

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДОСТИЖЕНИИ МОБ-НЕГАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Мартынкевич И.С., Михалёва М.А., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Россия, 191024, тел.88127170797, rniht@mail.ru

Резюме. Длительный контроль над таким заболеванием как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) в эпоху химиоиммунотерапии сильно коррелирует с качеством и глубиной ремиссии. Тем не менее, у значительного числа пациентов даже с полной ремиссией (ПР) заболевания сохраняется некоторое количество опухолевых клеток, которые могут быть определены только с помощью высокочувствительных методов (иммунологических, молекулярно-генетических). Обнаружение более одной опухолевой клетки на 10000 нормальных составляет суть термина «минимальная остаточная болезнь» (МОБ). Доказано, что достижение МОБ-негативный статуса напрямую коррелирует с длительной беспрогрессивной выживаемостью (БПВ) и общей выживаемостью (ОВ). К тому же МОБ является единственным прогностическим фактором, определяемым после терапии. В течение последних 5 лет тактика лечения больных с ХЛЛ и стандарты терапии претерпели значительные изменения. Появление таргетных лекарственных препаратов терапии ХЛЛ (ибрутиниб, иделалисиб, венетоклак) позволило успешно лечить пациентов из группы неблагоприятного прогноза (del17, немутированный статус тяжелых цепей иммуноглобулинов), а также расширило возможности терапии прогрессирования/рецидива заболевания. Кроме высокой эффективности эти препараты продемонстрировали низкий профиль токсичности, что является важным фактором в терапии пожилых и ранее леченых пациентов. Все это позволяет надеяться на повышение эффективности лечения (в том числе и на увеличение количества МОБ-негативных ремиссий) и поддержание длительной ремиссии за счет контроля над остаточным опухолевым клоном.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, минимальная остаточная болезнь, ибрутиниб, венетоклак, обинутузумаб.

THE EFFICACY OF MODERN DRUGS IN ACHIEVING THE MRD-NEGATIVE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Kuvshinov A.Yu., Voloshin S.V., Martynkevich I.S., Mikhaleva M.A., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V.

Russian Research Institute Hematology and Transfusiology

Summary. Long-term control of such a disease as chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the era of chemoimmunotherapy strongly correlates with the quality and depth of remission. Nevertheless, in a significant number of patients, even with complete remission (CR) of the disease, a certain number of tumor cells are retained, which can only be determined by highly sensitive methods (immunological, molecular genetic). The detection of more than one tumor cell per 10000 normal is the essence of the term "minimal residual disease" (MRD). It is proved that the achievement of MRD-negative status directly correlates with long-term progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). In addition, MRD is the only prognostic factor determined after therapy. Over the past 5 years, the management of patients with CLL and the standard of therapy have undergone significant changes. The emergence of targeted drugs for CLL therapy (ibrutinib, idelalisib, venetoclax) allowed successfully treating patients from the unfavorable prognosis group (del(17p), the unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status), and also expanded the possibilities of therapy of progression/relapse of the disease. In addition to high efficiency, these drugs demonstrated a low toxicity profile, which is an important factor in the treatment of elderly and previously treated patients. All this allows us to hope for an increase in the effectiveness of treatment (including increasing the number of MRD-negative remissions) and maintaining a long-term remission by controlling the residual tumor clone.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, minimal residual disease, ibrutinib, venetoclax, obinutuzumab.

Введение. За последние десятилетия тактика ведения пациентов с ХЛЛ значительно изменилась. Если раньше целью лечения таких больных, было купирование симптомов заболевания и достижение клинико-гематологического улучшения, то в последние 20 лет она определяется как достижение ремиссии (полной или частичной) и увеличение выживаемости. Включение в программы химиотерапии больных ХЛЛ флударабина оказалось достаточно эффективным [1-5]. По данным различных авторов частота общего ответа (ЧОО) при монотерапии флударабином составляет 60%-83%, (ПР – 5%-7%). В комбинации с другими химиопрепаратами (циклофосфамид, митоксантрон) ЧОО достигает 75%-94%, а ПР встречается приблизительно у 20% больных. Однако,

применение флударабин-содержащих программ химиотерапии, которые с высокой частотой позволяют достичь МОБ-негативного статуса, связано с длительной иммуносупрессией, обусловленной нейтропенией и глубокой лимфопенией. Нейтропения 4 степени развивается практически у половины больных, а частота инфекционных осложнений достигает 30%. Кроме того, в качестве токсичности следует рассматривать, например, и развитие вторичных опухолей.

Внедрение новых диагностических методов и прогностических факторов, разработка современных программ лечения, в том числе с использованием моноклонального антитела ритуксимаб, повысила эффективность терапии ХЛЛ [6-9]. Частота достижения общего ответа при применении комбинированных программ химиотерапии с включением ритуксимаба составила более 90%, а ПР достигалась более чем у 60% больных.

Накопленные и систематизированные данные легли в основу опубликованных в 2008 г. Международной Рабочей группой по изучению ХЛЛ (IWCLL) рекомендаций по диагностике и лечению ХЛЛ. В рекомендациях были представлены принципы диагностики, стадирования и лечения заболевания, определены прогностические факторы течения болезни, а также критерии эффективности терапии. В разделе 5 Рекомендаций дано определение понятия МОБ при достижении ПР, как состояние организма при наличии одной и более опухолевых клеток на 10000 нормальных и невозможности их выявления морфологическими методами [14].

Учитывая, что у большинства больных ХЛЛ даже при достигнутой МОБ-негативной ПР в конечном итоге возникает рецидив заболевания, определение МОБ приобрело важное значение при оценке эффективности лечения [10].

