

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-08:616.153

© А.Б. Бакиров, Б.А. Бакиров*, 2007

А.Б. Бакиров, Б.А. Бакиров*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
кафедра терапии ИПО, кафедра госпитальной терапии №1**

За последние 10 лет пуриновые аналоги стали рассматриваться в качестве препаратов первой линии терапии хронического лимфолейкоза. Их эффективность существенно выше, чем алкилирующих агентов. Установлено, что флударабинсодержащие режимы терапии хорошо переносятся больными, в том числе пожилыми. В нескольких крупных исследованиях продемонстрирована эффективность моноклональных антител: алемтузумаба и ритуксимаба. Исследования показали, что применение моноклональных антител позволяет получить не только высокое количество полных ремиссий, но и добиться эрадикации минимальной остаточной болезни. Алемтузумаб и ритуксимаб используются в комбинированной терапии с цитостатическими и иммунотерапевтическими препаратами. Новые терапевтические подходы, включающие комбинацию моноклональных антител, увеличивают показатель полной ремиссии и выживаемость, свободную от прогрессии и, возможно, в ближайшем будущем изменят наши представления о неизлечимости хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, минимальная остаточная болезнь, флударабин, ритуксимаб, алемтузумаб.

A.B. Bakirov, B.A. Bakirov

NEW APPROACHES TO CHRONIC LYMPHOLEUKOSIS TREATMENT

In the last 10 year purine analogs have become the chemotherapy of choice for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia, principally because of their superior efficacy compared with alkylating agents. Fludarabine-based combination chemotherapy regimens were well tolerated and can be delivered safely to older patients. Several clinical trials have shown the efficacy of monoclonal antibodies: alemtuzumab and rituximab. Current studies indicate that treatment with monoclonal antibodies can achieve remissions with undetectable residual disease. Alemtuzumab and rituximab used in combination with chemotherapeutics or immunotherapeutics. New treatment regimens, including combinations of monoclonal antibodies, could enhance complete response rates and prolong progression-free survival, perhaps eventually improving our ability to cure patients with lymphocytic leukemia.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, undetectable residual diseases, fludarabine, rituximab, alemtuzumab.

За последние десятилетия лечение онкогематологических заболеваний претерпело радикальные перемены по меньшей мере дважды: проведение трансплантации костного мозга и стволовых клеток и применение новых препаратов, которые позволили добиваться цитогенетического и молекулярно-генетического ответов без применения трансплантации.

Согласно современным представлениям, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является опухолью кроветворной системы, характеризующейся пролиферацией и аккумуляцией морфологически зрелых лимфоцитов, в большинстве случаев имеющих фенотип В-лимфоцитов, реже Т-лимфоцитов.

Хронический лимфолейкоз - наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится 30% всех лейкозов [1]. Ежегодная заболеваемость составляет 3,0-3,5 на 100 тыс. населения, а для лиц старше 60 лет — до 20 на 100 тыс. населения [2]. У представителей черной и желтой рас заболевание встречается редко независимо от места

их рождения и проживания. Если у белого населения Северной Америки доля ХЛЛ составляет 9% всех злокачественных заболеваний, то у черного — только 0,7% [7]. В Японии на всю страну регистрируется не более одного нового случая ХЛЛ в год [8].

Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 2:1 [9]. Около 70% больных заболевают в возрасте между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет. И только менее 10% заболевают в возрасте до 40 лет, хотя некоторые авторы отмечают, что в последние годы возникновение ХЛЛ у лиц моложе 35 лет не является исключительной редкостью [28]. Хронический лимфолейкоз — самая частая форма лейкоза у кровных родственников как по вертикальной, так и по горизонтальной линии [Cuter J., 1992].

