ и частичной ремиссии при отрицательной МОБ, оказалось незначительным [28].

#### Препараты, применяемые для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза

**Цитостатики.** *Хлорбутин*, один из алкилирующих цитостатиков, эффективных при ХЛЛ, не обладает большой непосредственной токсичностью, применение его не требует госпитализации. До появления пуриновых аналогов хлорбутин являлся «золотым стандартом» терапии ХЛЛ. Однако применение хлорбутина крайне редко приводит к достижению полной ремиссии ХЛЛ. Кроме того, длительный прием этого препарата может вызвать продолжительную цитопению, развитие миелодиспластического синдрома и острого лейкоза. В настоящее время применение хлорбутина ограничено ситуациями, при которых целью терапии является паллиативное лечение пожилых людей с серьезными сопутствующими заболеваниями [29].

*Флударабин* является наиболее хорошо изученным из 3 аналогов пурина, применяемых для лечения ХЛЛ, – флударабина, пентостатина и кладрибина. Монотерапия флударабином обеспечивает более высокую частоту частичной и полной ремиссии по сравнению с другими алкилирующими препаратами, не улучшая, однако, общей выживаемости больных [30]. Флударабин способен вызывать аутоиммунные анемию и тромбоцитопению даже у больных с отрицательным тестом Кумбса. Вызываемая флударабином панцитопения является причиной прерывания терапии. Вследствие большой частоты инфекционных осложнений, обусловленных миелосупрессией, применение флударабина у пациентов старше 65 лет нецелесообразно [31].

*Бендамустин* – препарат, сочетающий эффект алкилирующего агента и пуринового аналога, был синтезирован в Восточной Германии в 1963 г. Рандомизированное исследование сравнительной эффективности бендамустина и хлорбутина показало, что бендамустин, обеспечивая более высокую частоту ремиссий, обладает более выраженной токсичностью и не улучшает общую выживаемость [32]. При сравнении эффективности бендамустина и флударабина бендамустин несколько

превосходил флударабин как по частоте полных и частичных ответов, так и по медиане безрецидивной выживаемости, однако общая выживаемость также была одинаковой [33]. Несмотря на схожесть профилей токсичности, частота инфекционных и гематологических осложнений при применении бендамустина существенно ниже по сравнению с флударабином [34]. Эффективность бендамустина при лечении ХЛЛ подтверждена и другими многочисленными исследованиями.

#### **Моноклональные антитела**

Белок CD20 экспрессируется на поверхности зрелых В-лимфоцитов. Его функция до сих пор остается неизвестной. Применение анти-CD20 ритуксимаба позволило улучшить результаты лечения большинства CD20+В-клеточных лимфом и ХЛЛ [35].

*Ритуксимаб* является генно-инженерным химерным моноклональным антителом, молекула которого содержит мышинные варибельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент. При ХЛЛ ритуксимаб менее активен в режиме монотерапии, чем при фолликулярной лимфоме, если только не использовать очень большие дозы [36]. Однако комбинации ритуксимаба с цитостатиками показали себя как очень эффективные методы терапии ХЛЛ. Деплеция В-клеток даже при длительном применении ритуксимаба не приводит к существенному повышению частоты инфекционных осложнений [37].

*Офатумумаб* представляет собой уже полностью гуманизованное антитело, направленное на конкретный эпитоп на молекуле CD20, что ведет к усилению связывающей способности с CD20. В результате офатумумаб обладает большей противоопухолевой активностью, чем ритуксимаб, особенно в отношении клеток, экспрессирующих низкие уровни CD20 [38]. Наиболее часто встречающиеся осложнения терапии офатумумабом – инфузионные реакции, инфекции и нейтропения [39].

*Обинутузумаб* является рекомбинантным, гуманизированным, гликоинженерированным моноклональным антителом. Гуманизирование родительского антитела В-Ly1 мыши с последующим глико-инженерингом обеспечивают более высокий уровень связывания с эпитопом CD20 2-го типа, повышая зависимую от антитела цитотоксичность. В исследовании GAUGUIN была показана активность обинутузумаба у больных при рецидивах и рефрактерном ХЛЛ, обоснована целесообразность разработки комбинированных схем лечения [40]. При одинаковом с ритуксимабом профиле токсичности наличие тяжелых осложнений лечения обинутузумабом ( $\geq$ III степени) встречается в два раза чаще, чем при применении ритуксимаба. Однако несмотря на то, что частота развития нейтропении при лечении обинутузумабом выше, чем ритуксимабом, уровень инфекционных осложнений одинаков [41].

*Алемтузумаб* также является рекомбинантным гуманизированным антителом, но направленным против антигена CD52. Монотерапия алемтузумабом оказалась эффективной у больных ХЛЛ, резистентных к алкилирующим препаратам, примененным в качестве терапии первой линии, и у больных с рецидивом ХЛЛ после терапии второй линии флударабином [42]. Алемтузумаб эффективен также у больных с генетическими маркерами высокого риска – del(11q22) и del(17p13), мутацией гена TP53 [43]. В связи с тем что алемтузумаб поражает В- и Т-лимфоциты, его применение отличается высокой частотой инфекций, включая пневмоцистную пневмонию. Это обстоятельство привело к существенному сокращению показаний к его применению, оставив небольшую нишу ХЛЛ, рефрактерного ко всем другим препаратам.

#### **Препараты, воздействующие на сигнальные пути В-клеточного рецептора**

Активация сигнального пути В-клеточного рецептора играет важную роль в выживании клеток ХЛЛ. Выживание клеток ХЛЛ поддерживается непрерывной сигнализацией, вследствие чего воздействие на сигнальные пути В-клеточного рецептора является новой эффективной стратегией в лечении ХЛЛ. Различные тирозинкиназы, такие как тирозинкиназа Брутона, селезеночная тирозинкиназа, ZAP 70 и др., являются компонентами сигнального пути В-клеточного рецептора [44].

*Ибрутиниб*. Тирозинкиназа Брутона производит активацию киназ NF- $\kappa$ B и MAP через Src семейства киназ. Ибрутиниб ингибирует тирозинкиназу Брутона, индуцируя апоптоз опухолевых клеток В-клеточных лимфом и ХЛЛ [45, 46]. Наиболее частым осложнением лечения больных ХЛЛ ибрутинибом в I фазе исследований были вирусные инфекции [47], несколько реже – цитопения и фибрилляция предсердий [48]. К серьезным осложнениям терапии ибрутинибом относятся также клинически значимые кровотечения, цитопении  $\geq$ III степени, артериальная гипертензия [49]. В исследовании эффективности ибрутиниба у 85 больных с рецидивом или резистентным ХЛЛ или лимфоцитарной лимфомой показатель общего ответа составил 71 % и не зависел от наличия таких факторов риска, как поздняя стадия заболевания, del(17p13), а также от количества предыдущих циклов терапии. На 26-м мес наблюдения безрецидивная и общая выживаемость составили 75 % и 83 % соответственно [50]. Ибрутиниб показал более высокую эффективность по сравнению с офатумумабом. В исследовании, включившем 391 больного ХЛЛ и лимфоцитарной лимфомой, общая выживаемость в течение 12 мес наблюдения у больных, получавших ибрутиниб и офатумумаб, составила 90 % и 81 % соответственно [51].