Изучение МОБ при ХЛЛ началось два десятилетия назад в исследованиях с использованием 2-цветной проточной цитометрии (ПЦ). Еще в 1992 году L.E. Robertson и др. показали, что пациенты с МОБ-негативной ПР ремиссией имеют преимущество в БПВ перед пациентами с МОБ-позитивной ПР: 30 месяцев против 19 месяцев, соответственно. O'Brien и коллеги также показали значимое увеличение БПВ у МОБ-негативных пациентов с ПР по сравнению с МОБ-позитивными после лечения по программе FC (флударабин, циклофосфан) [3]. Важность достижения МОБ-негативной ремиссии была продемонстрирована и в других исследованиях [8, 11-13].

В настоящее время разработаны и применяются два основных метода выявления МОБ при ХЛЛ – иммунофенотипический и молекулярно-генетический.

Метод проточной цитометрии (ПЦ) основан на детекции флюоресценции клеток ХЛЛ, окрашенных моноклональными антителами, а также определении параметров

прямого и бокового светорассеяния. Антитела специфично связываются с присутствующими на клетке антигенами. Каждая молекула антител конъюгирована с флюорохромом, который флюоресцирует при возбуждении молекулы светом определенной длины волны. Флюорохромы светятся в узком диапазоне флюоресцентного спектра. Таким образом, флюоресценция клетки в определенной области спектра указывает на присутствие искомого антигена, а флюоресценция в нескольких областях, соответственно, на коэкспрессию нескольких антигенов. Обнаружение клеток с фенотипом ХЛЛ в протоколе поэтапное. Изначально выделяется популяция всех В-клеток, включающая в себя не только зрелые В-лимфоциты, но и В-клеточные предшественники. Происходит это путем гейтирования CD19-позитивных событий, далее дополнительно исключаются из анализа дубликаты клеток, а также рассчитывается контаминация В-клеточного региона Т-лимфоцитами. Для этих целей в панели используется Т-линейный маркер CD3. В гейте В-клеток не должно быть более 50 вероятных Т-клеток, иначе проба считается неинформативной. Клетки ХЛЛ характеризуются уникальным фенотипом, который, благодаря комбинациям антител CD79b/CD43, CD81/CD22, CD38/CD20, легко идентифицировать и сравнить с фенотипом нормальных В-клеток. По сравнению с нормальными зрелыми В-лимфоцитами, клетки с типичным для ХЛЛ фенотипом экспрессируют CD5 и CD43, имеют сниженную оптическую плотность экспрессии линейных В-клеточных маркеров CD20^{dim}, CD22^{dim}, вплоть до отсутствия некоторых из них, например CD79b^{dim/neg}. Они также имеют сниженную оптическую плотность CD81^{dim/neg}. Внутренним контролем для этих маркеров всегда служат популяции нормальных В-лимфоцитов (CD19⁺, CD5⁻, CD20^{bright+}, CD22^{bright+}, CD79b⁺, CD43⁻, CD81⁺, CD38^{-/+}) и В-клеточных предшественников (CD19⁺, CD43⁺, CD81^{bright+}, CD38⁺⁺).

Метод с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции генов тяжелых цепей иммуноглобулина (AC-IGH-ПЦР) является общепринятым и демонстрирует самую высокую чувствительность для обнаружения МОБ [11, 15]. В основе метода лежит выявление клональной популяции лимфоцитов по вариабельным регионам генов иммуноглобулинов. В настоящее время определены стандартные ПЦР-праймеры, которые используются при ХЛЛ для обнаружения и мониторинга МОБ [16].

Несмотря на высокую чувствительность, время, затрачиваемое на получение результатов реал-тайм AC-IGH-ПЦР, часто необоснованно удлиняет сроки принятия решения относительно дальнейшей лечебной тактики. К тому же, метод является трудоемким и дорогостоящим. Именно поэтому 4-цветная ПЦ, обладающая чувствительностью сопоставимой с AC-IGH-ПЦР и дающая более быстрый результат,

является наиболее востребованным методом оценки МОБ при ХЛЛ на сегодняшний день [11, 17, 18]. В настоящее время имеются данные по оценке МОБ с помощью высокочувствительных 6-, 8- и даже 10-цветной ПЦ [19]. Однако, именно 4-цветная ПЦ остается стандартным методом диагностики МОБ с достаточной чувствительностью (10^{-4}), принятой на сегодняшний день в качестве критериальной [14].

На сегодняшний день наиболее масштабное исследование по оценке значимости МОБ у больных ХЛЛ было выполнено немецкой группой по изучению ХЛЛ (GCLLSG) [9]. Сравнивались группы пациентов с различным уровнем МОБ после проведенной химиотерапии по программе FC или FCR: низкий риск (уровень МОБ менее 10^{-4}), промежуточный риск (уровень МОБ 10^{-4} - 10^{-2}), высокий риск (уровень МОБ более 10^{-2}). Были получены данные о статистически значимом увеличении БПВ у пациентов из группы низкого риска по сравнению с другими группами (медианы 68,7 мес., 40,5 мес. и 15,4 мес., соответственно). Медиана ОБ была выше в группе низкого риска по сравнению с группой высокого риска (не достигнута и 48,4 мес., соответственно). Различия в ОБ и БПВ в зависимости от вида предшествующей терапии (FC или FCR) выявлено не было. Тем не менее, отмечено, что частота достижения более низкого уровня МОБ выше в группе пациентов, получавших ритуксимаб-содержащий терапевтический режим FCR. Наименьший риск прогрессирования заболевания отмечен у пациентов в группе низкого риска по сравнению с группой промежуточного и высокого рисков (отношение рисков (ОР) 2,49 и 14,7 соответственно, $p < 0,0001$).

