DOI: 10.33741/3083-6883.43.18

УДК: 615.453.6+616-006.441

СУЧАСНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ЛІМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗУ

Сівкович С. О.[1], Сергутіна С. Ю.[1], Тимошенко У. В.[1], Мироненко Г. А.[1], Бортнік Г. А.[1], Аладьєва О. М.[1], Бадьо Є. А.[2], Альошечкін Я. В.[3]

[1] Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
[2]КНП «Медичний центр міста Києва», Київ, Україна
[3]Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація

В огляді розглянуто сучасні підходи до лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу із застосуванням таргетних агентів, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона (BTK) та інгібітору Bcl-2 венетоклаксу. Надано огляд клінічного застосування інгібітору Bcl-2, показана висока ефективність терапії як у першій лінії, так і при рецидивному перебігу захворювання, включно з групами високого ризику, для яких традиційна хіміоімунотерапія була малоефективною. Особливу увагу приділено фіксованим за тривалістю комбінаційним схемам, у яких венетоклакс поєднується з анти-CD20 моноклональними антитілами та/або BTK-інгібіторами. Такі режими дозволяють досягати високої частоти глибоких ремісій і мінімальної залишкової хвороби-негативного статусу, що відкриває можливість припинення терапії після досягнення визначених біологічних цілей. Це не лише зменшує кумулятивну токсичність і покращує якість життя пацієнтів, а й знижує економічне навантаження на систему охорони здоров'я. На сьогоднішній день активно розробляються нові підходи, зокрема трикомпонентні комбінації (венетоклакс + BTK-інгібітор + анти-CD20 антитіло), які демонструють ще вищу ефективність та здатність забезпечувати тривалу виживаність без прогресування. Перспективним напрямом є також персоналізація лікування із застосуванням мінімальної залишкової хвороби та циркулюючої пухлинної ДНК як динамічних біомаркерів для визначення оптимальної тривалості терапії. Такий підхід дозволяє індивідуалізувати лікування, уникати надмірної експозиції до препаратів і мінімізувати ризики довгострокових ускладнень. Разом із тим, актуальною залишається проблема розвитку резистентності до венетоклаксу, що стимулює дослідження нових комбінаційних стратегій та інноваційних методів, серед яких імунні підходи, зокрема CAR-T клітинна терапія, а також поєднання венетоклаксу з інгібіторами інших сигнальних шляхів. Таким чином, сучасна таргетна терапія хронічного лімфоцитарного лейкозу демонструє високу ефективність, формує нову парадигму лікування та відкриває перспективи персоналізованих стратегій, орієнтованих на глибокі ремісії, контрольовану тривалість експозиції та покращення довготривалих результатів.

Ключові слова: *огляд, таргетна терарія ХЛЛ, інгібітори тирозинкінази Брутона, венетоклакс.*

MODERN TARGETED THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Sivkovych S. O.[1], Serhutina S. Yu.[1], Tymoshenko U. V.[1], Myronenko H. A.[1], Bortnik H. A.[1], Aladyeva O. M.[1], Bodo Y. A.[2], Aloshechkin Y. V.[3]

[1]State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
[2]Municipal non-profit enterprise "Kyiv City Medical Center", Kyiv, Ukraine
[3]Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

This review discusses current approaches to the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with targeted agents, particularly Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors and the Bcl-2 inhibitor venetoclax. An overview of the clinical use of the Bcl-2 inhibitor is provided, demonstrating its high efficacy both in first-line therapy and in relapsed disease, including in high-risk patient groups for whom conventional chemoimmunotherapy has shown limited benefit. Special attention is given to time-limited combination regimens in which venetoclax is combined with anti-CD20 monoclonal antibodies and/or BTK inhibitors. Such strategies achieve high rates of deep remissions and minimal residual disease (MRD)-negative status, enabling treatment discontinuation upon reaching defined biological endpoints. This approach not only reduces cumulative toxicity and improves patients' quality of life but also decreases the economic burden on the healthcare system. Currently, novel approaches are under active development, including triple-agent combinations (venetoclax + BTK inhibitor + anti-CD20 antibody), which demonstrate even greater efficacy and the potential to provide durable progression-free survival. Another promising direction is the personalization of therapy through the use of MRD and circulating tumor DNA as dynamic biomarkers to guide optimal treatment duration. This strategy allows individualized management, avoidance of unnecessary drug exposure, and minimization of long-term complications. At the same time, the emergence of venetoclax resistance remains a relevant challenge, driving ongoing research into new combination strategies and innovative modalities, including immune-based approaches such as CAR-T cell therapy, as well as combinations of venetoclax with inhibitors of other signaling pathways. In summary, modern targeted therapy for CLL demonstrates high efficacy, shapes a new treatment paradigm, and opens perspectives for personalized strategies focused on deep remissions, controlled treatment duration, and improved long-term outcomes.
Keywords: *review, targeted therapy of CLL, Bruton tyrosine kinase inhibitors, venetoclax.*