Исторически терапия больных ХЛЛ началась с применения мышьяка, уретана, локальной лучевой терапии, стероидных препаратов, однако все это давало кратковременный эффект с медианой выживаемости не более 40 месяцев. В дальнейшем в практике те-

рапии ХЛЛ начали применяться алкилирующие агенты, такие как хлорамбуцил, циклофосфан и лейкеран. Применение хлорамбуцила увеличило выживаемость больных до 55-60 месяцев по сравнению с рентгенотерапией (40-42 месяца) [1,2]. Вслед за хлорамбуцилом в клиническую практику был внедрен циклофосфамид, а с 70-80-х годов XX столетия широкое распространение получили комбинации противоопухолевых препаратов (СОР, СНОР и других), что повысило частоту положительного ответа, но по-прежнему не приводило к увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Частота общего ответа на основе режимов алкилирующих препаратов находится в пределах 40-60%, а из них полный ответ наблюдается менее чем у 20% больных. Однако, несмотря на незначительный процент полных ремиссий, в настоящее время широко обсуждается вопрос о том, какая схема химиотерапии должна быть проведена пациенту в начале заболевания.

В настоящее время терапия хронического лимфолейкоза назначается пациентам с заболеваниями III-IV стадии по Rai. Пациентам на ранних стадиях заболевания без признаков прогрессии заболевания (гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, комплекс В-симптомов) применяется тактика «жди и смотри». Пациентам с III-IV стадиями заболевания при отсутствии признаков прогрессирования заболевания и стабильным количеством тромбоцитов не менее $80 \times 10^9/\text{л}$ иногда может применяться тактика «жди и смотри».

После появления в клинической практике аналога пурина-флударабина (F) подходы к терапии больных ХЛЛ существенно изменились. С помощью флударабина удалось увеличить число и продолжительность полных ремиссий.

Первые опубликованные работы M.R. Grever et al. (1988) и M.J. Keating et al. (1989) в конце 80-х годов прошлого века продемонстрировали высокую эффективность нового на тот момент нуклеозидного аналога - флударабина - в группе рефрактерных больных ХЛЛ.

Применение флударабина в режиме монотерапии показано больным с индолентными неходжкинскими лимфомами (иНХЛ), в том числе с ХЛЛ. Флударабин вводится внутривенно капельно 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 30 мин. из расчета $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 5 дней каждые 4 недели (28 дней). Обычно проводится 6 курсов терапии [31]. При агрессивных НХЛ следует использовать флударабин в комбинации с другими препа-

ратами: FluCyD - флударабин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, 1-3-й дни химиотерапии (ХТ); циклофосфамид $350 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, 1-3-й дни; дексаметазон 20 мг внутрь 1-3-й дни, интервал 28 дней (проводится 5-6 курсов) [18]. Особый интерес в лечении ХЛЛ представляет применение комбинированной терапии флударабина с алкилирующими агентами. В исследовании CLL4 германской исследовательской группой по изучению ХЛЛ ранее не леченные пациенты моложе 65 лет были разделены на две группы. Первая группа получала флударабин по стандартной схеме в режиме монотерапии 6 курсов, вторая получала флударабин (F) $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ и циклофосфан (C) $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1-3-й дни ХТ каждые 4-е недели [10]. Комбинация FC приводила к большему числу полных ремиссий (24%) и общих ответов (95%) по сравнению с терапией флударабином в режиме монотерапии (7% полных ремиссий и 83% общих ответов). Медиана беспрогрессивной выживаемости пациентов по схеме FC составила 48 месяцев против 20 месяцев при терапии флударабином. В исследовании E2997 комбинация FC приводила к полным ремиссиям в 22% и в 70% к общему ответу на терапию, медиана без прогрессивной выживаемости - 41 месяц у 125 пациентов по сравнению с 6% полных ремиссий, 50% общих ответов и медиана без прогрессивной выживаемости 18 месяцев у 121 пациента при терапии флударабином [35]. Случаи миелосупрессии были идентичны в обеих группах пациентов. Инфекционные осложнения без явлений нейтропении (9%) при комбинации FC были чаще, чем при терапии флударабином (2%). В исследовании британской группы по изучению ХЛЛ было рандомизировано 783 пациента: 387 получали терапию хлорамбуцилом по $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ течение 7 дней перорально, 194 пациента получали флударабин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно 1-5-й дни ХТ, 196 пациентов - флударабин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$, циклофосфан $250 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно 1-3-й дни ХТ или перорально флударабин $24 \text{ мг}/\text{м}^2$, циклофосфан $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно 1-5-й дни химиотерапии. Полная ремиссия (ПР) достигнута в 8,15 и 38%, общий ответ - 69,77 и 90% для пациентов, получавших терапию хлорамбуцилом, флударабином и комбинацией FC соответственно [6]. Оба исследования подтверждают превосходство комбинированной терапии флударабина с циклофосфаном по сравнению с монотерапией. Синергизм эффекта флударабина и циклофосфана приводит к нейтропении, инфекционным осложнениям чаще у пожилых пациентов. Учитывая это, итальянская группа исследователей про-