В еще одном исследовании GCLLSG G. Kovacs и др. также была продемонстрирована важность достижения МОБ-негативной ремиссии [12]. В исследование были включены 542 пациента. В зависимости от программы терапии пациенты распределились следующим образом: 121 (22,3%) – FC, 283 (52,2%) – FCR и 138 (25,5%) – BR. МОБ-негативные ремиссии были достигнуты у 81,8% (175/214) пациентов с ПР и у 47,9% (157/328) с частичной ремиссией (ЧР). Выявлены статистически значимые различия в БПВ между МОБ-негативными ПР и МОБ-позитивными ПР (69,2 мес. против 40,4 мес.; ОР 0,445, 95% CI=0,282-0,703, $p=0,001$). Дополнительно обнаружены различия между МОБ-негативными ЧР и МОБ-позитивными ПР (61,7 мес. против 40,4 мес.; ОР 0,537, 95% CI=0,340-0,847, $p=0,008$). А значимые различия между МОБ-негативными ПР и МОБ-негативными ЧР не выявлены (69,2 мес. против 61,7 мес.; ОР 0,822, 95% CI=0,572-1,182, $p=0,29$). По результатам исследования также был сделан вывод о том, что достижение МОБ-негативной ремиссии является мощным прогностическим фактором эффективности лечения независимо от клинического ответа, а оценка МОБ необходима не

только после завершения программы химиотерапии, но и в период дальнейшего наблюдения.

На следующем этапе изучения МОБ ХЛЛ сравнивались наиболее часто используемые в первой линии терапии ритуксимаб-содержащие программы лечения (BR и FCR) [13]. В исследование был включен 561 пациент с ХЛЛ. Ответ на лечение, ОВ и БПВ оценены у 282 пациентов, получавших химиотерапию FCR и у 279 – BR. Частота общего ответа (ЧОО) в обеих группах была одинаковой и составила 97,8% ($p=1,0$). Частота достижения ПР в группе FCR составила 40,7%, BR – 31,5% ($p=0,026$). МОБ оценена с помощью 4-цветной ПЦ у 355 пациентов (185 после FCR, 170 – BR). Частота достижения МОБ-негативных ремиссий и более длительная БПВ наблюдались у пациентов, получивших лечение по программе FCR по сравнению с BR (58,1% и 31,6% соответственно, $p<0,001$). Через 12 месяцев наблюдения 58,2% пациентов из группы FCR (46/79) оставались МОБ-негативными по сравнению с 26,3% (20/76) после BR ($p<0,001$); через 18 мес.: 53,8% (35/65) против 24,6% (16/65), аналогично ($p=0,006$). Медиана БПВ составила 53,7 мес. в группе FCR и 43,2 мес. – BR (ОР 1,589, 95% CI=1,25-2,079; $p=0,001$).

Полученные в результате исследований данные подчеркивают важность искоренения болезни на молекулярном уровне (таблица 1). Следовательно, отсутствие МОБ становится решающим показателем успешности лечения. В связи с этим, достижение МОБ-негативного статуса было определено в качестве цели терапии при ХЛЛ.

Таблица 1. Основные клинические исследования эффективности терапии при хроническом лимфолейкозе

Автор и год публикации	Программа терапии	Кол-во пациентов	Ответ	Уровень р	МОБ-	БПВ	Уровень р	ОВ
Robertson L.E. 1992.	F + Pred	159	ПР – 19% ПРН – 30% ЧР – 18%	НД	Менее 10^{-2} ПР: 89% ПРН: 51% ЧР: 19%	2-летняя: ПР – 87% ПРН – 55% ПР МОБ- – 84% ПРН МОБ- – 39%	< 0,03 < 0,001	НД
Eichhorst B.F. 2006	FC или F	375	ОО: 94% и 83% ПР: 24% и 7%	0,001 <0,001	НД	48 и 20 мес.	0,001	НД
Flinn I.W. 2007.	FC или F	278	ОО: 74,3% и 59,5% ПР: 23,4% и	0,013 0,000007	НД	31,6 и 19,2 мес.	0,0001	НД

			4,6%					
Bosch F. 2008	FCM	69	ОО: 90% ПР: 64% ЧРн: 14% ЧР: 12%	НД	Менее 10 ⁻⁴ ПР: 26%	2-летняя: ПР МОБ- – 91% ПР МОБ+ – 80% ЧРн – 37% ЧР – 12%	0,21 0,1 0,03	4-летняя: 70%
Tam C.S. 2008	FCR	224	ОО: 95% ПР: 72% ЧРн: 10% ЧР: 12%	НД	Менее 10 ⁻² ПР: 82% ЧРн: 39% ЧР: 55%	6-летняя: 51% МОБ- – 85% МОБ+ – 49%	НД	6-летняя: 77%; ПР: 88% ЧРн: 77% МОБ- – 84% МОБ+ – 65%
Hallek M. 2008	FCR или FC	817	ОО: 95% и 88% ПР: 52% и 27 %	0,001 <0,01	НД	2-летняя: 76,6% и 62,3%	<0,0001	НД
Böttcher S. 2012	FCR или FC	493	НД	НД	НД	менее 10 ⁻⁴ : 68,7 мес. 10 ⁻⁴ -10 ⁻² : 40,5 мес. менее 10 ⁻² : 15,4 мес.	<0,0001	Не достигнута Не достигнута 48,4 мес.
Covacs G. 2014	FCR или FC, или BR	542	НД	НД	Менее 10 ⁻⁴ ПР: 81,8% ЧР: 47,9%	ПР МОБ- – 69,2 мес. ПР МОБ+ – 40,4 мес. ЧР МОБ- – 61,7 мес.	0,001 0,008	НД
Eichhorst B. 2014	FCR или BR	561	ПР: 40,7% и 31,5%	0,026	Менее 10 ⁻⁴ 58,1% и 31,6%	53,7 и 43,2 мес.	0,001	НД

Примечание. F – флударабин; Pred – преднизолон; FC – флударабин, циклофосфамид; FCM – флударабин циклофосфамид, митоксантрон; FCR – флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб; BR – бендамустин, ритуксимаб; ОО – общий ответ; ПР – полная ремиссия; ПРн – нодулярная полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; ЧРн – нодулярная частичная ремиссия; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; БПВ – беспрогрессивная выживаемость, НД – нет данных.