Метою огляду було узагальнення сучасних підходів до лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу, аналіз ефективності венетоклаксу та його комбінацій з іншими таргетними препаратами.

Проведено систематичний пошук літератури в електронній базі даних PubMed, охоплюючи публікації з січня 2020 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «chronic lymphocytic leukemia», «targeted therapy», «Bruton tyrosine kinase inhibitors», «venetoclax». Застосовано фільтри

для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково переглянуто клінічні настанови ВООЗ, Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та МОЗ.

Хронічний лімфоцитарній лейкоз (ХЛЛ) є найпоширенішою формою лейкемії серед дорослого населення країн із розвиненою системою охорони здоров'я. Його частка серед усіх лейкемій у дорослих досягає 25–30%, при цьому захворюваність зростає з віком, досягаючи максимуму у віковій категорії понад 70 років. У чоловіків захворювання трапляється частіше, ніж у жінок, із співвідношенням приблизно 2:1. Завдяки широкому впровадженню рутинних загальноклінічних досліджень крові, ХЛЛ нерідко виявляється випадково, на доклінічній стадії, що дозволяє розпочинати спостереження або лікування на ранніх етапах. Водночас у частини пацієнтів захворювання дебютує агресивно, з вираженою лімфоаденопатією, гепатоспленомегалією, цитопеніями та системною симптоматикою [1].

Захворювання вирізняється значною клінічною та біологічною гетерогенністю, яка обумовлює широкий спектр проявів – від безсимптомних форм із повільною динамікою, що протягом багатьох років не потребують терапевтичного втручання, до агресивних варіантів із швидким прогресуванням, значним ураженням органів та резистентністю до стандартних методів лікування [2, 3, 4]. На біологічному рівні ХЛЛ характеризується поступовим накопиченням зрілих, малопроліферативних, але апоптоз-резистентних $CD5^+$ В-лімфоцитів у периферичній крові, кістковому мозку та лімфатичних вузлах. Ці клітини мають типовий імунофенотип $CD19^+$, $CD20^{dim}$, $CD23^+$, $CD5^+$, що дозволяє провести диференціальну діагностику з іншими В-клітинними неоплазіями [5]. Одним із ключових прогностичних факторів, які активно використовуються в сучасній клінічній практиці, є статус мутацій гена імуноглобулінових важких ланцюгів (IgHV), який кодує змінну ділянку важкого ланцюга імуноглобуліну. Пухлинні В-клітини можуть мати або

мутований, або немутований варіант цього гена. Наявність мутації корелює зі сприятливим перебігом, тоді як немутований статус асоціюється з вищою проліферативною активністю пухлини та меншою тривалістю ремісії при стандартній терапії [6]. Іншим добре вивченим та клінічно значущим несприятливим прогностичним маркером при ХЛЛ є порушення гена *TP53*, що можуть проявлятися у вигляді делеції короткого плеча 17-ї хромосоми (del(17p)) та/або точкових мутацій у послідовності *TP53*. Продукт цього гена, транскрипційний фактор p53, відіграє ключову роль у підтриманні геномної стабільності та реалізації апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК. Втрата або функціональна інактивація p53 призводить до зниження здатності клітин до апоптозу та сприяє виживанню пухлинних клонів, навіть за умов цитотоксичного впливу. Клінічно це асоціюється з вираженою резистентністю до стандартної хіміоімунотерапії, швидким прогресуванням захворювання, короткою тривалістю відповіді на лікування та суттєвим зниженням загальної виживаності [7].