*Акалабрутиниб* – селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона 2-го поколения, утвержденный

в 2017 г. в США для терапии рецидивирующей/рефрактерной мантийноклеточной лимфомы, исследован также для лечения ХЛЛ. Результаты I/II фазы исследования показали частоту общих ответов у 96 % пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших химиотерапию, у 93 % – с рецидивирующим/рефрактерным процессом и у 76 % больных ХЛЛ с прогрессированием после применения ибрутиниба [52]. Спектр осложнений лечения акалобрутинибом совпадает с таковым при использовании ибрутиниба, однако частота их проявлений меньше, что делает возможным назначение акалобрутиниба в случаях вынужденного прекращения терапии ибрутинибом из-за развития серьезных осложнений [53].

*Иделалисиб* является дельта-изоформ-селективным ингибитором PI3K, стимулирующим апоптоз клеток ХЛЛ, не индуцируя при этом апоптоз нормальных Т-клеток или клеток – естественных киллеров [54]. Исследование I фазы, проведенное в группе из 54 больных с рецидивом или резистентным ХЛЛ, имевших интенсивную предшествовавшую терапию и такие неблагоприятные характеристики, как массивная лимфаденопатия, отсутствие мутации гена IGHV (91 %), del(17p13) и/или мутация гена TP53, показало 72 % общего ответа на терапию иделалисибом. Медиана безрецидивной выживаемости составила 15,8 мес [55]. Эти результаты послужили основой для разработки комбинированных схем терапии. Вместе с тем, терапия иделалисибом приводила к высокой частоте инфекционных осложнений, включая пневмонию, к существенному повышению уровня трансаминаз, вследствие чего применение препарата в первой линии терапии было отвергнуто [56].

#### **Ингибиторы BCL-2**

Белки семейства В-клеточной лимфомы-2 (BCL-2) являются ключевыми регуляторами процесса апоптоза. Семейство включает в себя проапоптотические белки и белки, способствующие выживанию клетки. Смещение баланса в сторону последних является механизмом, за счет которого опухолевые клетки избегают апоптоза [57]. Ингибирование способствующих выживанию клетки белков является мишенью для синтезируемых новых лечебных препаратов. В доклинических исследованиях было протестировано несколько антагонистов белков BCL-2, наиболее перспективным из которых показал себя венетоклак.

*Венетоклак* является препаратом, блокирующим функции белков семейства BCL-2, способствующих выживанию клетки [58]. В одном из исследований переносимости и эффективности венетоклакса, опубликованном в 2016 г., общий ответ на лечение был получен у 92 (79 %) из 116 больных ХЛЛ, получавших венетоклак. В подгруппах больных с резистентностью к флударабину, del(17p13) или отсутствием мутации IGHV частота общих ответов составляла от 71 до 79 %.

15-месячная безрецидивная выживаемость в группах, получавших максимально переносимую дозу венетоклакса (400 мг), составила 69 % [59]. Наиболее частыми осложнениями терапии венетоклаксом являются нейтропения, тромбоцитопения, однако их выраженность редко превышает III степень [60].

В настоящее время в доклинических и клинических испытаниях оценивается множество других синтетических ингибиторов тирозинкиназы Брутона, фосфатидилинозитол-3-киназы и белков BCL-2.

#### **Иммуномодулирующие препараты**

*Леналидомид* является аналогом талидомида, обладающим терапевтической эффективностью при множественной миеломе и миелодиспластическом синдроме. Была показана эффективность монотерапии леналидомидом у больных с рецидивом ХЛЛ, имевшим плохие прогностические характеристики [61]. В одном из исследований сообщены отдаленные результаты лечения 60 больных ХЛЛ леналидомидом в качестве терапии первой линии. При медиане наблюдения 4 года общая выживаемость составила 82 %. Продолжительность ремиссии у 35 (58 %) больных превышала 36 мес, но необходимо отметить, что наиболее длительный период ремиссии был характерен для больных с более низким исходным уровнем бета-2-микроглобулина, менее продолжительный – при наличии del(17p13) [62]. Леналидомид может быть использован для поддерживающей терапии больных ХЛЛ с высоким риском, не достигших в процессе терапии первой линии полной ремиссии или МОБ-отрицательного результата [63, 64]. Лечение леналидомидом может осложняться развитием нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени. Негематологические осложнения встречаются реже и выражены в меньшей степени [65].

Еще одним иммуномодулирующим препаратом, эффективность которого изучается при ХЛЛ, является пембролизумаб – препарат из класса ингибиторов PD-1. *Пембролизумаб* – моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие рецепторов PD-1 на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандов PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке, вследствие чего происходит реактивация иммунной системы [66]. В одном из первых исследований эффективность пембролизумаба была оценена у 25 больных ХЛЛ с рецидивом заболевания или трансформацией Рихтера. Половина больных до этого получала ибрутиниб. Положительный эффект лечения наблюдался в половине случаев трансформации ХЛЛ в синдром Рихтера, но ни у одного пациента с рецидивом ХЛЛ. Результаты исследования показывают эффективность блокады PD-1 у больных ХЛЛ с трансформацией в синдром Рихтера [67].

### Комбинированная терапия

**Комбинации цитостатиков.** Комбинирование препаратов с отличающимся механизмом действия и разнонаправленной токсичностью обеспечивает существенно лучшие результаты. Наиболее успешной оказалась комбинация флударабина и циклофосфана (схема FC). Сравнение эффективности терапии циклофосфаном или флударабином показало отсутствие преимущества каждого из этих препаратов, однако их комбинация улучшала частоту общего ответа до 60–100 %, полного – до 50 % [68].

**Комбинации, включающие ритуксимаб.** В наиболее крупном из представленных в литературе рандомизированном исследовании 817 первичных больных получили терапию либо по схеме FC, либо FC в комбинации с ритуксимабом (схема RFC). Схема RFC по сравнению со схемой FC показала более высокий уровень как общего (92,8 и 85,4 %), так и полного (44,5 и 22,9 %) ответов. Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет составила 76,6 и 62,3 %, летальность, связанная с лечением, – 2,0 и 1,5 % соответственно. Исключение составили больные ХЛЛ с del(17p13), у которых добавление к FC ритуксимаба не улучшило выживаемость [69]. Более высокая эффективность схемы RFC по сравнению со схемой FC при равной токсичности явилась причиной того, что схема RFC стала «золотым стандартом» терапии первой линии большей части больных ХЛЛ.

