

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СРЕДСТВА ЭРАДИКАЦИИ И КОНТРОЛЯ ЗА ОСТАТОЧНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ КЛОНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Волошин С.В.^{1, 2, 3}, Кувшинов А.Ю.¹, Бессмельцев С.С.¹, Михалева М.А.¹,
Гарифуллин А.Д.¹, Криволапов Ю.А.^{1, 3}, Белякова Е.А.³, Бубнова Л.Н.¹, Ругаль В.И.¹,
Богданов А.Н.^{4, 5}, Чечеткин А.В.¹

¹Федеральное 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, rniiht@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044, тел. 88122923201

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пискаревский пр., д.47, Санкт-Петербург, Россия, 195067, тел. 88123035000, rectorat@szgmu.ru

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, Россия, 199034, spbu@spbu.ru

⁵Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городская больница №40», ул. Борисова, д. 9, г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия, 197706, тел. 88124374075, b40@zdrav.spb.ru

Резюме. Применение комбинаций современных лекарственных препаратов для лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) способствует достижению более глубоких и длительных ремиссий. Тем не менее, в организме больного, достигшего даже полной ремиссии, могут оставаться остаточные опухолевые клетки – минимальная остаточная болезнь (МОБ). С клинической точки зрения, оценка МОБ ХЛЛ доказала свою независимость в качестве прогностического маркера выживаемости. Стандартизированными и наиболее часто применяемыми методами оценки остаточного

опухолевого клона при ХЛЛ являются многоцветная проточная цитометрия (ПЦ) и аллель-специфичная полимеразная цепная реакция тяжелых цепей иммуноглобулинов (АС-IGH-ПЦР). Мониторинг остаточных опухолевых клеток представляет особый научный интерес ввиду возможности разработки и внедрения МОБ-адаптированной терапии ХЛЛ.

Цель исследования. Оценить статус минимальной остаточной болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получавших в программах лечения таргетные лекарственные препараты.

Материалы и методы. В исследование по оценке эффективности применения программной терапии с включением таргетных препаратов (ибрутиниба и венетоклакса) и стандартной иммунохимиотерапии у больных ХЛЛ было включено 85 пациентов. Группа 1 (n=28) – пациенты, получавшие терапию с включением ибрутиниба и/или венетоклакса. Группа 2 (n=57) – пациенты, получавшие стандартную химиотерапию (BR, FCR). Оценка МОБ проводилась при помощи 4-цветной ПЦ на образцах костного мозга (КМ).

Результаты. В ходе исследования значимые различия в частоте достижения МОБ-негативного статуса между группами выявлены не были: 17,9% и 29,8% соответственно ($p>0,05$). Частота прогрессирования в группе 1 составила 10,7%, а в группе 2 – 63,2% ($p=0,00001$). При анализе показателей беспрогрессивной выживаемости (БПВ) были выявлены статистически значимые различия. Медиана БПВ у пациентов из группы 1 не достигнута, а у пациентов из группы 2 составила 45,9 мес. ($p=0,0007$).

Заключение. В эру таргетных препаратов тактика лечения ХЛЛ претерпевает революционные изменения, меняя тем самым место и значение химиоиммунотерапии. Было продемонстрировано, что добавление таргетных лекарственных препаратов к программам стандартной иммунохимиотерапии позволяет повысить эффективность лечения. Таким образом, помимо длительного контроля заболевания у группы пожилых пациентов, МОБ-негативная ремиссия становится реалистичной перспективой для большинства пациентов с ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, минимальная остаточная болезнь, таргетная терапия, ибрутиниб, венетоклакс.