Протягом тривалого часу хіміоімунотерапія залишалася основним стандартом лікування ХЛЛ. Найпоширенішими схемами були комбінації флударабіну, циклофосфаміду та ритуксимабу (FCR), а також бендамустину з ритуксимабом (BR). Ці режими демонстрували високу терапевтичну активність та забезпечували досягнення клінічних відповідей у значної частки хворих, особливо серед молодших пацієнтів та осіб із високим рівнем функціональної активності. Водночас, ефективність цих підходів виявилася обмеженою у пацієнтів із високим біологічним ризиком, зокрема у осіб із немутованим статусом IgHV, порушеннями гена *TP53* або del (17p), де відповіді на лікування були нестійкими, а тривалість ремісії – короткою. Незважаючи на певні успіхи в обраній когорті молодих пацієнтів із мутацією IgHV, хіміоімунотерапевтичні схеми не дозволяли досягти глибокої мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) або тривалого контролю захворювання. Особливо це стосувалося пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ, де після повторного лікування

спостерігалося швидке прогресування та зниження загальної виживаності. Таким чином, ці обмеження визначили потребу у пошуку нових терапевтичних стратегій, що базуються на таргетних агентах, здатних подолати резистентність та забезпечити більш тривалий контроль захворювання [8].

Попри те, що ХЛЛ, подібно до дрібноклітинної лімфоми (ДКЛ), на сучасному етапі залишається невиліковним захворюванням, останнє десятиріччя ознаменувалося кардинальними змінами у терапевтичних підходах до його лікування. Ці трансформації зумовлені впровадженням у клінічну практику високоселективних таргетних препаратів, здатних модифікувати ключові сигнальні шляхи, що регулюють виживання, проліферацію та резистентність злоякісних В-лімфоцитів [9]. До цієї групи належать інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТК) – ключового ферменту, залученого до передачі сигналів через В-клітинний рецептор, що регулюють активацію, проліферацію та виживання В-лімфоцитів. Першим препаратом цього класу, який отримав реєстрацію для лікування ХЛЛ, став ібрутиніб – ковалентний, незворотний інгібітор ВТК, який продемонстрував високу ефективність як у пацієнтів із рецидивним/рефрактерним перебігом, так і в першій лінії терапії, включно з підгрупами з несприятливими цитогенетичними характеристиками, такими як del (17p) або мутації *TP53*. Подальший розвиток цього напряму привів до створення інгібіторів ВТК другого покоління, зокрема акалабрутинібу, який має підвищену селективність до цільового ферменту та менший вплив на споріднені кінази. Це дозволяє зменшити частоту побічних ефектів, особливо таких, як фібриляція передсердь, кровотечі та гіпертензія, що нерідко обмежують тривале застосування ібрутинібу. Завдяки цьому акалабрутиніб розглядається як ефективна та безпечніша альтернатива для тривалого лікування ХЛЛ, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень [5, 10, 11, 12]. Іншим ключовим компонентом сучасної терапії є венетоклакс – високоселективний інгібітор Bcl-2, який належить до родини білків регуляторів апоптозу. Bcl-2 відіграє центральну роль

у виживанні злоякісних В-клітин, запобігаючи активації каспазного каскаду та блокуючи запуск запрограмованої клітинної смерті, навіть за наявності значних генетичних пошкоджень. Надекспресія Bcl-2 є характерною ознакою ХЛЛ і тісно пов'язана з резистентністю до традиційної хіміотерапії. Венетоклакс, конкурентно зв'язуючись із гідрофобною борозенкою Bcl-2, витісняє проапоптотичні білки та відновлює природні механізми клітинної загибелі. Такий механізм дії забезпечує знищення пухлинних клітин незалежно від їхньої проліферативної активності, що робить венетоклакс особливо ефективним при малопроліферативних неоплазіях, зокрема при ХЛЛ [11, 13, 14].