Учитывая, что бендамустин обладает свойствами как алкилирующего агента, так и аналога пурина, активных в отношении ХЛЛ, была разработана схема BR, сочетающая ритуксимаб с бендамустином. Эффективность схемы BR сравнена со схемой RFC в крупном рандомизированном исследовании German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (CLL10), в которое был включен 561 больной ХЛЛ. Медиана времени до развития рецидива ХЛЛ после лечения по схемам FCR или BR составила 55,2 и 41,7 мес соответственно, показав превосходство FCR над BR. Количество больных с отрицательной МОБ было также больше после FCR [70]. Таким образом, исследование CLL10 оставило приоритет за схемой RFC, до сих пор остающейся стандартом терапии первой линии больных ХЛЛ.

**Комбинации, включающие обинутузумаб или офатумумаб.** Как пожилые больные ХЛЛ, так и больные с выраженной коморбидностью при лечении по схеме RFC подвергаются существенному риску осложнений, в то время как более безопасная терапия хлорбутином обеспечивает лишь краткосрочную ремиссию. Вследствие этого внимание исследователей привлекла возможность повышения эффективности терапии хлорбутином добавлением ритуксимаба.

German Chronic Leukemia Study Group было проведено протокольное исследование этого аспекта, включившее 781 первичного больного ХЛЛ с

коморбидностью, оцененной по шкале Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) выше 6 баллов. Лечение рандомизированно назначалось по одному из следующих трех вариантов: монокимioterapia хлорбутином, комбинация хлорбутина с обинутузумабом, хлорбутина с ритуксимабом. По сравнению с монотерапией хлорбутином комбинация обинутузумаба с хлорбутином значительно повышала частоту общего ответа и увеличивала время до наступления рецидива, медиана которого составила 26,7 мес, в то время как при терапии хлорбутином она равнялась 11,1 мес. Эффективность сочетания обинутузумаба с хлорбутином превосходила и комбинацию хлорбутина с ритуксимабом как по продолжительности времени до рецидива, так и по частоте полного ответа. Связанные с инфузией обинутузумаба реакции и нейтропения наблюдались чаще, чем при использовании ритуксимаба, однако риск развития инфекционного процесса был одинаковым [71].

Аналогичное крупное исследование было проведено по оценке эффективности комбинации офатумумаба и хлорбутина. Исследование представляло собой рандомизированное открытое испытание 3-й фазы, в которое было включено 447 ранее не леченных больных ХЛЛ с противопоказанием терапии флударабином. Медиана времени до наступления рецидива у больных после лечения офатумумабом в сочетании с хлорбутином составила 22,4 мес, в группе получивших хлорбутин – 13,1 мес. Осложнения несколько чаще встречались в группе комбинированного лечения – 50 и 43 % соответственно, однако, как и в предыдущем исследовании, частота инфекционных осложнений была одинаковой [72].

Таким образом, программой выбора лечения больных ХЛЛ с выраженной коморбидностью могут быть комбинации обинутузумаба либо офатумумаба с хлорбутином, отличающиеся высокой эффективностью и допустимой токсичностью.

**Комбинации, включающие алемтузумаб.** Комбинация флударабина и алемтузумаба (FA) была впервые исследована T. Elter et al. Лечение получили 36 больных ХЛЛ с рецидивом или химиорезистентным процессом. Частота общего ответа на лечение составила 83 % (полная ремиссия – 30 %, частичная – 53 %). Через 3 мес после лечения отсутствие МОБ зарегистрировано в 53 %. Отмечено только 2 случая субклинической реактивации цитомегаловирусной инфекции. Результаты этого исследования показали, что комбинация флударабина с алемтузумабом является эффективной и относительно безопасной при лечении больных ХЛЛ [73].

Гораздо более токсичной оказалась эта же комбинация при добавлении к ней циклофосфана. Исследование S. Repretre et al., в котором сравнивалась эффективность схем FCA (флударабин, циклофосфан, алемтузумаб) и RFC (ритуксимаб,

флударабин, циклофосфан), примененных в качестве терапии первого ряда, было досрочно закрыто из-за повышенной токсичности и летальности, связанной с лечением, у больных, получавших схему FCA [74].

**Комбинирование с препаратами, воздействующими на сигнальные пути В-клеточного рецептора.** Результаты доклинического исследования показали способность ибрутиниба ухудшать фагоцитоз макрофагами опухолевых лимфоцитов, пораженных ритуксимабом [75]. Тем не менее эффективность комбинации ибрутиниба с ритуксимабом (схема IR) была изучена в группе из 40 больных ХЛЛ, большинство из которых имели предшествующую терапию. У половины из них была del(17p13). Уровень общего ответа на терапию по схеме IR – 95%, частота полной ремиссии – 23%. Медиана времени от начала лечения по схеме IR до прогрессирования составила 45 мес для всей группы, в то время как у больных с del(17p13) она была существенно меньше – 32,3 мес. Умерло 14 (35%) больных: от прогрессирования опухоли – 5, от инфекционного процесса – 5, от других причин – 4 пациента. Авторы сделали вывод, что комбинация IR способна обеспечить продолжительную ремиссию у больных ХЛЛ высокого риска и может применяться в клинике [76].

В другом исследовании оценивалась комбинация ибрутиниба с офатумумабом у 66 больных ХЛЛ, имевших не менее 2 линий предшествующей терапии, из них у большинства отмечалось наличие del(11q22) или del(17p13). Больные были разделены на 3 группы: в 1-й лечение начиналось с ибрутиниба, во 2-й – препараты назначались одновременно, в 3-й – терапия начиналась с офатумумаба. Частота общего ответа на лечение составила 100, 79 и 71%, 12-месячная безрецидивная выживаемость – 89, 85 и 75% соответственно [77]. Таким образом, наиболее эффективной показала себя последовательность применения препаратов комбинации, которая начинается с ибрутиниба.

Эффективность более сложного сочетания ибрутиниба со схемой BR (ритуксимаб + бендамустин) была оценена в крупном исследовании HELIOS. Больные ХЛЛ с рецидивом заболевания или резистентностью к терапии (n=578) получали 6 циклов BR в сочетании либо с ибрутинибом, либо с плацебо. Безрецидивная выживаемость за 18 мес в группе ибрутиниба составила 79%, в группе плацебо – 24%. Негативные проявления III–IV степени (чаще всего нейтропения и тромбocитопения) встречались в группах ибрутиниба и плацебо с частотой 77 и 74% соответственно. Данные результаты показывают, что добавление ибрутиниба к схеме BR существенно повышает эффективность лечения больных ХЛЛ без усиления токсичности [78].

Ингибитор PI3K-дельта, иделалисиб, также оценивался в комбинациях с ритуксимабом либо с

офатумумабом. Эффективность сочетания иделалисиба с ритуксимабом была изучена у 220 больных ХЛЛ с серьезными сопутствующими заболеваниями и предшествовавшей терапией ХЛЛ. Больные получали ритуксимаб в сочетании либо с иделалисибом, либо с плацебо. Получавшие иделалисиб, по сравнению с плацебо, демонстрировали более высокие показатели как общего ответа (81 и 13%), так и общей 12-месячной общей выживаемости (92 и 80% соответственно). Существенного различия частоты серьезных осложнений лечения не было: в группе иделалисиба – у 40% больных, в группе плацебо – у 35% [79]. Исследование явилось основой для одобрения комбинации иделалисиба и ритуксимаба для лечения больных с рецидивом ХЛЛ, не подлежащих терапии цитостатиками.