В последние пять лет мы вступили в новую эпоху терапии ХЛЛ. Достижения в области изучения биологии ХЛЛ позволили разработать новую группу таргетных лекарственных препаратов ингибиторов В-клеточного сигнального пути (ибрутиниб,

иделалисиб) и BCL-2 (венетоклакс), синтезированы новые моноклональные антитела – офатумумаб и обинутузумаб, с доказанной эффективностью [20], исследуется эффективность и место в терапии ХЛЛ иммуномодуляторов (леналидомид) [21,22]. В связи с появлением новых таргетных лекарственных препаратов (в первую очередь ибрутиниба) тактика лечения и стандарты терапии ХЛЛ претерпели значительные изменения. В исследованиях была доказана высокая эффективность современных таргетных препаратов и их относительно низкий профиль токсичности [23-26]. В настоящее время большинство этих препаратов одобрено для лечения рецидивирующих и рефрактерных форм ХЛЛ, пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (del17p, TP53), а ибрутиниб и обинутузумаб еще и в качестве препаратов первой линии терапии. Однако, несмотря на высокий потенциал в достижении МОБ-негативного статуса больных ХЛЛ, его клиническое и прогностическое значение при использовании таргетных препаратов до конца не ясно и всесторонне изучается как в рамках исследований, так и в рутинной практике (таблица 2).

Таблица 2. Клинические исследования эффективности таргетных препаратов в терапии хронического лимфолейкоза

Препараты	Исследование	БПВ (в группе исследовательского препарата)	Частота достижения МОБ-негативной ремиссии
Ибрутиниб	RESONATE, Р/Р ХЛЛ, Ибрутиниб в сравнении с офатумумабом	26 мес. – 75%	НД
	RESONATE-17, Р/Р ХЛЛ и терапия 1-й линии пациентов с del17p	12 мес. – 79%	НД
	RESONATE-2, первая линия терапии ХЛЛ, ибрутиниб в сравнении с хлорамбуцилом	18 мес. – 94%	НД
	HELIOS, Р/Р ХЛЛ, BR+Ибрутиниб в сравнении с BR+Плацебо	24 мес. – 74,8 и 20,9 мес. соответственно;	18,0% и 4,8% (p<0,0001)
Иделалисиб	Study 116, Р/Р ХЛЛ, Иделалисиб+Ритуксимаб в сравнении с ритуксимабом	Медиана 19,4 мес.	НД
	Study 115, Р/Р ХЛЛ, BR+Иделалисиб в сравнении с BR+Плацебо	Медиана 23,1 мес.	НД
	Фаза II Иделалисиб + Ритуксимаб в 1-й линии терапии пациентов старше 65 лет	36 мес. – 83%	НД
Венетоклакс	Фаза I, Р/Р ХЛЛ, монотерапия венетоклаксом	Медиана 25 мес.	55,5%

	Фаза Ib, Р/Р ХЛЛ, венетоклакс + ритуксимаб	24 мес. – 83%	49%
Обинутузумаб	CLL11, первая линия терапии и Р/Р ХЛЛ, обинутузумаб+хлорамбуцил , в сравнении с ритуксимабом+хлорамбуцил и монотерапии хлорамбуцилом	Медиана 26,7 мес.	19,5%

Примечание. Р/Р – рефрактерный/рецидивирующий; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; БПВ – беспрогрессивная выживаемость; BR – бендамустин, ритуксимаб, НД – нет данных.

Иделалисиб – пероральный селективный ингибитор фосфатидилинозитол-3 дельта-киназы (PI3K δ), играющей ключевую роль в обеспечении жизнеспособности, пролиферации и миграции опухолевых клеток. В исследовании I-й фазы (лечение прогрессирования/рецидива ХЛЛ) ЧОО составила 72%, включая 33% ЧР с лимфоцитозом; а медиана БПВ – 15,8 месяцев. В исследовании II-й фазы монотерапии иделалисибом (доза 150 мг или более, дважды в день), медиана БПВ была 32 мес. Из-за сохраняющегося лимфоцитоза на фоне приема иделалисиба было рекомендовано проведение исследований включающей комбинированную терапию с иделалисибом. Были инициированы исследования III-й фазы лечения пациентов с прогрессированием/рецидивом ХЛЛ: иделалисиб/ритуксимаб в сравнении с ритуксимабом (Study 116), иделилисиб/офатумумаб в сравнении с офатумумабом (Study 119) и иделалисиб/бендамустин/ритуксимаб в сравнении с бендамустин/ритуксимаб (Study 115).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III-й фазы Study116 иделалисиб и ритуксимаб получали 220 пациентов, которым не могла быть проведена стандартная химиотерапия, их них 45% имели del17p [25].

В октябре 2013 года исследование Study 116 было завершено досрочно, в связи с выявлением статистически значимого преимущества по показателям БПВ у пациентов, которые получали иделалисиб и ритуксимаб, по сравнению с теми, кто получал только ритуксимаб и плацебо. Медиана БПВ в группе иделалисиб/ритуксимаб составила 19,4 месяца, а в группе монотерапии ритуксимабом – 7,3 месяца (ОР 0,25, $p < 0,0001$). Наиболее частыми осложнениями являлись повышение уровня печеночных трансаминаз, диарея, пневмонит и колит.

Основываясь на результатах этого исследования (Study 116) в июле 2014 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)

одобрило применение иделалисиба с ритуксимабом для лечения пациентов с прогрессированием/рецидивом ХЛЛ.

Эффективность иделалисиба была продемонстрирована и в других исследованиях [26,27], но данные об оценке МОБ при его применении до сих пор не опубликованы.

Обинутумаб – рекомбинантное, гуманизированное, моноклональное антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1 и обладающее специфичностью к антигену CD20.

В исследовании III-й фазы (CLL11) сравнивались следующие программы лечения пациентов с ХЛЛ: хлорамбуцил/обинутумаб, хлорамбуцил, хлорамбуцил/ритуксимаб [28]. Частота достижения МОБ-негативного статуса у больных, получавших хлорамбуцил/обинутумаб, была в 10 раз выше, чем в группе хлорамбуцил/ритуксимаб: в костном мозге – 19,5% и 2,6% соответственно; в периферической крови – 37,7% и 3,3% соответственно. Несмотря на отягчающие факторы (в исследование были включены пожилые пациенты или пациенты, имевшие сопутствующие заболевания), программа терапии переносилась достаточно хорошо. Наиболее частыми побочными эффектами являлись реакции связанные с введением обинутумаба (20%) при первой инфузии и нейтропения 3-4 степени.