THE EFFICACY OF TARGETED DRUGS AS A REMEDY FOR ERADICATION AND CONTROL OF RESIDUAL TUMOR CLONE IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Voloshin S.V.^{1, 2, 3}, Kuvshinov A.Yu.¹, Bessmeltsev S.S.¹, Mikhaleva M.A.¹, Garifullin A.D.¹, Krivolapov Yu.A.^{1, 3}, Belyakova E.A.³, Bubnova L.N.¹, Rugal V.I.¹, Bogdanov A.N.^{4, 5}, Chechetkin A.V.¹

¹*Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency", 16, 2nd Sovetskaya street, St. Petersburg, Russia, 191024, tel. 88127170797, rniht@mail.ru*

²*Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirova Ministry of Defense of the Russian Federation, 6 Academician Lebedev street, St. Petersburg, Russia, 194044, tel. 88122923201*

³*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation, Piskarevsky pr., 47, St. Petersburg, Russia, 195067, tel. 88123035000, rektorat@szgmu.ru*

⁴*Federal State Budgetary Establishment of Higher Education "St. Petersburg State University", 7/9 Universitetskaya Embankment, St. Petersburg, Russia, 199034, spbu@spbu.ru*

⁵*St. Petersburg State Healthcare Institution "City Hospital No. 40", 9 Borisova street, Sestroretsk, St. Petersburg, Russia, 197706, tel. 88124374075, b40@zdrav.spb.ru*

Summary. The use of combinations of modern drugs for treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) helps to achieve deeper and longer remissions. Nevertheless, residual tumor cells may remain in the patient's body, which has reached even complete remission, which is the minimal residual disease (MRD). From a clinical point of view, the assessment of the MRD of CLL has proved its independence as a prognostic marker of survival. The standardized and most frequently used methods for assessing the residual tumor clone in CLL are multicolor flow cytometry (FC) and an allele-specific polymerase chain reaction (aPCR) of immunoglobulin heavy chains (IGHV). Monitoring residual tumor cells is of particular scientific interest given the possibility of the emergence of MRD-adapted therapy for CLL.

Aim. Assessment the status of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia who received targeted drugs in treatment programs.

Materials and Methods. The study evaluating the effectiveness of ibrutinib and venetoclax in patients with CLL included 85 patients who achieved remission of the disease after an induction treatment program. Group 1 (n = 28) - patients receiving therapy with the inclusion

of ibrutinib and / or venetoclax. Group 2 (n = 57) - patients who received standard chemotherapy (BR, FCR). MRD assessment was performed using 4-color PCR on bone marrow (BM) samples.

Results. During the study, significant differences in the frequency of achieving MRD-negative status between groups were not revealed: 17.9% and 29.8%, respectively ($p > 0.05$). The progression rate in group 1 was 10.7%, and in group 2 it was 63.2% ($p = 0.00001$). When analyzing PFS indicators, statistically significant differences were identified. The median PFS in patients from group 1 was not achieved, and in patients from group 2 it was 45.9 months. ($p = 0.0007$).

Conclusion. In the era of targeted drugs, the treatment of CLL undergoes revolutionary changes, thereby changing the place and importance of chemoimmunotherapy. It has been demonstrated that the addition of targeted drugs to standard immunochemotherapy programs can improve the effectiveness of treatment. Thus, along with long-term control of the disease, especially desirable for the elderly group of patients, MRD-negative remission is becoming a realistic prospect for patients with CLL.

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

Введение. Появление новых технологий, развитие генетики и эпигенетики изменяет наше понимание «ремиссии», делая возможным выявление остаточных опухолевых клеток в организме пациента. Степень редукции опухолевого клона может быть оценена с помощью измерения минимальной остаточной болезни (МОБ). История изучения МОБ – один из самых интересных примеров трансляционных исследований, где на высокотехнологичную лабораторную диагностику были перенесены сложные базовые разработки. Полученные данные позволяют предположить, что достижение МОБ-негативного статуса, как конечной точки лечения, может применяться не только в клинических исследованиях, но и в рутинной клинической практике, учитывая внедрение современных методов диагностики и лечения. Использование таргетных препаратов в монотерапии, а также в комбинации с иммуно- и химиоиммунотерапией диктует необходимость поиска оптимальных мишеней для оценки и динамического отслеживания – мониторинга МОБ.