Иделалисиб был тестирован в комбинации с офатумумабом в такой же когорте больных ХЛЛ с рецидивом заболевания после одной или нескольких линий терапии (n=261). Больные получали либо сочетание иделалисиба с офатумумабом, либо офатумумаб. Медиана времени до наступления рецидива составила 16 и 8 мес соответственно. Серьезные инфекционные осложнения чаще возникали в группе больных, получивших комбинацию иделалисиба и офатумумаба (пневмония – 13%, сепсис – 6%, пневмоцистная пневмония – 5%). В этой группе было 22 летальных исхода, связанных с лечением (бактериальный и вирусный сепсисы), в то время как при лечении офатумумабом – 6 (мультифокальная лейкоэнцефалопатия, пневмония). Несмотря на высокую частоту осложнений в группе «иделалисиб + офатумумаб», авторы выразили мнение о возможности применения данной схемы для лечения больных с рецидивами ХЛЛ [80].

**Комбинирование с антагонистами белков VCL-2.** Комбинация венетоклакса и ритуксимаба была изучена в группе из 49 больных с рецидивом ХЛЛ или резистентным к терапии процессом. Целью этого исследования I фазы было определение максимально переносимой дозы венетоклакса. Венетоклакс назначали ежедневно, постепенно увеличивая дозу с 200 мг/сут до намеченной дозы 600 мг/сут, затем ежемесячно вводился ритуксимаб в дозах 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й мес и 500 мг/м<sup>2</sup> – со 2-го по 6-й мес. Общий ответ на лечение был получен у 42 (86%), в том числе полный – у 25 (51%) больных. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 82%. Отрицательная МОБ, оцененная по костному мозгу, констатирована у 20 (80%) из 25 больных с полной ремиссией. У 13 больных, ответивших на лечение, в том числе у 11 с отрицательной МОБ, не произошло прогрессирование заболевания в течение 2-летнего периода наблюдения. У 2 больных с полным ответом, но положительной МОБ заболевание прогрессировало после 24 мес без терапии, однако после возобновления лечения венетоклаксом вновь был получен положительный эффект [81]. Данное исследование иллю-



стрирует способность комбинации венетоклакса и ритуксимаба обеспечивать длительную ремиссию у существенной части больных опухолью, резистентной к предшествовавшей терапии.

Еще меньшее количество больных ХЛЛ ( $n=12$ ) включено в исследование по оценке комбинации венетоклакса с обинутузумабом. У этих не леченных ранее больных с медианой возраста 75 лет были серьезные сопутствующие заболевания. Лечение начиналось с применения обинутузумаба (4 еженедельных введения) с последующим 6-месячным курсом комбинированной (венетоклак + обинутузумаб) терапии, за которой следовали 6 месячных циклов монотерапии венетоклаксом. Спустя 3 мес после окончания лечения частота общего ответа составила 100 %. Полная ремиссия констатирована у 7 из 12 больных. Отсутствие МОБ установлено у 11 больных. Безрецидивная выживаемость к 15 мес после лечения составила 100 % [82]. Если дальнейшее наблюдение покажет довольно длительный безрецидивный период ремиссии, то арсенал терапии первой линии может быть дополнен возможностью лечения пожилых больных с серьезной сопутствующей патологией комбинацией венетоклакса с обинутузумабом.

#### **Комбинирование с иммуномодуляторами.**

Хотя сочетание леналидомида с ритуксимабом обеспечило более высокую частоту частичных и полных ответов на лечение даже у больных с del(17p13) и немутировавшим геном IGHV при приемлемом уровне токсичности [83], попытки расширения этой комбинации оказались не столь удачными. Исследование I фазы эффективности и переносимости комбинации леналидомида с ритуксимабом и флударабином показало неприемлемо высокий уровень токсичности этой схемы, в связи с чем исследование было прекращено досрочно. У всех 9 больных ХЛЛ, вошедших в этот протокол, проявления лекарственной токсичности обнаруживались уже в начале терапии. Чаще всего встречались сыпь, миалгии, рабдомиолиз, цитопении, ладонно-подошвенный синдром. В двух случаях прерывание лечения ввиду длительной нейтропении привело к прогрессированию ХЛЛ [84].

F.R. Mauro et al. изучили эффективность комбинации леналидомида с цитостатиками (флударабин и циклофосфан) без включения в нее ритуксимаба. Максимальная приемлемая суточная доза леналидомида составила 5 мг. Результат терапии оценен у 40 больных ХЛЛ, из которых более половины имели неблагоприятные характеристики заболевания. Общий и полный ответы были получены в 62,5 и 22,5 % соответственно. Нейтропения наблюдалась у 65 %, инфекционные процессы – у 7,5 % больных. Авторы полагали, что такая схема лечения может быть приемлемой для клинической практики [85].

При комбинации леналидомида с ритуксимабом и бендамустином были продемонстрированы

низкий уровень частоты общего ответа (полной и частичной ремиссии), а также существенная токсичность. Большое количество осложнений лечения также привело к досрочному прекращению этого исследования. Частичный или гораздо реже полный курс лечения в рамках этого протокола получили 17 больных ХЛЛ. Медиана общей выживаемости ранее не леченных больных составила 22,9 мес, получавших предшествовавшую иммунохимиотерапию – 12,3 мес. Частота гематологической токсичности III–IV степени достигла 71,4 %, тяжелых инфекционных процессов – 47,6 % [86].

#### **Трансплантация аллогенных стволовых клеток**

Трансплантация аллогенных стволовых клеток, обладающая терапевтическим эффектом «трансплантат против лимфомы», является методом выбора для больных ХЛЛ высокого риска и единственной возможностью их излечения. Эта концепция нашла отражение в результатах работы консенсусной группы, в соответствии с которыми аллогенная трансплантация была показана пациентам не пожилого возраста при наличии del 17p13 и мутации гена P53, при неудаче химиотерапии по схеме FC и раннем рецидиве заболевания [87]. Аллогенная трансплантация применялась в течение последних двух десятилетий с возрастающей интенсивностью. Вместе с тем, внедрение в клинику ритуксимаба привело к сокращению пула пациентов с показаниями к аллогенной трансплантации, и эта тенденция усиливается по мере появления новых таргетных препаратов [88, 89].