В исследовании GREEN больные с ХЛЛ получали комбинированную терапию обинутумабом и бендамустином [29]. Частота достижения общего ответа в этой группе составила 78,5 %, а у 32,2% пациентов достигнута ПР. МОБ-негативный статус достигнут у 28% пациентов по данным исследования костного мозга и у 59 % по данным периферической крови. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были нейтропения (10,8%), лихорадка (7,6%) и синдром лизиса опухоли (5,1%).

Венетоклакс – пероральный специфический ингибитор белка BCL-2, участвующего в апоптозе клеток. Его предшественник навитоклакс имел клиническую активность при ХЛЛ, но показал дозолимитирующую тромбоцитопению из-за непосредственного воздействия на Bcl-XL в циркулирующих тромбоцитах, что приводит к их быстрому выведению из кровотока. Венетоклакс обладает только активностью против BCL-2 и в исследованиях не была отмечена клинически значимая тромбоцитопения. Наиболее значимым побочным эффектом при терапии венетоклаксом был синдром лизиса опухоли, который потребовал несколько пересмотров схемы дозирования во время I-й фазы исследования.

В исследование монотерапии венетоклаксом для лечения прогрессирования/рецидива ХЛЛ были включены 116 пациентов [30]. ЧОО составила

79%, а медиана БПВ – 25 месяцев. ПР достигнута у 20% больных. У 17 из 23 пациентов, достигших ПР была произведена оценка МОБ. Частота МОБ-негативного статуса составила 35% (6/17). Высокая частота достижения ПР предполагает, что венетоклакс более эффективно элиминирует опухолевые клетки из крови и костного мозга, чем ингибиторы киназ. Это наблюдение было впоследствии подтверждено данными из исследования комбинированного применения венетоклакса с ритуксимабом. ЧОО в исследовании составила 86%, ПР – 51% [31]. Двухлетняя БПВ была 82%. МОБ-негативный статус достигнут у 28 (57%) из 49 больных. Среди побочных эффектов, связанных с приемом венетоклакса, чаще всего встречались нейтропения, диарея, тошнота, анемия, инфекции верхних дыхательных путей, тромбоцитопения и усталость.

На основании полученных результатов в январе 2016 г. FDA одобрила применение венетоклакса у пациентов с делецией 17p и ранее получивших хотя бы одну линию терапии [32].

На сегодняшний день проводится большое количество исследований по изучению эффективности и безопасности программ лечения ХЛЛ с включением в них ибрутиниба.

Ибрутиниб – мощный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона (БТК), которая является компонентом [сигнальных путей](#), начинающихся с [пре-B-клеточного](#) и [В-клеточного рецепторов](#), и играет важную роль в клеточной адгезии, миграции и дифференцировке [В-лимфоцитов](#).

Клиническая эффективность ибрутиниба при ХЛЛ оказалась весьма высокой. На начальном этапе исследования IB/II-й фаз (PCYC1102/1103) была отмечена быстрая регрессия лимфаденопатии, сопровождающаяся увеличением лимфоцитоза периферической крови, который впоследствии сохранялся на протяжении достаточно длительного времени [33]. Это наблюдение, которое также было отмечено при терапии иделалисибом, привело к определению новой категории ответа на терапию «частичная ремиссия с лимфоцитозом» (пациенты, которые отвечают всем критериям ЧР, но с сохранением лимфоцитоза). Со временем, когда количество лимфоцитов уменьшается, ответ расценивается как ЧР в соответствии со стандартными критериями.

В исследование были включены: 31 пациент, ранее не получавший терапию, старше 65 лет; 61 пациент с рецидивирующим/рефрактерным течением ХЛЛ; 24 пациента из группы высокого риска (прогрессирование/рецидив в течение 2-х лет после завершения химиотерапии или наличие del17p). Ибрутиниб принимался в дозах 480-840 мг, внутрь, ежедневно. В первоначальных результатах исследования ЧОО составила 71%, 67% и 50% соответственно, из них ПР – 10%, 3% и 0%. При этом, 26-месячная БПВ была 75%, а ОВ – 83%.

По результатам этого исследования FDA в феврале 2014 года одобрило применение ибрутиниба для пациентов с ХЛЛ после, по крайней мере, одной предшествующей линии терапии [34].

Следующим исследованием, подтвердившим высокую эффективность терапии ибрутинибом, стало RESONATE. Пациенты с прогрессированием/рецидивом ХЛЛ (n=391) были рандомизированы в группы, получавших ибрутиниб или офатумумаб [35]. ЧОО была выше в группе ибрутиниба, чем в группе офатумумаба: 63% против 4% соответственно. По полученным данным более длительную БПВ (не достигнута в группе ибрутиниба и 8,4 мес. в группе офатумумаба, $p<0,001$) и ОВ (1-летняя 90% в группе ибрутиниба и 81% в группе офатумумаба, $p=0,005$) имели пациенты, получавшие ибрутиниб.

В другое исследование II-й фазы (RESONATE-17) были включены пациенты, имеющие прогностически неблагоприятную генетическую аномалию (del 17) и ранее получившие хотя бы одну линию терапии [36]. Первые результаты продемонстрировали 79% 12-месячную БПВ.

На основании полученных данных, FDA в июле 2014 года окончательно одобрила ибрутиниб для пациентов с ХЛЛ после, по меньшей мере, одной предшествующей линии терапии, а также для пациентов с делецией 17p в любой линии терапии [37].