В течение длительного времени подсчет клеток и их идентификация с помощью микроскопа определяли количество нормальных и патологических клеток при гематологических и солидных опухолях. В течение последних 20 лет показано, что определение количества остаточных опухолевых клеток коррелирует с клиническим исходом при некоторых типах гематологических и лимфоидных опухолей [1]. Детектируемость МОБ зависит от выбора «идеальной методологии»: техническая

возможность (количественная методика, точность, высокая чувствительность и специфичность, воспроизводимость метода в основной популяции и легкая стандартизация, длительность выполнения, стоимость и экономическая доступность); вид биологического материала, направленного на исследование (периферическая кровь (ПК), аспират/биоптат костного мозга (КМ), аспират лимфатического узла, спинномозговая жидкость, аферезный продукт). Выбор лучшего метода для каждой клинической ситуации зависит от биологии опухоли, то есть детерминировано наличием специфических маркеров, которые позволяют отличить опухолевые клетки от нормальных клеток (рисунок 1).

Морфологическая оценка 5%	Проточная цитометрия	АС-IGH-ПЦР	Секвенирование нового поколения
1 на 20 клеток			
	0,01%		
	4-цветная ПЦ 1 на 10 000 клеток 0,001%	0,001%	
	8-цветная ПЦ 1 на 100 000 клеток	1 на 100 000 клеток	0,0001%
			1 на 100 000 клеток

Примечания: ПЦ – проточная цитометрия; АС-IGH-ПЦР – аллель-специфичная полимеразная цепная реакция генов тяжелых цепей иммуноглобулина.

Рисунок 1. Чувствительность различных методов оценки МОБ.

Два основных подхода, удовлетворяющие данным критериям в случае ХЛЛ – это ПЦ и АС-IGH-ПЦР. Более того существуют стандарты (рекомендации) для данных методов, обладающие межлабораторной сопоставимостью и определяющие критерий для МОБ – 1 клетка ХЛЛ на 10000 лейкоцитов (0,01% или 10^{-4}) [2, 3].

Одним из новых подходов для мониторинга МОБ при ХЛЛ может стать секвенирование нового поколения (СНП). Предполагается, что применение СНП позволит не только преодолеть недостатки метода АС-IGH-ПЦР, но и оценить молекулярную гетерогенность опухолевого клона ХЛЛ, углубляя наши знания о патогенезе данного заболевания. Эксперименты по полногеномному и полноэкзонному секвенированию

показали высокую молекулярную гетерогенность ХЛЛ и позволили идентифицировать 7 основных сигнальных путей, повреждаемых мутациями в генах [4]. Накопленных в настоящее время данных о мутациях в генах недостаточно для определения их прогностической значимости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), в том числе ХЛЛ, а так же – интерпретации применения метода СНП для мониторинга МОБ. Некоторые мутации имеют прогностическое значение, ассоциируются с факторами неблагоприятного прогноза, с риском трансформации и, возможно, смогут применяться для стратификации больных. Продолжается выработка единого стандарта применения СНП для детекции МОБ Консорциумом EuroMRD [5].

Оценка МОБ ХЛЛ с помощью ПЦ основана на разном уровне экспрессии поверхностных антигенов клеток ХЛЛ и неопухолевых В-лимфоцитов. Исторически, выявление коэкспрессии CD19/CD5 с рестрикцией легких цепей иммуноглобулинов (каппа или лямбда) явилось простым и широко используемым подходом, но с низкой чувствительностью (около 1%). Впервые стандартизация метода для идентификации МОБ была принята Европейской исследовательской инициативной группой по изучению ХЛЛ (European Research Initiative on CLL, ERIC), что позволило увеличить чувствительность и специфичность данной методики [2]. Данный подход основывается на пяти комбинациях антител для 4-х цветного цитометра: Igλ/Igκ/CD19/CD5; CD45/CD14/CD19/CD3; CD20/CD38/CD19/CD5; CD81/CD22/CD19/CD5; CD43/CD79b/CD19/CD5. Одним из важных аспектов, является применимость данной панели ко всем типам образцов, в том числе после проведения лечения с включением анти-CD20 моноклональных антител, что позволяет с высокой точностью выявлять резидуальные опухолевые клетки более чем в 0,01% (10^{-4}). Также, данный подход доказал высокую межлабораторную воспроизводимость, что подтверждается в большинстве международных мультицентровых клинических исследованиях.