вела терапию пожилым пациентам по схеме FC с применением таблетированной формы флударабина вместе с циклофосфаном в редуцированных дозах: 28 пожилых пациентов с ХЛЛ получили терапию флударабином 25 мг/м^2 и циклофосфаном 125 мг/м^2 1-4-й дни ХТ каждые 4 недели. Результат терапии: 6 ПР, 19 частичных ремиссий (ЧР), общий ответ – 89%. Гематологическая токсичность (нейтропения/анемия 2-3-й степени) была выявлена в 8 случаях [12].

У пожилых пациентов с ХЛЛ в развернутой стадии с множеством сопутствующих заболеваний основным препаратом терапии остается хлорамбуцил, который не уступает флударабину. Хлорамбуцил используется в таблетированной форме по $20\text{-}30 \text{ мг/м}^2$ каждые две недели. Возможны режимы $20\text{-}40 \text{ мг/м}^2$ каждые четыре недели или ежедневно $4\text{-}8 \text{ мг/м}^2$. Два рандомизированных исследования были проведены немецкой кооперативной группой по изучению ХЛЛ и фондом по исследованию лейкозов Объединенного королевства, сравнивалась терапия флударабином в режиме монотерапии в первой группе и хлорбутином во второй группе ранее не леченных пациентов старше 65 лет, получавших хлорбутин в течение 12 месяцев против 6 курсов флударабина 25 мг/м^2 1-5-й дни ХТ. Немецкой группой установлено, что процент полных ремиссий в первой группе был 11 против 0 во второй группе, процент общего ответа составил 83 против 65. Британской группой выявлено, что процент полных ремиссий 15 в первой группе против 8 во второй группе и 77 общих ответов в первой группе против 70 во второй группе [5,11].

Наряду с цитостатической терапией, новым направлением в лечении ХЛЛ рассматривается иммунотерапия с использованием препаратов мабтера (ритуксимаб, химерическое анти-CD20-антитело), кампас (алемтузумаб, гуманизированное анти-CD52-антитело).

Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело к антигену CD20, который экспрессируется нормальными пре-В- и зрелыми В-лимфоцитами и экспрессия которого на патологических лимфоцитах сохраняется при лимфомах и В-ХЛЛ. Он участвует в доставке ионов кальция к ядру клетки. Антитела к антигену CD20 – это химерные антитела, имеющие переменный мышиный и константный человеческий регион IgG. Соединение антител с антигеном CD20 индуцирует в клетке сигнал апоптоза. Основные механизмы противоопухолевого эффекта мабтеры заключаются в прямом антипролиферативном дей-

ствии, индукции апоптоза, антителозависимой клеточной цитотоксичности, активации системы комплемента, синергизма с химиопрепаратами и глюкокортикоидами.

Проведенные исследования показали, что у больных ХЛЛ ритуксимаб эффективно снижает уровень лимфоцитов и может вызывать частичную ремиссию в режиме монотерапии (375 мг/м^2 , 4 еженедельные инфузии) у 50% пациентов. В связи с тем, что при ХЛЛ имеется малая плотность молекул антигена CD20 на лимфоцитах, возможно, антитела к этому антигену в монорежиме оказались эффективными лишь в больших дозах. Поэтому были проведены исследования эффективности комбинации флударабина с ритуксимабом и циклофосфаном: программа FCR – ритуксимаб 375 мг/м^2 1-й день внутривенно капельно, флударабин 40 мг/м^2 перорально 2-4-й дни, циклофосфан 250 мг/м^2 2-4-й дни терапии внутривенно до 6-8 циклов терапии каждые 28 дней.