По результатам 3-летнего периода наблюдения в исследовании фаз IB/II ЧОО у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением ХЛЛ увеличилась до 90% с 7% ПР [38]. Медиана длительности терапии составила 23 месяца, а медиана 30-месячной БПВ – 69%. При этом медиана БПВ у пациентов с делецией 17p составила 28 месяцев, с делецией 11q – 74% через 30 месяцев, а среди пациентов без указанных генетических аномалий – 87%.

Ибрутиниб в целом хорошо переносится, что особенно важно у пожилых и ранее предлеченных пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами при приеме ибрутиниба являются: диарея, тошнота, кожные проявления и артралгии. Значимыми побочными эффектами в большинстве исследований были фибрилляция предсердий – 5%, а также риск возникновения кровотечений [24, 33, 35].

Ибрутиниб продемонстрировал свою высокую эффективность и в качестве препарата 1-й линии терапии. Как ранее сообщалось, в исследование фаз IB/II был включен 31 пациент старше 65 лет, ранее не получавший терапию [33]. После 30-месячного периода наблюдения 81% пациентов остались в исследовании, а ЧОО достигла 84 %, при этом 23% имели ПР. БПВ составила 96% через 30 месяцев, с одним рецидивом заболевания и смертью пациента с делецией 17p.

В другое исследование (RESONATE-2) были включены пациенты 269 пациентов с ХЛЛ старше 65 лет и без делеции 17p, ранее не получавшие лечение [39]. Рандомизация в группы осуществлялась на основании программы терапии: монотерапия ибрутинибом и монотерапия хлорамбуцилом. БПВ была значительно выше в группе, получавших ибрутиниб (24-месячная 95% против 84% соответственно; ОР 0,16, $p=0,001$), также, как и ЧОО (92% против 36% соответственно, $p<0,0001$) и ОВ. В настоящее время 87% пациентов продолжают принимать ибрутиниб. На основании результатов этого исследования FDA в начале марта 2016 года одобрила монотерапию ибрутинибом в качестве 1-й линии терапии пациентов с ХЛЛ [40].

Было доказано повышение эффективности стандартной программы химиоиммунотерапии при включении ибрутиниба [41].

В настоящее время продолжается исследование III-й фазы (HELIOS) пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением ХЛЛ [42]. В исследование включены 578 пациентов, которые были рандомизированы на группы: 1) химиоиммунотерапия по программе BR + Ибрутиниб; 2) BR + Плацебо. Медиана наблюдения составил 25,4 мес. В течение всего времени наблюдения отмечается тенденция в увеличении БПВ в группе пациентов, получавших ибрутиниб, по сравнению с группой без ибрутиниба: не достигнута и 14,2 мес. соответственно ($p<0,0001$; 2-летняя БПВ: 74,8% и 20,9% соответственно). Медиана ОВ не была достигнута в обеих группах ($p=0,0587$), а 2-летняя ОВ составила 86,2% в группе 1 и 81,5% в группе 2. ЧОО составила 87,2% в группе с ибрутинибом против 66,1% в группе с плацебо ($p<0,0001$), при этом ПР и ПР с неполностью восстановившимся костномозговым кроветворением (ПРН) были у 33,9% против 7,2%, соответственно (в первом промежуточном анализе 21,4% против 5,9%). МОБ-негативные ремиссии достигнуты у 18,0% (52/289) пациентов в группе 1 против 4,8% (14/289) в группе 2 ($p<0,0001$; в первом промежуточном отчете 12,8% против 4,8% соответственно).

Несмотря, на обнадеживающие первоначальные результаты, в процессе наблюдения исследователи с новой проблемой – прогрессирование/рецидив заболевания на фоне приема ибрутиниба.

В самом на масштабном день исследовании среди пациентов с прогрессирующим/рецидивирующим течением ХЛЛ во время терапии ибрутинибом (33/127), кумулятивная частота встречаемости синдрома Рихтера составила 4,5% в течение 1 года и была отмечена у 18 из 31 больных с рецидивом заболевания с медианой выживаемости 3,1 месяца [43]. Прогрессирование/рецидив ХЛЛ, как правило, происходят позже, но также имеют агрессивное течение с медианой ОВ 17,5 месяцев. Медиана ОВ

между прогрессированием/рецидивом заболевания и трансформацией значимо не различалась (2,6 мес. и не достигнута соответственно, $p=0,44$).

Таким образом, развитие прогрессирования/рецидив ХЛЛ на фоне применения ибрутиниба становится весьма актуальным и требующим дальнейших исследований вопросом.

В настоящее время опубликованы первые результаты, проводимого исследования комбинированного применения таргетных лекарственных препаратов с моноклональными антителами и химиопрепаратами по программе iFCG (ибрутиниб, флударабин, циклофосфамид и обинутузумаб) [44]. В исследование включены пациенты с ХЛЛ ранее не получавшие терапию ($N=23$). После 3-х циклов лечения у 18 пациентов проведена оценка эффективности проведенного лечения. Частота общего ответа составила 100%, а МОБ-негативный статус достигнут у 78% (14/18). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной программы лечения в достижении МОБ-негативного статуса.