Клетки ХЛЛ каждого пациента характеризуются наличием уникального локуса тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) [6]. Уникальная реаранжировка IGHV-IGHD-IGHJ каждого клона В-лимфоцитов может быть амплифицирована с использованием консенсусных праймеров для генов IGHV и IGHJ на 5' и 3' перегруппированной области. Моноклональный продукт ПЦР того же размера, который был идентифицирован при диагностике, обычно с наличием поликлонального фона, относящегося к нормальной популяции В-клеток, позволяет качественно визуализировать остаточные клетки ХЛЛ. Оценка МОБ с помощью AC-IGH-ПЦР основана на идентификации пациент-специфичных молекулярных мишеней, определяемых на момент диагностики заболевания [7, 8]. Результаты мониторинга МОБ при ХЛЛ с помощью AC-IGH-ПЦР интерпретируются в

соответствии с рекомендациями, разработанными для острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) Европейской исследовательской группой по выявлению МОБ при ОЛЛ (European Study Group for MRD detection in ALL, ESG-MRD ALL), в настоящее время известными как Консорциум EuroMRD [9]. Два главных недостатка AC-IGH-ПЦР: высокая вероятность ложноположительных результатов и применимость у малого количества ЛПЗ [10].

Несмотря на ряд нерешенных вопросов несомненным остается то, что текущей целью лечения больных с ХЛЛ является достижение оптимального ответа и минимизирование побочных (токсических) эффектов проводимой терапии.

Цель исследования. Оценить статус минимальной остаточной болезни у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получавших в программах лечения таргетные лекарственные препараты.

Материалы и методы. В настоящее исследование были включены 85 пациентов с ХЛЛ, результатом лечения которых стало достижение полного или частичного ответа. Пациенты разделены на 2 группы, а именно: группа 1 (n=28) – пациенты, получавшие терапию с включением таргетных препаратов ибрутиниба и/или венетоклакса: ибрутиниб в монорежиме (n=7), ибрутиниб + химиотерапия (n=16), ибрутиниб + венетоклак (n=6), венетоклак + обинутузумаб (n=2); Лечение в этой группе пациентов осуществлялось до прогрессии. Во группу 2 (n=57) вошли пациенты, получавшие стандартную химиотерапию: BR – бендамустин + ритуксимаб (n=36), FCR – флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (n=21). В этой группе больные получили 6-8 циклов терапии с последующим наблюдением. Группы больных были однородны по основным клиническим характеристикам (таблица 1). Соотношение женщины/мужчины в группе 1 составило 1,55, а в группе 2 – 1,48. Медиана возраста в группе 1 составила 66 лет (диапазон 47–82), в группе 2 – 62 (диапазон 44–82). Распределение больных в соответствии с молекулярно-генетическими маркерами прогноза течения ХЛЛ между группами было равномерным. Как видно из таблицы 1, генетическая аномалия del17p была выявлена у 3 пациентов из каждой группы. Также не было различий между группами по частоте встречаемости пациентов с немутированным статусом IgH. Медиана длительности наблюдения для обеих групп составила 34 месяца (диапазон 7–93). Медиана числа линий терапии в 1 группе больных составила 3 (диапазон 1-5), во 2 группе – 1 (1-5). Для определения показаний к началу терапии и оценки ее эффективности использовались рекомендации Международной Рабочей группы по изучению ХЛЛ (iwCLL 2008). Оценка МОБ проводилась при помощи 4-цветной ПЦ на образцах КМ.

Таблица 1. Характеристика больных хроническим лимфолейкозом

Параметр	Группа 1 n=28 (%)	Группа 2 n=57 (%)	Достоверность (p)
Мужчины	18	38	p>0,05

Женщины	10	19	p>0,05
Медиана возраста (лет)	66 (47-82)	62 (44-82)	p>0,05
Медиана числа линий предшествующей терапии	3 (1-5)	1 (1-5)	p>0,05
Медиана длительности наблюдения (месяцы)	34 (7-93)		p>0,05
Частичная ремиссия	19 (67,8%)	35 (61,4%)	p>0,05
Полная ремиссия	9 (32,2%)	22 (38,6%)	p>0,05
Благоприятный прогноз	4 (14,3%)	7 (12,3%)	p>0,05
Нейтральный прогноз	17 (60,7%)	37 (64,9%)	p>0,05
- трисомия 12 хромосомы	6 (35,3%)	10 (27,0%)	p>0,05
- нормальный кариотип	11 (64,7%)	27 (73,0%)	p>0,05
Неблагоприятный прогноз	7 (25%)	13 (22,8%)	p>0,05
- del17p	3 (42,9%)	3 (27,3%)	p>0,05
- del11q	4 (57,1%)	8 (72,7%)	p>0,05