Застосування цих препаратів дозволило досягти істотного покращення як виживаності без прогресування (ВБП), так і загальної виживаності (ЗВ), особливо у пацієнтів з високим біологічним ризиком, зокрема у носіїв del (17p) або мутацій *TP53*, які раніше вважалися найскладнішими для лікування через відсутність відповіді на хіміотерапевтичні режими [10, 11, 12]. На відміну від традиційної хіміоімунотерапії, ефективність таргетних препаратів, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона, інгібіторів Bcl-2 та деяких інших молекул, не залежить від збереженості функціональної активності гена *TP53* та його білкового продукту p53. Це має принципове значення для лікування пацієнтів із мутаціями *TP53* або del (17p), оскільки саме ця категорія хворих характеризується високою резистентністю до цитотоксичних режимів і надзвичайно несприятливим прогнозом. Таргетні засоби реалізують свій терапевтичний ефект шляхом прямого впливу на ключові сигнальні шляхи виживання та проліферації пухлинних клітин, минаючи залежність від механізмів, що потребують інтактної функції p53 для індукції апоптозу. Завдяки цьому вони здатні забезпечувати тривалий контроль захворювання та досягати високих показників відповіді навіть у пацієнтів із найвищим ризиком, що робить їх невід'ємним елементом сучасних стратегій лікування цієї підгрупи хворих [7].

Венетоклакс, як представник класу BH3-міметиків, має унікальний механізм дії: зв'язуючись із білком Bcl-2, він вивільняє проапоптотичні фактори, які активують мітохондріальний шлях апоптозу, сприяючи швидкій загибелі пухлинних клітин. Відзначено, що його ефективність зберігається навіть у пацієнтів із порушенням *TP53*, що демонструє його перевагу над хіміотерапевтичними агентами, які вимагають функціональної системи репарації ДНК для досягнення ефекту [11, 13].

Завдяки високій частоті досягнення глибоких відповідей, включаючи МЗХ, венетоклакс став основою фіксованих за тривалістю схем лікування, які дозволяють припиняти терапію після досягнення визначених біологічних цілей, що, у свою чергу, знижує ризик кумулятивної токсичності, покращує якість життя пацієнтів і зберігає можливість повторного застосування препарату в разі рецидиву [13]. Крім того, венетоклакс добре комбінується як з анти-CD20 моноклональними антитілами (ритуксимаб, обінутузумаб), так і з BTK-інгібіторами, створюючи основу для численних ефективних дво- або трикомпонентних режимів, які нині активно впроваджуються як у першій лінії терапії, так і в рецидивних випадках [10, 13, 15].

У результаті цих досягнень з'явилася нова стратегія лікування, яка спрямована не лише на високу клінічну ефективність, а й на оптимізацію тривалості терапії та зменшення токсичних побічних ефектів. Такий підхід базується на концепції глибокої, але контрольованої відповіді з можливістю припинення терапії після досягнення визначених біологічних маркерів, таких як МЗХ, що дозволяє уникнути хронічного пригнічення імунної системи та зменшує ризик розвитку довгострокових ускладнень. Це особливо актуально в умовах тривалого виживання пацієнтів, коли питання кумулятивної токсичності, метаболічного навантаження, збереження органної функції та профілактики вторинних злоякісних новоутворень стають ключовими у довготривалій перспективі [16].

Нова стратегія набуває особливого значення в лікуванні осіб похилого віку, які складають більшість пацієнтів із ХЛЛ, а також пацієнтів із супутньою соматичною патологією – серцево-судинними, нирковими або гепатобіліарними захворюваннями, для яких тривале застосування таргетних препаратів може супроводжуватись значним токсичним тягарем. У таких випадках підхід із фіксованою тривалістю терапії дозволяє не лише знизити ймовірність ускладнень, але й зберегти можливість подальших ліній лікування у разі рецидиву, не вичерпуючи терапевтичний ресурс на ранніх етапах [17]. Крім того, впровадження контрольованої тривалості лікування має низку важливих переваг, які виходять за межі суто клінічного ефекту. По-перше, обмежений час терапії позитивно впливає на психологічне сприйняття лікування пацієнтами, оскільки усуває невизначеність щодо тривалості курсу та знижує стрес, пов’язаний із безперервною медикаментозною підтримкою. Це, у свою чергу, покращує якість життя хворих і підвищує їхню мотивацію до дотримання призначеного режиму лікування. По-друге, фіксовані за тривалістю терапевтичні схеми суттєво зменшують економічне навантаження на систему охорони здоров’я, оскільки скорочують загальні витрати на медикаменти, контроль побічних ефектів та госпіталізацію. Це особливо актуально у світлі зростаючих витрат на сучасні таргетні та імунні препарати. Нарешті, контрольована тривалість лікування сприяє більшій прихильності пацієнтів до терапії, знижуючи ризик пропусків доз або передчасного припинення лікування через побічні реакції або психологічну втому. Відтак, така стратегія не лише оптимізує клінічні результати, але й покращує загальний досвід пацієнтів та ефективність системи охорони здоров’я [16, 17].