В нашем институте в исследование по оценке эффективности применения ибрутиниба у пациентов с прогрессированием/рецидивом ХЛЛ были включены 28 пациентов. Стратификация пациентов основывалась на программе терапии: группа 1 ($n=20$) – 2-я и последующие линии ритуксимаб-содержащей программы химиотерапии (BR – 13, FCR – 7) и группа 2 ($n=13$) – ибрутиниб-содержащая программа терапии (ибрутиниб ± химиоиммунотерапия). Для определения показаний к началу терапии и оценки ее эффективности использовались рекомендации Международной Рабочей группы по изучению ХЛЛ (NCI-IWCLL). Оценка МОБ проводилась при помощи 4-цветной ПЦ на образцах костного мозга у пациентов, достигших ПР или ЧР: группа 1 – 14 пациентов, группа 2 – 13. Медиана возраста была 60,5 лет (45-83) в группе 1 и 65 лет (49-82) в группе 2, а медианы количества линий предшествующей терапии были 1 (1-4) и 2 (1-4), соответственно. Группы больных были однородны по клиническим характеристикам. Пациенты с неблагоприятным прогнозом, основанным на выявлении генетических аномалий, были выявлены в каждой группе: группа 1 – 3 пациента (сочетание $del(11q)$ с $del(13q)$); группа 2 – 2 ($del(17p)$). ЧОО в группе стандартной химиотерапии составила 80,0% (ПР – 1, ЧР – 15, стабилизация заболевания (СЗ) – 3, прогрессирование – 1). В группе с ибрутинибом ЧОО была 92,3% (ПР – 3, ЧР – 9; СЗ – 1). Статистически значимые различия в ЧОО между группами выявлены не были ($p>0,05$). Частота достижения МОБ-негативного статуса была 30,8% (4/13, ПР – 2) в группе с ибрутинбом по сравнению с 14,3% (2/14, 1 – 1 с ПР) в группе без него. Были выявлены различия в БПВ. Медиана БПВ

у пациентов получавших ибрутиниб не достигнута, а у пациентов без ибрутиниба составила 18,6 мес. ($p=0,006$) (рис. 1).

Таким образом, количественная оценка МОБ после лечения уже используется в качестве альтернативного средства прогнозирования продолжительности БПВ и ОВ. Представленные данные подтверждают высокую эффективность таргетных препаратов в достижении МОБ-негативного статуса. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность, остаются вопросы относительно длительности применения таргетных лекарственных препаратов и, наверное, самый главный «Что делать при их неэффективности?». Возможными путями решения последнего вопроса является комбинированное использование таргетных лекарственных препаратов, исследования которых и происходят в настоящее время.

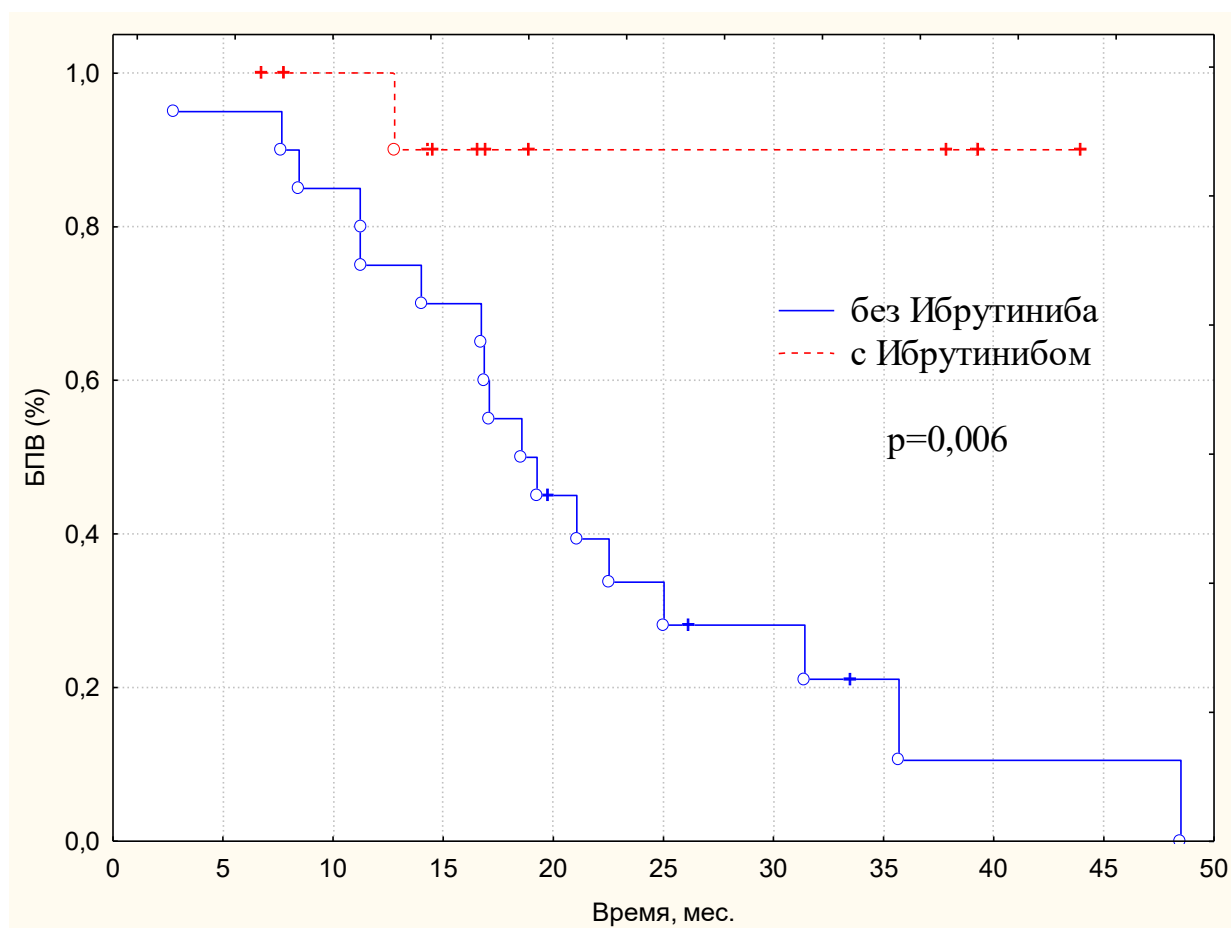


Рис. 1 — беспрогрессивная выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от включения в программу лечения ибрутиниба.