Результаты. Как представлено в таблице 1, количество больных, достигших частичной и полной ремиссии в обеих группах, не различалось. Частота достижения МОБ-негативного статуса также значимо не отличалась между группами больных: 17,9% и 29,8% соответственно (p>0,05). Однако, обращало на себя внимание, что среди пациентов 1 группы, которые получали комбинированную терапию с включением таргетных препаратов (ибрутиниба и/или венетоклакса) и моноклонального антитела (обинутузумаб) частота МОБ-негативных ремиссий была выше и составила – 83,3% (5/6). Частота прогрессирования в группе 1 составила 10,7%, а в группе 2 – 63,2% (p=0,00001). При анализе показателей БПВ также были выявлены статистически значимые различия. Медиана БПВ у пациентов из группы 1 не достигнута, а у пациентов из группы 2 составила 45,9 мес. (p=0,0007) (рисунок 2).

Представленные данные подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии с использованием таргетных препаратов и химиоиммунотерапии в достижении МОБ-негативного статуса. Немаловажным является и то, что больные 1 группы получали лечение до прогрессии, в то время как больные 2 группы после получения ответа переводились под наблюдение. Медиана длительности наблюдения для обеих групп составила 34 месяца. Длительный прием таргетных препаратов больными 1 группы позволил осуществлять контроль за остаточным опухолевым клоном, увеличивая тем самым длительность БПВ.