Одним із найперспективніших напрямів сучасної терапії ХЛЛ стало застосування фіксованих за тривалістю схем на основі венетоклаксу в комбінації з анти-CD20 моноклональними антитілами (ритуксимаб або обінутузумаб). Такий підхід дозволяє поєднати глибоку протипухлинну активність венетоклаксу, що індукує швидкий апоптоз В-клітин, із

імуномодулювальною та цитотоксичною дією антитіл, які активують комплемент-залежний цитоліз, антитіло-залежну клітинну цитотоксичність і фагоцитоз пухлинних клітин. Клінічне застосування таких комбінацій дало змогу досягти тривалих відповідей при обмеженій загальній тривалості лікування, що стало важливим кроком до персоналізованої та менш токсичної терапії.

Венетоклакс демонструє високу ефективність при лікуванні рецидивного або рефрактерного ХЛЛ. Однак його застосування у вигляді монотерапії вимагає безперервного прийому і пов’язане з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини. Враховуючи доклінічну синергію венетоклаксу з анти-CD20 антитілами, поєднання венетоклаксу з ритуксимабом призводить до частих і глибоких ремісій, підтверджених рівнем невиявленої МЗХ – надійним маркером ВП. Контроль захворювання утримувався у більшості пацієнтів після припинення лікування, що свідчить про потенціал фіксованих за тривалістю терапевтичних схем із венетоклаксом [18].

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні CLL14, у якому брали участь пацієнти з раніше нелікованим ХЛЛ та супутніми соматичними захворюваннями, комбінація венетоклаксу з обінутузумабом (VO) продемонструвала переконливу перевагу над стандартною хіміоімунотерапією хлорамбуцилом з обінутузумабом щодо основних клінічних параметрів. Зокрема, спостерігалося достовірне покращення ВБП, вища частота досягнення невизначуваного рівня МЗХ як у периферичній крові, так і в кістковому мозку, а також зростання загальної частоти відповіді [2, 3, 17]. Успіх цього дослідження підтвердив доцільність використання фіксованих схем із глибоким біологічним контролем захворювання в осіб із підвищеним ризиком токсичності від хіміотерапії.

У дослідженні GLOW проведено рандомізоване порівняння фіксованої комбінації ібрутинібу та венетоклаксу з хлорамбуцилом та обінутузумабом у когорті літніх або коморбідних пацієнтів із раніше нелікованим ХЛЛ. Окрім

підтвердження переваг у показниках ВБП, виконано детальний аналіз динаміки МЗХ та її потенційної прогностичної ролі. Комбінація ібрутинібу та венетоклаксу забезпечила значно вищу частоту досягнення невиявлюваного рівня МЗХ ($<10^{-5}$) як у кістковому мозку (40,6 %), так і в периферичній крові (43,4 %) порівняно з групою хлорамбуцилу та обінутузумабу (7,6 % та 18,1 % відповідно). Крім того, у 80,4 % пацієнтів, які отримували ібрутиніб + венетоклакс, рівень МЗХ $<10^{-5}$ у периферичній крові зберігався протягом 12 місяців після завершення терапії, тоді як у групі хлорамбуцилу + обінутузумабу цей показник становив лише 26,3 %. Аналіз ВБП на 12-му місяці після закінчення лікування показав високі значення в обох групах, незалежно від статусу МЗХ на момент завершення терапії (96,3 % при невиявлюваній МЗХ та 93,3 % при детектованій у групі ібрутиніб + венетоклакс проти 83,3 % та 58,7 % відповідно у контрольній групі). Подібні тенденції спостерігалися також у пацієнтів із немутованим IgHV. Ці результати свідчать про те, що навіть за відсутності невиявлюваної МЗХ у момент завершення лікування комбінація ібрутинібу з венетоклаксом забезпечує стійку ВБП, що підкреслює її високу клінічну ефективність та обґрунтовує необхідність подальших проспективних досліджень для оцінки тривалості цього терапевтичного ефекту [19].