#### **CAR-T клеточная терапия**

Этот метод лечения основан на использовании аутологичных Т-клеток, перепрограммированных с помощью генной инженерии на образование на их поверхности химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor, CAR). Для лечения В-клеточных опухолей применяются Т-клетки, перепрограммированные на образование CAR 19 (CART19), мишенью для которого является CD19, экспрессирующийся на поверхности всех зрелых В-клеток и некоторых их предшественников [90]. В 2011–18 гг. были опубликованы результаты применения CART19-терапии у 134 больных ХЛЛ, получивших прежде несколько линий лечения, включая ибрутиниб и венетоклак. К сожалению, эффективность CART19-терапии у больных ХЛЛ уступает результатам лечения у пациентов с острым лимфобластным лейкозом и диффузной крупноклеточной лимфомой (частота полных ремиссий не превышала 30 %). С целью уменьшения токсичности и повышения эффективности CART19-терапии продолжается совершенствование технологий создания CAR [91].

## Заключение

В настоящее время проводятся доклинические испытания множества новых молекулярных препаратов таргетного действия [92]. Продолжение клинических исследований места новых препаратов в терапии ХЛЛ, ближайшая перспектива пополнения их арсенала позволяют с оптимизмом смотреть на возможность существенного увеличения продолжительности жизни больных ХЛЛ, особенно с неблагоприятными прогностическими

характеристиками заболевания и значительной коморбидностью.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–16 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [93].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
2. Miranda-Filho A., Piñeros M., Ferlay J., Soerjomataram I., Monneanu A., Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* 2018 Jan; 5(1): e14e24. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30232-6.
3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol.* 2008 Oct; 81(4): 253–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x.
4. Dighiero G., Hamblin T.J. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet.* 2008; 22: 1017–1029. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60456-0.
5. Kikushige Y., Ishikawa F., Miyamoto T., Shima T., Urata S., Yoshimoto G., Mori Y., Iino T., Yamauchi T., Eto T., Niino H., Iwasaki H., Takenaka K., Akashi K. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell.* 2011 Aug 16; 20(2): 246–59. doi: 10.1016/j.ccr.2011.06.029.
6. Landau D.A., Tausch E., Taylor-Weiner A.N., Stewart C., Reiter J.G., Bahlo J., Kluth S., Bozic I., Lawrence M., Böttcher S., Carter S.L., Cibulskis K., Mertens D., Sougnez C.L., Rosenberg M., Hess J.M., Edelmann J., Kless S., Kneba M., Ritgen M., Fink A., Fischer K., Gabriel S., Lander E.S., Nowak M.A., Döhner H., Hallek M., Neuberg D., Getz G., Stilgenbauer S., Wu C.J. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature.* 2015 Oct 22; 526(7574): 525–30. doi: 10.1038/nature15395.
7. Bose P., Gandhi V. Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000Res.* 2017; 6: 1924. doi: 10.12688/f1000research.11618.1.
8. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature.* 2009 Oct 22; 461(7267): 1071–8. doi: 10.1038/nature08467.
9. Morabito F., Shanafelt T.D., Gentile M., Reda G., Mauro F.R., Rossi D., Di Renzo N., Molica S., Angrilli F., Chiarenza A., Cutrona G., Chaffee K.G., Parikh S.A., Tripepi G., D'Arrigo G., Vigna E., Recchia A.G., Cortelezzi A., Gaidano G., Di Raimondo F., Fais F., Foà R., Neri A., Ferrarini M. Immunoglobulin heavy chain variable region gene and prediction of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Mutational load or mutational status? Analysis of 1003 cases. *Am J Hematol.* 2018 Sep; 93(9): E216E219. doi: 10.1002/ajh.25206.
10. Shanafelt T.D., Witzig T.E., Fink S.R., Jenkins R.B., Paternoster S.F., Smoley S.A., Stockero K.J., Nast D.M., Flynn H.C., Tschumper R.C., Geyer S., Zent C.S., Call T.G., Jelinek D.F., Kay N.E., Dewald G.W. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006 Oct; 24(28): 4634–41. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9492.
11. Döhner H., Stilgenbauer S., James M.R., Benner A., Weigluni T., Bentz M., Fischer K., Hunstein W., Lichter P. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood.* 1997 Apr 1; 89(7): 2516–22.
12. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., Glimm H., Lichter P., Zent T. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(6): 1023–31. doi: 10.3109/10428194.2011.631638.
13. Byrd J.C., Gribben J.G., Peterson B.L., Grever M.R., Lozanski G., Lucas D.M., Lampon B., Larson R.A., Caligiuri M.A., Heerema N.A. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 437–43. doi: 10.1200/JCO.2005.03.1021.
14. Kadri S., Lee J., Fitzpatrick C., Galanina N., Sukhanova M., Venkataraman G., Sharma S., Long B., Petras K., Theissen M., Ming M., Kobzev Y., Kang W., Guo A., Wang W., Niu N., Weiner H., Thirman M., Stock W., Smith S.M., Nabhan C., Segal J.P., Lu P., Wang Y.L. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv.* 2017 May 2; 1(12): 715–727. doi: 10.1182/bloodadvances.2016003632.
15. Burger J.A., Ghia P., Rosenwald A., Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood.* 2009; 114(16): 3367–75. doi: 10.1182/blood-2009-06-225326.
16. Maffei R., Fiorcari S., Martinelli S., Potenza L., Luppi M., Marasca R. Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: the «double face» of ibrutinib and idelalisib. *J Hematol Oncol.* 2015 May 29; 8: 60. doi: 10.1186/s13045-015-0157-x.
17. Quinquenel A., Fornecker L.M., Letestu R., Ysebaert L., Fleury C., Lazarian G., Dilhuydy M.S., Nollet D., Guieze R., Feugier P., Roos-Weil D., Willems L., Michallet A.S., Delmer A., Hormigos K., Levy V., Cymbalista F., Baran-Marszak F.; French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL Group. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood.* 2019 Aug; 134(7): 641–4. doi: 10.1182/blood.2019000854.
18. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M., Montserrat E., Chiorazzi N., Stilgenbauer S., Rai K.R., Byrd J.C., Eichhorst B., O'Brien S., Robak T., Seymour J.F., Kipps T.J. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018 Jun 21; 131(25): 2745–60. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
19. Melo J.V., Catovsky D., Galton D.A. Chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia: a clinicopathological reappraisal. *Blood Cells.* 1987; 12(2): 339–53.
20. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Orazi A. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC Press, Lyon, 2017. 586 p.
21. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., Chanana A.D., Levy R.N., Pasternack B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975; 46(2): 219–34.
22. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguat H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981; 48(1): 198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
23. Pflug N., Bahlo J., Shanafelt T.D., Eichhorst B.F., Bergmann M.A., Elter T., Bauer K., Malchau G., Rabe K.G., Stilgenbauer S., Döhner H., Jäger U., Eckart M.J., Hopfinger G., Busch R., Fink A.M., Wendtner C.M., Fischer K., Kay N.E., Hallek M. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014; 124(1): 49–62. doi: 10.1182/blood-2014-02-556399.
24. International CLL-IP1 working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IP1): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 779–90. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30029-8.
25. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика, лечение. Клиническая онкогематология. 2013; 6(1): 59–67. [Nikitin E.A., Sudarikov A.B. High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Clinical Oncohematology.* 2013; 6(1): 59–67. (in Russian)].
26. Kovacs G., Robrecht S., Fink A.M., Bahlo J., Cramer P., von Tresckow J., Maurer C., Langerbeins P., Fingerle-Rowson G., Ritgen M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., Klapper W., Wendtner C.M., Fischer K., Hallek M., Eichhorst B., Böttcher S. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study

Group. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1; 34(31): 3758–3765. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1305.