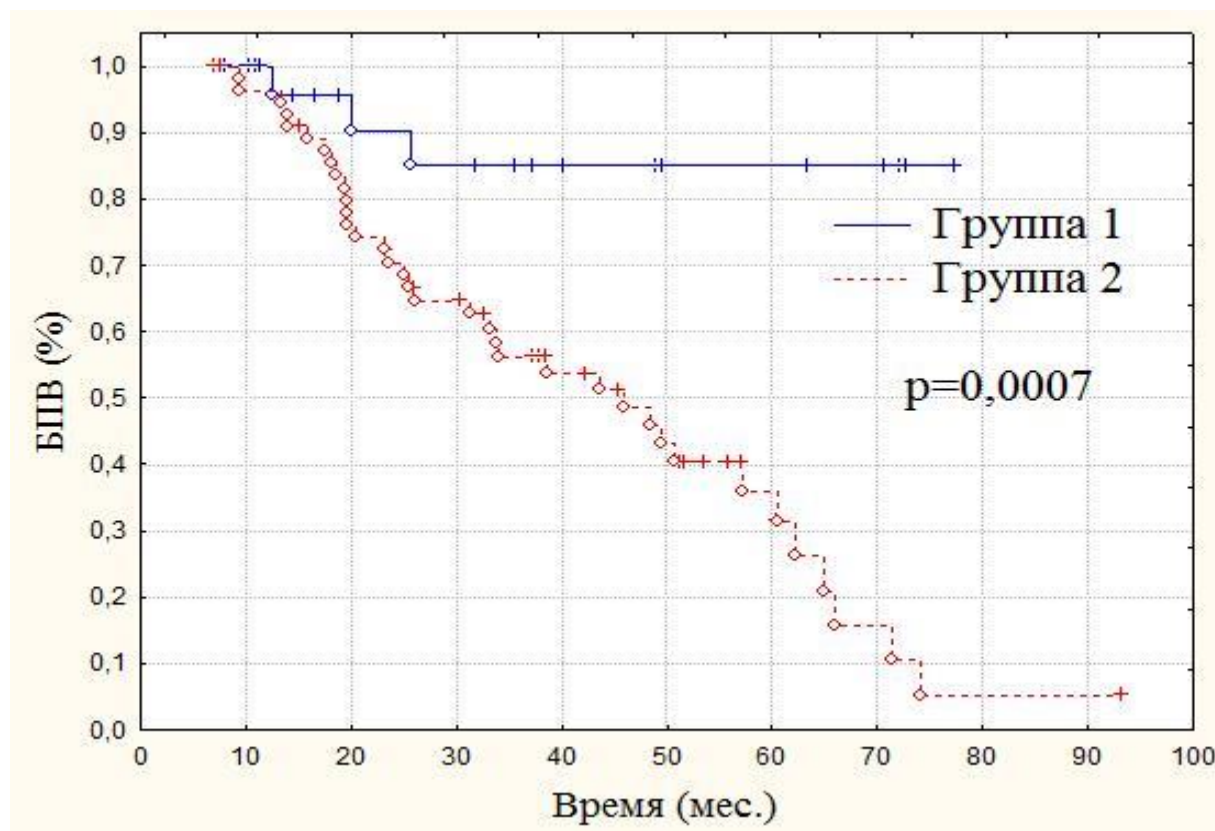


Рисунок 2. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от включения в программу лечения таргетных препаратов.

Обсуждение. Подходы к лечению ХЛЛ резко изменились в последнее десятилетие: от купирования симптомов заболевания до увеличения общей выживаемости (ОВ) и БПВ. Иммунохимиотерапевтические комбинации и новые агенты улучшили качество и продолжительность ответов с ожидаемым временем наступления прогрессирования заболевания, превышающим пятилетний порог, тем самым увеличивая время наблюдения, необходимое для оценки клинически значимых различий БПВ и ОВ в проводимых исследованиях. Достижение МОБ-негативной ремиссии на момент завершения программы терапии достоверно отражает БПВ и ОВ [11]. Дата 1 июля 2016 г. останется заметной в истории изучения МОБ при ХЛЛ – в этот день ЕМА одобрило использование недектируемой МОБ у пациентов с ХЛЛ в качестве промежуточной конечной точки для лицензированных контролируемых международных клинических исследований 3-ей фазы [12].

Имеющиеся данные о МОБ при ХЛЛ были накоплены в основном в эру химиоиммунотерапии, а клиническая значимость МОБ в эру таргетных препаратов требует дальнейших исследований и оценки. На сегодняшний день проводится большое количество исследований по изучению эффективности и безопасности программ лечения ХЛЛ с включением в них ибрутиниба и венетоклакса. Так, в исследованиях по оценке

эффективности комбинаций ибрутиниб + ритуксимаб в сравнении с BR (исследование Alliance North American Intergroup Study [13]) или FCR (исследование ECOG-ACRIN Cancer Research Group [14]), а так же ибрутиниб + обинутузумаб в сравнении с хлорамбуцил + обинутузумаб (исследование Illuminate PCYC-1130 [15]), БПВ была больше в когортах ибрутиниб + моноклональное анти-CD20 антитело, чем в когортах получавших химиоиммунотерапию. Частота достижения МОБ-негативного статуса была выше в когорте получавшей ибрутиниб + обинутузумаб, чем хлорамбуцил + обинутузумаб (35% и 25%, соответственно) [15]. Исследования сравнения эффективности комбинации венетоклакса + ритуксимаб с BR (исследование MURANO [16, 17]) и венетоклакс + обинутузумаб с хлорбутин + обинутузумаб (исследование CLL14 [18, 19]), показали, что медиана БПВ была больше в когортах венетоклакс + моноклональное анти-CD20 антитело, чем в когортах получавших химиоиммунотерапию.

Результаты клинических исследования не всегда совпадают с таковыми реальной клинической практики. Между тем данные полученные нами вполне соотносятся с результатами клинических исследований по оценке эффективности комбинаций таргетных препаратов. В исследовании была продемонстрирована высокая эффективность комбинированной терапии с использованием таргетных препаратов и химиоиммунотерапии в достижении МОБ-негативного статуса. Так, среди пациентов, получавших комбинированную терапию с включением таргетных препаратов (ибрутиниба и/или венетоклакса) или моноклонального антитела (обинутузумаб) и достигших МОБ-негативного статуса, частота прогрессирования составила 10,7%. В то же время при использовании стандартной химиотерапии, у гораздо меньшего количества больных зарегистрирован МОБ-негативный статус, а частота прогрессирования опухолевого процесса составила 63,2%. Обращало на себя внимание, что длительный прием таргетных препаратов позволяет осуществлять контроль за остаточным опухолевым клоном, увеличивая тем самым длительность беспрогрессивной выживаемости.