У 224 пациентов, ранее не леченных, полная ремиссия достигнута в 70% случаев и общий ответ в 95% случаев, у большинства пациентов после завершения терапии не выявлена минимальная остаточная болезнь (МОБ) в костном мозге. У более 40% пациентов, завершивших терапию, в костном мозге была констатирована ремиссия [16, 37]. Еще более высокие результаты могут быть достигнуты при использовании моноклонального антитела к CD52 – алемтузумаба (Campath-1H). Антиген CD52 – это гликопротеин, который экспрессирован на мембране зрелых, нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Алемтузумаб – это гуманизированные антитела, в которых только маленький участок, непосредственно связывающийся с антигеном, является крысиным IgG2a, вся остальная часть молекулы антитела – это человеческий IgG1.

Режим FluCam включал флударабин 30 мг/м^2 сразу после внутривенного введения алемтузумаба 30 мг, оба препарата применялись в 1-3-й день ХТ, 6 курсов. Данный режим получили 36 ранее леченных пациентов с ХЛЛ, зарегистрировано ПР – 30% и ЧР – 53%. Медиана до прогрессирования составила 13 месяцев и общая выживаемость 36 месяцев. Таким образом, FluCam – многообещающий режим для ранее леченных пациентов с ХЛЛ. Проведенные клинические исследования показали значительную активность алемтузумаба в очищении костного мозга от МОБ [14, 22, 23, 27, 35]. Одно исследование включало 4-8-

недельные курсы с введением трехкратно в неделю алемтузумаба по 30 мг в/в ранее леченным пациентам. По завершении лечения общий ответ достигнут у 46% и МОБ не выявлена в костном мозге у многих пациентов [27]. В другом исследовании алемтузумаб назначался 3 раза в неделю подкожно в течение 6 недель, начиная спустя 2 месяца после завершения терапии флударабином. После лечения алемтузумабом полная ремиссия достигнута в 83% случаев по сравнению с 20% после терапии флударабином [22].

Немецкая группа по изучению ХЛЛ исследовала применение алемтузумаба 30 мг в/в трехкратно в неделю в течение 12 недель в качестве консолидации проведенной терапии [35]. Данное исследование было закрыто до завершения вследствие значительных инфекционных осложнений (реактивация ЦМВ, аспергиллез, туберкулез легких и герпес Zoster) у пациентов, получающих алемтузумаб. Через 6 месяцев у 2-х рандомизированных пациентов была констатирована полная ремиссия по критериям национального института рака США, в то время как у трех пациентов, за которыми наблюдали без проведения консолидирующей терапии, выявлено прогрессирование заболевания. Более длинная безрецидивная выживаемость выявлена в группе пациентов, получавших алемтузумаб в качестве консолидирующей терапии. Интервал более чем 2 месяца после проведения флударабинсодержащего курса ХТ может способствовать более безопасному применению алемтузумаба в качестве консолидирующей терапии.

Анемия - синдром, который развивается у большинства пациентов с гемобластомами. У пациентов с неходжкинскими лимфомами и ХЛЛ анемия развивается в 78% случаев [24]. Наличие анемии, по данным S.Wasi [34], увеличивает риск смерти на 67% по сравнению с пациентами без анемии. Колонистимулирующие факторы, такие как рекомбинантный человеческий эритропоэтин, подходят для больных ХЛЛ, у которых имеются признаки анемии [30, 33]. Рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием Т. Littlewood и соавт. [21] показано, что эритропоэтин-альфа снижает потребность в гемотрансфузиях у пациентов с анемией, получающих противоопухолевую терапию. В

группе пациентов, получающих эритропоэтин-альфа, частота гемотрансфузий была значительно ниже, чем в группе плацебо (24,7 и 39,5% соответственно; $p=0,0057$), а уровень гемоглобина повышался в большей степени (на 22 г/л против 5 г/л; $p=0,001$). В этом же исследовании доказано улучшение качества жизни пациентов, получающих эпирекс.