27. Garcia Vela J.A., Garcia Marco J.A. Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Med Clin (Barc)*. 2018 Feb 23; 150(4): 144–149. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.067.

28. Dimier N., Delmar P., Ward C., Morariu-Zamfir R., Fingerle-Rowson G., Bahlo J., Fischer K., Eichhorst B., Goede V., van Dongen J.J.M., Ritgen M., Böttcher S., Langerak A.W., Kneba M., Hallek M. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood*. 2018; 131(9): 955–62. doi: 10.1182/blood-2017-06-792333.

29. Innocenti I., Autore F., Pasquale R., Morelli F., Efremov D.G., Laurenti L. Treatment approach for elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(12): 1069–76. doi: 10.1080/17474086.2017.1398642.

30. Steurer M., Pall G., Richards S., Schwarzer G., Bohlius J., Greil R.; Cochrane Haematologic Malignancies Group. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(5): 377–89. doi: 10.1016/j.ctrv.2006.05.002.

31. Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Sötker M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trneny M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C.M., Klapper W., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.; International group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 928–942. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

32. Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A., Liberati A., Loscertales J., Herbrecht R., Juliusson G., Postner G., Gercheva L., Goranov S., Becker M., Fricke H.J., Huguet F., Del Giudice I., Klein P., Tremmel L., Merkle K., Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10; 27(26): 4378–84. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8389.

33. Niederle N., Megdenberg D., Balleisen L., Heit W., Knauf W., Weiß J., Freier W., Hinke A., Ibach S., Eimermacher H. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2013 May; 92(5): 653–60. doi: 10.1007/s00277-012-1660-6.

34. Bogeljić Patekar M., Milunović V., Mišura Jakobac K., Perica D., Mandac Rogulj I., Kursar M., Planinc-Peraica A., Ostojić Kolonić S. Bendamustine: an old drug in the new era for patients with non-hodgkin lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Acta Clin Croat*. 2018; 57(3): 542–53. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.18.

35. Hagemeister F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2010; 70(3): 261–72. doi: 10.2165/11532180-000000000-00000.

36. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A., Giles F.J., Freireich E.J., Cortes J., Lerner S., Keating M.J. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001; 19(8): 2165–70. doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2165.

37. Chen D.R., Cohen P.L. Living life without B cells: is repeated B-cell depletion a safe and effective long-term treatment plan for rheumatoid arthritis? *Int J Clin Rheumatol*. 2012 Apr 1; 7(2): 159–166. doi: 10.2217/ijr.12.7.

38. Soe Z.N., Allsup D. The use of ofatumumab in the treatment of B-cell malignancies. *Future Oncol*. 2017; 13(29): 2611–28. doi: 10.2217/fon-2017-0275.

39. Wu Y., Wang Y., Gu Y., Xia J., Kong X., Qian Q., Hong Y. Safety and efficacy of Ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2017; 22(10): 578–84. doi: 10.1080/10245332.2017.1333974.

40. Cartron G., de Guibert S., Dilhuydy M.S., Morschhauser F., Leblond V., Dupuis J., Mahe B., Bouabdallah R., Lei G., Wenger M., Wassner-Fritsch E., Hallek M. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*. 2014 Oct 2; 124(14): 2196–202. doi: 10.1182/blood-2014-07-586610.

41. Freeman C.L., Sehn L.H. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*. 2018 Jul; 182(1): 29–45. doi: 10.1111/bjh.15232.

42. Smolej L. Therapeutic Approach to Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Significant Comorbid Conditions. *Curr Cancer Drug Targets*. 2016; 16(8): 710–720. doi: 10.2174/1568009616666160408145850.

43. Kaufman M., Rai K.R. Alemtuzumab in the up-front setting. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr; 4(2): 459–64. doi: 10.2147/tcrm.s1979.

44. Stevenson F.K., Krysov S., Davies A.J., Steele A.J., Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011 Oct 20; 118(16): 4313–20. doi: 10.1182/blood-2011-06-338855.

45. Robak T., Robak E. Tyrosine kinase inhibitors as potential drugs for B-cell lymphoid malignancies and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Jul; 21(7): 921–47. doi: 10.1517/13543784.2012.685650.

46. Никитин Е.А., Воробьев В.И., Пантелеев М.А., Гендлин Г.Е., Птушкин В.В. Как применять ибрутиниб. *Онкогематология*. 2017; 12(1): 33–43. [Nikitin E.A., Vorobiev V.I., Panteleev M.A., Gendlin G.E., Ptushkin V.V. How to use ibrutinib. *Oncohematology*. 2017; 12(1): 33–43. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-33-43.

47. Brown J.R. Ibrutinib (PCI-32765), the first BTK (Bruton's tyrosine kinase) inhibitor in clinical trials. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Mar; 8(1): 1–6. doi: 10.1007/s11899-012-0147-9.

48. Chen P.H., Ho C.L., Lin C., Wu Y.Y., Huang T.C., Tu Y.K., Lee C.H. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 May 23; 8(5): 737. doi: 10.3390/jcm8050737.

49. de Weerd I., Koopmans S.M., Kater A.P., van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017; 102(10): 1629–39. doi: 10.3324/haematol.2017.164103.

50. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Flinn I.W., Burger J.A., Blum K.A., Grant B., Sharman J.P., Coleman M., Wierda W.G., Jones J.A., Zhao W., Heerema N.A., Johnson A.J., Sukbuntherng J., Chang B.Y., Clow F., Hedrick E., Buggy J.J., James D.F., O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 32–42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637.

51. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., Barrientos J.C., Kay N.E., Reddy N.M., Coutre S., Tam C.S., Mulligan S.P., Jaeger U., Devereux S., Barr P.M., Furman R.R., Kipps T.J., Cymbalista F., Pocock C., Thornton P., Caligaris-Cappio F., Robak T., Delgado J., Schuster S.J., Montillo M., Schuh A., de Vos S., Gill D., Bloor A., Dearden C., Moreno C., Jones J.J., Chu A.D., Fardis M., McGreivy J., Clow F., James D.F., Hillmen P.; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17; 371(3): 213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.

52. Khan Y., O'Brien S. Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2019; 15(6): 579–589. doi: 10.2217/fon-2018-0637.

53. Awan F.T., Schuh A., Brown J.R., Furman R.R., Pagel J.M., Hillmen P., Stephens D.M., Woyach J., Bibikova E., Charuwoh P., Frigault M.M., Hamdy A., Izumi R., Linghu B., Patel P., Wang M.H., Byrd J.C. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019; 3(9): 1553–62. doi: 10.1182/bloodadvances.2018030007.