Заключение. Несомненно, МОБ остается мощным прогностическим инструментом в терапии пациентов с ХЛЛ, что подтверждается множеством проведенных исследований в данной области. Но, в реальной клинической практике не существует рекомендаций, где принятие решения о тактики ведения пациента базируется на оценке МОБ. Достижение негативного статуса МОБ, пожалуй, является желаемой целью, способной увеличить БПВ и ОВ.

В эпоху новых таргетных препаратов, терапевтический сценарий меняется как для первичных пациентов, так и для рефрактерных и рецидивирующих форм ХЛЛ старшей возрастной группы: достижение длительного контроля над заболеванием

предпочтительнее, чем достижение МОБ-негативных ремиссий. Другим группам пациентов (молодые, соматически сохранные, с неблагоприятным прогнозом течения заболевания) достижение МОБ-негативных ремиссий, при применении режимов терапии содержащих венетоклакс, является значимым в контроле последующих рецидивов заболевания, что позволит добиться длительных ремиссий.

Таким образом, представленные нами данные, полученные в реальной клинической практике, подтверждают высокую эффективность таргетных препаратов в достижении МОБ-негативного статуса. Но для разработки «МОБ-адаптированных» программ лечения необходимы дальнейшие исследования на большем количестве пациентов для подтверждения полученных результатов. Благодаря дальнейшим исследованиям МОБ может стать наиболее подходящим инструментом не только в качестве прогноза, но и для оценки эффективности проводимого лечения с последующей коррекцией программной терапии.

Литература

1. Raanani P, Hochhaus A. Minimal Residual Disease in Hematological Malignancies. *Acta Haematologica*. 2004;112(1-2):5–7.
2. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956–64.
3. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2015;30(4):929–36.
4. Кувшинов А.Ю. Роль минимальной остаточной болезни в течении хронического лимфолейкоза и возможности современных методов ее коррекции. [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21: защищена 05.03.18: / Кувшинов Алексей Юрьевич. - СПб., 2018. - 116 с. [Kuvshinov AYU. The role of minimal residual disease during chronic lymphocytic leukemia and the possibility of modern methods for its correction [dissertation; Saint-Petersburg; 2018. (In Russ)].
5. Stamatopoulos B, Timbs A, Bruce D, et al. Targeted deep sequencing reveals clinically relevant subclonal IgHV rearrangements in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2016;31(4):837–45.
6. Scherer F, Kurtz DM, Diehn M, et al. High-throughput sequencing for noninvasive disease detection in hematologic malignancies. *Blood*. 2017;130(4):440–52.
7. Della Starza I, Cavalli M, Del Giudice I, et al. Comparison of two real-time quantitative polymerase chain reaction strategies for minimal residual disease evaluation in lymphoproliferative disorders: correlation between immunoglobulin gene mutation load and real-time quantitative polymerase chain react. *Hematological Oncology*. 2013;32(3):133–8.
8. Dogliotti I, Drandi D, Genuardi E, et al. New Molecular Technologies for Minimal Residual Disease Evaluation in B-Cell Lymphoid Malignancies. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9):288.
9. Van der Velden VHJ, Cazzaniga G, Schrauder A, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007;21(4):604–11.
10. Brüggemann M, Pott C, Ritgen M, et al. Significance of Minimal Residual Disease in Lymphoid Malignancies. *Acta Haematologica*. 2004;112(1-2):111–9.
11. Ghia P, Rawstron A. Minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia: a way for achieving more personalized treatments. *Leukemia*. 2018;32(6):1307–16.

12. Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies EMA/629967/2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179047.pdf.

13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2517–28.

14. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood*. 2018;132(Suppl_1):LBA-4–LBA-4.

15. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43–56.

16. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(12):1107-1120.

17. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, et al. Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia – Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study. *Blood*. 2017; 130(Suppl 1):LBA-2.

18. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink A-M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(19):2702-2705. *Blood*. 2017;130(2):232–232.

19. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2225–2236.