Список использованной литературы

1. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication / F. Bosch, A. Ferrer, N. Villamor et al. // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 155-161.
2. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia after fludarabine plus prednisone: clinical, pathologic, immunophenotypic, and molecular analysis / L.E. Robertson, Y.O. Huh, J.J. Butler et al. // Blood. – 1992. – Vol. 80, № 1. – P. 29-36.
3. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia / S.M. O'Brien, H.M. Kantarjian, J. Cortes et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19, №5. – P. 1414-1420.
4. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia / B.F. Eichhorst, R. Busch, G. Hopfinger et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107, №3. – P. 885-891.
5. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997 / I.W. [Flinn](#), D.S. Neuberg, M.R. Grever et al. // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, №7. – P. 793-798.
6. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C.S. Tam, S. O'Brien, W. Wierda et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112, №4. – P. 975-980.
7. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M.J. Keating, S. O'Brien, M. Albitar et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, №18. P. 4079-4088.
8. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) / M. Hallek, G. Fingerle-Rowson, A. Fink et al. // Blood. – 2008. – Vol. 112, №11. – P. 325.
9. 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 CLL8 trial / S. Bottcher, M. Ritgen, K. Fischer et al. // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, №9. – P. 980-988.
10. Хронический лимфолейкоз: прогностическое значение минимальной остаточной болезни, возможности современных методов ее выявления и коррекции (обзор

литературы) / А.Ю. Кувшинов, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 190-196.

11. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia / C. Moreno, N. Villamor, D. Colomer et al. // Blood. – 2006. – Vol. 107, №11. – P. 4563-4569.

12. Value of minimal residual disease (MRD) negative status at response evaluation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): combined analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group (GCLLSG) / G. Kovacs, S. Böttcher, J. Bahlo et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, №21. – P. 23.

13. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 study) / B. Eichhorst, A.M. Fink, R. Busch et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, №21. – P. 19.

14. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, №12. – P. 5446-5456.

15. Comparative analysis of minimal residual disease detection using four-color flow cytometry, consensus IgH-PCR, and quantitative IgH PCR in CLL after allogeneic and autologous stem cell transplantation / S. Böttcher, M. Ritgen, C. Pott et al. // Leukemia. – 2004. – Vol. 18, №10. – P. 1637-1645.

16. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Review / J.J. Van Dongen, A.W. Langerak, M. Brüggemann et al. // Leukemia. – 2003. – Vol. 17, №12. – P. 2257-2317.

17. Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses / D.W. Milligan, S. Fernandes, R. Dasgupta et al. // Blood. – 2005. – Vol. 105, №1. – P. 397-404.

18. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy / A.C. Rawstron, B. Kennedy, P.A. Evans et al. // Blood. – 2001. – Vol. 98, №1. – P. 29-35.

19. Ringelstein-Harlev, S. Minimal Residual Disease Surveillance in Chronic Lymphocytic Leukemia by Fluorescence-Activated Cell Sorting / S. Ringelstein-Harlev, R. Fineman // Rambam Maimonides Med J. – 2014. – Vol. 5, №4. – P. e0027.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 2.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
21. Lenalidomide induces long-lasting responses in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / P. Strati, M.J. Keating, W.G. Wierda et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122, №5. – P. 734-737.
22. Long-term follow-up of a phase 2 trial of single agent lenalidomide in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia / C.I. Chen, H. Paul, T. Wang et al. // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 165, №5. – P. 731-733.
23. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia / J.C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, №1. – P. 32-42
24. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial / S. O'Brien, R.R. Furman, S.E. Coutre et al. // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, №1. – P. 48-58.
25. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia / R.R. Furman, J.P. Sharman, S.E. Coutre et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, №11. – P. 997-1007.
26. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia / S. O'Brien, N. Lamanna, T.J. Kipps et al. // Blood. – 2015. – Vol. 126, №25. – P. 2686-2694.
27. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia / J.R. Brown, J.C. Byrd, S.E. Coutre et al. // Blood. – 2014. – Vol. 123, №22. – P. 3390-3397.
28. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions / V. Goede, K. Fischer, R. Busch, et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, №12. – P. 1101-1110.
29. Safety and Efficacy of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Subgroup Analysis of the Green Study / S. Stilgenbauer, O. Ilhan, D. Woszczyk et al. // Blood. – 2015. – Vol. 126, №23. – P. 493.
30. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia / A.W. Roberts, M.S. Davids, J.M. Pagel et al. // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374, №4. – P. 311-322.

31. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. / J.F. Seymour, S. Ma, D.M. Brander et al. // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 230-240.
32. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality.
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm>
33. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia / J.C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, №1. – P. 32-42.
34. FDA Approves Imbruvica to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia.
<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-4007.html>
35. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia / J.C. Byrd, J.R. Brown, S. O'Brien et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, №3. – P. 213-223.
36. Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the phase II RESONATE™-17 trial. (ASH Annual Meeting Abstracts) / S. O'Brien, J.A. Jones, S. Couture et al. // Blood. – 2014. – Vol. 124, №21. – P. 327
37. FDA Expands Approved Use of Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia.
<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-expands-approved-imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-4061.html>.
38. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib / J.C. Byrd, R.R. Furman, S.E. Coutre et al. // Blood. – 2015. – Vol. 125, №16. – P. 2497-2506.
39. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia / P. Barr, T. Robak, J.C. Owen et al. // Blood. – 2016. – Vol. 128, № 22. – P. 234.
40. FDA Approves Imbruvica (ibrutinib) for the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-imbruvica-ibrutinib-first-line-chronic-lymphocytic-leukemia-4353.html>.
41. Etiology of ibrutinib therapy discontinuation and outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia / K.J. Maddocks, A.S. Ruppert, G. Lozanski et al. // JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1, №1. – P. 80-87.

42. Ibrutinib (I) plus bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 2-year follow-up of the HELIOS study / G. Fraser, P. Cramer, F. Demirkan et al. // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34. Abstract 7525.

43. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib / P. Jain, M. Keating, W. Wierda et al. // Blood. – 2015. – Vol. 125, №13. – P. 2062-2067.

44. Ibrutinib, fludarabine, cyclophosphamide, and obinutuzumab (GA101) (iFCG) for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) with mutated IGHV and non-del (17p) / N. Jain, P.A. Thompson, J.A. Burger et al. // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 15. – P. 7522.