54. Burger J.A. Inhibiting B-cell receptor signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Mar; 7(1): 26–33. doi: 10.1007/s11899-011-0104-z.

55. Brown J.R., Byrd J.C., Coutre S.E., Benson D.M., Flinn I.W., Wagner-Johnston N.D., Spurgeon S.E., Kahl B.S., Bello C., Webb H.K., Johnson D.M., Peterman S., Li D., Jahn T.M., Lannutti B.J., Ulrich R.G., Yu A.S., Miller L.L., Furman R.R. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014 May 29; 123(22): 3390–7. doi: 10.1182/blood-2013-11-535047.

56. Davids M.S. How should we sequence and combine novel therapies in CLL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 346–353. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.346.

57. Roufayel R. Regulation of stressed-induced cell death by the Bcl-2 family of apoptotic proteins. *Mol Membr Biol*. 2016; 33(6–8): 89–99. doi: 10.1080/09687688.2017.1400600.

58. Roberts A.W. Venetoclax: a primer. *Blood Adv*. 2017 Feb 28; 1(7): 467. doi: 10.1182/bloodadvances.2017000547.

59. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M., Kahl B.S., Puvvada S.D., Gerecitano J.F., Kipps T.J., Anderson M.A., Brown J.R., Griggick L., Wong S., Dunbar M., Zhu M., Desai M.B., Cerri E., Heitner Enschede S., Humerickhouse R.A., Wierda W.G., Seymour J.F. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28; 374(4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1513257.

60. Li Q., Cheng L., Shen K., Jin H., Li H., Cheng Y., Ma X. Efficacy and Safety of Bcl-2 Inhibitor Venetoclax in Hematological Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2019 Jun 21; 10: 697. doi: 10.3389/fphar.2019.00697.

61. Sher T., Miller K.C., Lawrence D., Whitworth A., Hernandez-Ilizaliturri F., Czuczman M.S., Miller A., Lawrence W., Bilgrami S.A., Sood R., Wood M.T., Block A.W., Lee K., Chanan-Khan A.A. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jan; 51(1): 85–8. doi: 10.3109/10428190903406806.

62. Strati P, Keating M.J., Wierda W.G., Badoux X.C., Calin S., Reuben J.M., O'Brien S., Kornblau S.M., Kantarjian H.M., Gao H., Ferrajoli A. Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013; 122(5): 734–7. doi: 10.1182/blood-2013-04-495341.
63. Fink A.-M., Bahlo J., Robrecht S. Lenalidomide maintenance after frontline therapy of high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017; 129: 3419–27.
64. Strati P., Keating M.J., Burger J.A., O'Brien S.M., Wierda W.G., Estrov Z., Zacharian G., Ferrajoli A. Consolidation treatment with lenalidomide following front-line or salvage chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2017; 102(12): e494e496. doi: 10.3324/haematol.2017.171561.
65. Blumel S., Broadway-Duren J. Approaches to Managing Safety With Lenalidomide in Hematologic Malignancies. *J Adv Pract Oncol*. 2014; 5(4): 269–79. doi: 10.6004/jadpro.2014.5.4.4.
66. Gong J., Chehrizi-Raffle A., Reddi S., Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 23; 6(1): 8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.
67. Ding W., LaPlant B.R., Call T.G., Parikh S.A., Leis J.F., He R., Shanafelt T.D., Sinha S., Le-Rademacher J., Feldman A.L., Habermann T.M., Witzig T.E., Wiseman G.A., Lin Y., Asmus E., Nowakowski G.S., Conte M.J., Bowen D.A., Aitken C.N., Van Dyke D.L., Greipp P.T., Liu X., Wu X., Zhang H., Secreto C.R., Tian S., Braggio E., Wellik L.E., Micallef I., Viswanatha D.S., Yan H., Chanan-Khan A.A., Kay N.E., Dong H., Ansell S.M. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017 Jun 29; 129(26): 3419–3427. doi: 10.1182/blood-2017-02-765685.
68. Hallek M., Eichhorst B.F. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology J*. 2004; 5: S20–30.
69. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P.L., Caligaris-Cappio F., Seymour J.F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trnely M., Westermann A., Wendtner C.M., Eichhorst B.F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S.; International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376(9747): 1164–74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
70. Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C., Lange E., Köppler H., Kiehl M., Söckler M., Schlag R., Vehling-Kaiser U., Köchling G., Plöger C., Gregor M., Plesner T., Trnely M., Fischer K., Döhner H., Kneba M., Wendtner C.M., Klapper W., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Böttcher S., Hallek M.; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 928–42. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
71. Goede V., Fischer K., Busch R., Engelke A., Eichhorst B., Wendtner C.M., Chagorova T., de la Serna J., Dillhuydy M.S., Illmer T., Opat S., Owen C.J., Samoylova O., Kreuzer K.A., Stilgenbauer S., Döhner H., Langerak A.W., Ritgen M., Kneba M., Asikanius E., Humphrey K., Wenger M., Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–10. doi: 10.1056/NEJMoa1313984.
72. Hillmen P., Robak T., Janssens A., Babu K.G., Kloczko J., Grosicki S., Doubek M., Panagiotidis P., Kimby E., Schuh A., Pettitt A.R., Boyd T., Montillo M., Gupta I.V., Wright O., Dixon I., Carey J.L., Chang C.N., Lisby S., McKeown A., Offner F.; COMPLEMENT 1 Study Investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9; 385(9980): 1873–83. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60027-7.
73. Elter T., Borchmann P., Schulz H., Reiser M., Trelle S., Schnell R., Jensen M., Staib P., Schinköthe T., Stützer H., Rech J., Gramatzki M., Aulitzky W., Hasan I., Josting A., Hallek M., Engert A. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1; 23(28): 7024–31. doi: 10.1200/JCO.2005.01.9950.
74. Lepretre S., Aurran T., Mahé B., Cazin B., Tournilhac O., Maison-neuve H., Casasnovas O., Delmer A., Leblond V., Royer B., Corront B., Chevret S., Delépine R., Vaudaux S., Van Den Neste E., Béné M.C., Lestestu R., Cymbalista F., Feugier P. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012; 119(22): 5104–10. doi: 10.1182/blood-2011-07-365437.
75. Borge M., Belén Almejún M., Podaza E., Colado A., Fernández Grecco H., Cabrejo M., Bezares R.F., Giordano M., Gamberale R. Ibrutinib impairs the phagocytosis of rituximab-coated leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients by human macrophages. *Haematologica*. 2015 Apr; 100(4): e140–2. doi: 10.3324/haematol.2014.119669.
76. Jain P., Keating M.J., Wierda W.G., Sivina M., Thompson P.A., Ferrajoli A., Estrov Z., Kantarjian H., O'Brien S., Burger J.A. Long-term Follow-up of Treatment with Ibrutinib and Rituximab in Patients with High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2017 May 1; 23(9): 2154–2158. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1948.
77. Jaglowski S.M., Jones J.A., Nagar V., Flynn J.M., Andritsos L.A., Maddocks K.J., Woyach J.A., Blum K.A., Grever M.R., Smucker K., Ruppert A.S., Heerema N.A., Lozanski G., Stefanos M., Munneke B., West J.S., Neuenburg J.K., James D.F., Hall N., Johnson A.J., Byrd J.C. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*. 2015; 126(7): 842–50. doi: 10.1182/blood-2014-12-617522.
78. Chanan-Khan A., Cramer P., Demirkan F., Fraser G., Silva R.S., Grosicki S., Pristupa A., Janssens A., Mayer J., Bartlett N.L., Dillhuydy M.S., Pylypenko H., Loscertales J., Avigdor A., Rule S., Villa D., Samoilova O., Panagiotidis P., Goy A., Mato A., Pavlovsky M.A., Karlsson C., Mahler M., Salman M., Sun S., Phelps C., Balasubramanian S., Howes A., Hallek M.; HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(2): 200–11. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9.
79. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E., Cheson B.D., Pagel J.M., Hillmen P., Barrientos J.C., Zelenetz A.D., Kipps T.J., Flinn I., Ghia P., Eradat H., Ervin T., Lamanna N., Coiffier B., Pettitt A.R., Ma S., Stilgenbauer S., Cramer P., Aiello M., Johnson D.M., Miller L.L., Li D., Jahn T.M., Dansey R.D., Hallek M., O'Brien S.M. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11): 997–1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
80. Jones J.A., Robak T., Brown J.R., Awan F.T., Badoux X., Coutre S., Loscertales J., Taylor K., Vandenberghe E., Wach M., Wagner-Johnston N., Ysebaert L., Dreiling L., Dubowy R., Xing G., Flinn I.W., Owen C. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Mar; 4(3): e114e126. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30019-4.
81. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., Hillmen P., D'Rozario J., Assouline S., Owen C., Gerecitano J., Robak T., De la Serna J., Jaeger U., Cartron G., Montillo M., Humerickhouse R., Punnoose E.A., Li Y., Boyer M., Humphrey K., Mobasher M., Kater A.P. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–20. doi: 10.1056/NEJMoa1713976.
82. Fischer K., Al-Sawaf O., Fink A.M., Dixon M., Bahlo J., Warburton S., Kipps T.J., Weinkove R., Robinson S., Seiler T., Opat S., Owen C., López J., Humphrey K., Humerickhouse R., Tausch E., Frenzel L., Eichhorst B., Wendtner C.M., Stilgenbauer S., Langerak A.W., van Dongen J.J.M., Böttcher S., Ritgen M., Goede V., Mobasher M., Hallek M. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017 May 11; 129(19): 2702–05. doi: 10.1182/blood-2017-01-761973.
83. Badoux X.C., Keating M.J., Wen S., Wierda W.G., O'Brien S.M., Faderl S., Ferrajoli A. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 584–591.
84. Brown J.R., Abramson J., Hochberg E., Mikler E., Dalton V., Werner L., Reynolds H., Thompson C., McDonough S.M., Kuang Y., Ritz J., Neuberger D., Freedman A.S. A phase I study of lenalidomide in combination with fludarabine and rituximab in previously untreated CLL/SLL. *Leukemia*. 2010 Nov; 24(11): 1972–5. doi: 10.1038/leu.2010.199.
85. Mauro F.R., Carella A.M., Molica S., Paoloni F., Liberati A.M., Zaja F., Belsito V., Cortellezzi A., Rizzi R., Tosi P., Spriano M., Ferretti A., Nanni M., Marinelli M., De Propriis M.S., Orlando S.M., Vignetti M., Cuneo A., Guarini A.R., Foà R. Fludarabine, cyclophosphamide and lenalidomide in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. A multicenter phase I-II GIMEMA trial. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(7): 164047. doi: 10.1080/10428194.2016.1258698.
86. Maurer C., Pflug N., Bahlo J., Kluth S., Rhein C., Cramer P., Gross-Ophoff C., Langerbeins P., Fink A.M., Eichhorst B., Kreuzer K.A., Fischer N., Tausch E., Stilgenbauer S., Böttcher S., Döhner H., Kneba M., Dreyling M., Binder M., Hallek M., Wendtner C.M., Bergmann M., Fischer K.; German CLL Study Group. Bendamustine and rituximab in combination with lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2016 Sep; 97(3): 253–60. doi: 10.1111/ejh.12714.