Новые препараты в лечении ХЛЛ

В настоящее время активно изучаются возможности применения антисмысловых олигонуклеотидов и дендритических клеток, которые являются химическими модифицированными одноцепочечными молекулами ДНК, имеющими комплементарную к определенной мРНК нуклеотидную последовательность и способными таким образом ингибировать экспрессию определенных генов. Широко тестируемый препарат G3139 (облимерсен натрия, генасенс) эффективен как в режиме монотерапии, так и в комбинации флударабин, циклофосфан и ритуксимаб [26, 29]. Флавопиридол – полусинтетическое производное алкалоида рохитукина - вызывает апоптоз в клетках В-ХЛЛ путем ингибирования циклинзависимой киназы и активации эффекторной каспазы-3. Оба препарата показали активность при лечении других опухолей, они активно проходят испытание в терапии В-ХЛЛ [3, 19]. Высокую проапоптотическую активность *in vitro* вне зависимости от уровня экспрессии CD38, клинической стадии и предшествующего лечения показал тетрокацин А - антибиотик, выделенный из актиномицетов [4, 25]. Продолжаются работы по генной терапии ХЛЛ, цель которой – модификация фенотипа В-ХЛЛ. Взаимодействие рецептора CD40 на В-клетках с его лигандом CD40L (или CD154) на активированных Т-клетках играет ключевую роль в активации В-клеток, их выживаемости и дифференцировке [32, 36, 38].

Критерии ответа, применяемые при оценке лечения больных, разработаны Национальным институтом рака США (NCI) и международным совещанием по ХЛЛ (IWCLL) [7, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза / М.А. Волкова // Гематология и трансфузиология. - 1998. - № 5. - С. 6-12.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под. ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.

-
3. Byrd, J., Lin T., Dalton J. Pharmacologically derived schedule of flavopiridol has significant efficacy in refractory, genetically high risk chronic lymphocytic leukemia (CLL) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24:(Abstract 6516).
 4. Byrd, J.C., O'Brien S., Flinn I. Safety and efficacy results from a Phase I trial of single-agent Lumiliximab (anti-CD23 antibody) for chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2004. – Vol. 104:686a (Abstract 2503).
 5. Catovsky, D., Richards S., Hillmen P. Early results from LRF CLL4: a UK multicenter randomized trial // *Blood.* – 2005. – Vol. 106: (Abstract 716).
 6. Catovsky, D., Richards S., Hollmen P. Early results from LRF CLL4: a UK multicenterrandomized trial // *Blood.* – 2005. – Vol. 106: (Abstract 716).
 7. Cheson, B.D., Bennett J.M., Grever M. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment // *Blood.* – 1996. – Vol. 87. – P. 4990-4997.
 8. Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan / S.C. Finch, T. Hoshino, T. Itoda [et al.] // *Blood.* – 1969. – Vol. 33. – P. 79-86.
 9. Disease progression in B-cell is associated with reduced levels of apoptosis and enhanced p27 expression / Petrucci M.T., Ricciardi M.R., Gregorj C. [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 633a.
 10. Eichhorst, B.F., Busch R., Hopfinger G. Fludarabine (F) plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 885-891.
 11. Eichhorst, B.F., Busch R., Stauch M. Fludarabine (F) induces higher response rates in first line therapy of older patients (pts) with advanced cronic lymphocytic leukemia (CLL) than chlorambucil: interim analysis of a phase III study of the German CLL Study Group (GCLLSG) // *Blood.* – 2003. – Vol. 102:109a (Abstract 369).
 12. Fabbri, A., Lenoci M., Gozzetti A. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with chronic lymphoproliferative disorders // *Hematol. J.* – 2004. – Vol. 5(6). – P. 472-474.
 13. Finn, I.W., Kumm E., Grever M.R. Fludarabine and cyclophosphamide produces a higher response rate and more durable remissions than fludarabine in patients with previously untreated CLL: Intergroup trial E2997 // *Blood.* – 2004. – Vol. 104: 139a (Abstract 475).
 14. Galimberti, S., Cervetti G., Ceconi N. Quantitative molecular evaluation of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia: efficacy of in vivo purging by alemtuzumab (Campath-1H) // *J. Immunother.* – 2004. – Vol. 27. – P. 389-393.
 15. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic Lymphocytic Leukemia: Recomendations for diagnosis, staging and response criteria // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 110. – P. 236-238.
 16. Keating, M.J., O'Brien S., Albitar M. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4079-4088.
 17. Kennedy, B., Rawstron A., Carter C. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 2245-2247.
 18. Lazzarino, M., Orlandi E., Montillo M. Fludarabine, cyclophosphamide, and dexamethasone (FluCyD) combination is effective in pretreated low-grade non-Hodgkins lymphoma // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 59-64.
 19. Lin, T., Fischer B., Moran M. Flavopiridol, fludarabine and rituximab (FFR) is an active regimen in indolent B-cell lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma (MCL) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24:(Abstract 7599).
 20. Linet, M.S. The epidemiology of chronic lymphocytic leukemia / M.S. Linet, W.A. Blattner // *Chronic Lymphocytic Leukemia, Switzerland: Harwood Accademic Publishers.* – 1988. – № 11. – P. 34.
 21. Littlewood, T.J., Bajetta E., Nortier J.W.R. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 2865-2874.
 22. Montillo, M., Tedeschi A., Miqueleiz S. Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2337-2342.
 23. Moreton, P., Kennedy B., Lucas G. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival // *J. Clin.*
-

Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2971-2979.

24. Newrussian, M.R., Kasper C., Oberhoff C. // *Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment* / Eds J.F. Smith et al. – New York: Marcel Dekker; 1996. – P. 13-34.

25. O'Brien, S., Byrd J., Kipps T. Lumiliximab with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24:(Abstract 6597).

26. O'Brien, S.M., Cunningham C.C., Golenkov A.K. Phase I to II multicenter study of oblimersen sodium, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7697-7702.

27. O'Brien, S.M., Kantarjian H.M., Thomas D.A. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 2657-2663.

28. Rai, K.R. *Haematology* / K.R. Rai, D.V. Patel. - N.Y., London, 1997. - P. 1308-1322.

29. Rai, K.R., Moore J.O., Boyd T.E. Phase 3 randomized trial of fludarabine/cyclophosphamide chemotherapy with or without oblimersen sodium (Bcl-2 antisense; genasense; G3139) for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) // *Blood.* – 2004. – Vol. 104:(Abstract 338).

30. Stratus, D.J. Epoetin alfa therapy for patients with hematologic malignancies and mild anemia // *Clin. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 13-17.

31. Tondini, C., Balzarotti M., Rampinelli I. Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II randomized study // *Ann. Oncol.* - 2000. - Vol. 11. - P. 231-233.

32. Tong, X., Georgakis G.V., Long L. In vitro activity of a novel fully human anti-CD40 antibody CHIR-12.12 in chronic lymphocytic leukemia: Blockade of CD40 activation and induction of ADCC // *Blood.* - 2004. – Vol. 104:686a (Abstract 2504).

33. Tsalas, C., Chalkia P., Tsantali C. Responsiveness to recombinant human erythropoietin (rh-Epo) of marrow erythroid progenitors (CFU-E and BFU-E) from B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 16. – P. 163-170.

34. Wasi, S. Treating chemotherapy-induced anemia // 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.-2002, May 18-21, Orlando, Florida. – P. 352-359.

35. Wendtner, C.M., Ritgen M., Schweighofer C.D. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission —experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1093-1101.

36. Weng, W-K., Tong X., Luqman M. A fully human anti-CD40 antagonistic antibody, CHIR-12.12, inhibit the proliferation of human B cell non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 2004. – Vol. 104:896a (Abstract 3279).

37. Wierda, W., O'Brien S., Wen S. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. P. 4070-4078.

38. Younes, A., Snell V., Consoli U. Elevated levels of biologically active soluble CD40 ligand in the serum of patients with chronic lymphocytic leukaemia // *Br. J. Haematol.* – 1998. – Vol. 100. – P. 135-141.