87. Dreger P., Corradini P., Kimby E., Michallet M., Milligan D., Schetelig J., Wiktor-Jedrzejczak W., Niederwieser D., Hallek M., Montserrat E.; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan; 21(1): 12–7. doi: 10.1038/sj.leu.2404441.

88. Dreger P., Schetelig J., Andersen N., Corradini P., van Gelder M., Gribben J., Kimby E., Michallet M., Moreno C., Stilgenbauer S., Montserrat E.; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014 Dec; 124(26): 3841–9. doi: 10.1182/blood-2014-07-586826.

89. Gribben J.G. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood*. 2018 Jul; 132(1): 31–39. doi: 10.1182/blood-2018-01-785998.

90. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Baggett A., June C.H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25; 365(8): 725–33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849.

91. Lemal R., Townilhac O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019. *J Immunother Cancer*. 2019 Aug 1; 7(1): 202. doi: 10.1186/s40425-019-0686-x.

92. Robak P., Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Nov; 26(11): 1249–1265. doi: 10.1080/13543784.2017.1384814.

93. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований - основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017; 26(2): 26–40. [Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. The synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk*. 2017; 26(2): 26–40. (in Russian)].

Поступила/Received 01.08.2019

Принята в печать/Accepted 01.11.2019

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Даниленко Анатолий Александрович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: danilenkoanatol@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6798-6076.

**Шахтарина Светлана Васильевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7056-0527.

**Фалалеева Наталья Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: danilenkoanatol@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0023-4216.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Даниленко Анатолий Александрович**: разработка структуры обзора литературы, отбор публикаций, составление черновика рукописи.

**Шахтарина Светлана Васильевна**: анализ обзора литературы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Фалалеева Наталья Александровна**: анализ научной работы, стилистическая правка изложенного материала.

#### Финансирование

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Anatoly A. Danilenko**, MD, DSc, Senior Researcher of the Department of Radiation and Drug Therapy for Hemoblastoses, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: danilenkoanatol@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6798-6076.

**Svetlana V. Shakhhtarina**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiation and Drug Therapy for Hemoblastoses A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7056-0527.

**Natalya A. Falaleeva**, MD, DSc, Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0023-4216.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Anatoly A. Danilenko**: development of a literature review form, literature review, drafting of the manuscript.

**Svetlana V. Shakhhtarina**: analysis of literature review, critical revision for the important intellectual content.

**Natalya A. Falaleeva**: study analysis, stylistic text editing.

#### Funding

*This study required no funding.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*