Аналогічні переваги фіксованої терапії були продемонстровані й у дослідженні MURANO, яке включало пацієнтів з рецидивним або рефрактерним ХЛЛ. У цьому дослідженні комбінація венетоклаксу з ритуксимабом (VR) значно перевершила стандартну терапію бендамустином з ритуксимабом (BR) за показниками ВБП, частотою досягнення МЗХ-негативності та тривалістю відповіді. Важливо, що комбінація VR забезпечувала не лише вищу ефективність, але й дозволяла припинити лікування через 2 роки, на відміну від безперервної терапії інгібіторами ВТК, що створює додаткові переваги в плані зменшення токсичності, збереження імунної системи та зниження економічного навантаження. Отримані дані стали

основою для схвалення венетоклаксу як у першій лінії терапії, так і при рецидивному ХЛЛ у фіксованих схемах з анти-CD20 антитілами, що нині розглядаються як ефективна, безпечна та раціональна альтернатива як хіміоімунотерапії, так і тривалим схемам таргетної терапії [12, 20].

Останніми роками особливу увагу дослідників та клініцистів привертають трикомпонентні режими лікування ХЛЛ, що поєднують венетоклакс, BTK-інгібітори (зокрема, ібрутиніб) та анти-CD20 моноклональні антитіла (наприклад, обінутузумаб). Такий підхід базується на концепції багатокомпонентного таргетного впливу на ключові патогенетичні ланки ХЛЛ з метою досягнення глибоких і стійких ремісій у фіксовані строки без необхідності тривалого лікування. У цьому контексті трикомпонентна комбінація VOI (венетоклакс, обінутузумаб, ібрутиніб) була всебічно досліджена в межах рандомізованого дослідження GAIA/CLL13. У цьому дослідженні було продемонстровано, що схема VOI забезпечує надзвичайно високу частоту досягнення невиявленої МЗХ у периферичній крові 92,2 % пацієнтів [4]. Це супроводжувалося значним збільшенням тривалості ВБП: трирічна ВБП у групі VOI перевищувала 90 %, що є суттєво кращим порівняно з комбінаціями, які не включали BTK-інгібітори [21, 22].

Ефективність цієї схеми зумовлена її патофізіологічно обґрунтованим синергічним механізмом дії. BTK-інгібітори, такі як ібрутиніб, пригнічують сигналінг через В-клітинний рецептор, що є ключовим для виживання та проліферації злоякісних клітин. Одним із важливих наслідків цього впливу є мобілізація лейкемічних клітин з мікрооточення лімфатичних вузлів у периферичну кров, де вони втрачають захисний ефект ніш та стають більш вразливими до апоптозу [10]. Після цього венетоклакс, як інгібітор Bcl-2, ініціює запрограмовану загибель цих клітин. Паралельне застосування обінутузумабу, другого покоління анти-CD20 антитіла, підсилює імунний ефект завдяки більшій здатності до антитіло-опосередкованої клітинної

цитотоксичності і фагоцитозу порівняно з ритуксимабом, що додатково сприяє елімінації пухлинного клітинного клону [22].

Клінічні переваги таких трикомпонентних схем очевидні не лише з точки зору глибини ремісії, але й завдяки потенційній можливості досягнення тривалої ВБП без потреби у довготривалому прийомі препаратів. Це особливо актуально для пацієнтів молодшого віку з доброю загальною соматичною функцією, які прагнуть лікування з обмеженим курсом. Однак, навіть у групі літніх пацієнтів без del(17p)/мутацій *TP53* така стратегія демонструє виняткову ефективність і переносимість [4].

Значний внесок у розвиток персоналізованих фіксованих стратегій ХЛЛ зробило дослідження MAJIC – одне з перших рандомізованих досліджень, у якому безпосередньо порівнювали дві сучасні хімієнеіндуковані фіксовані схеми таргетної терапії: акалабрутиніб у комбінації з венетоклаксом (AV) та венетоклакс у комбінації з обінутузумабом (VO) у пацієнтів з раніше недіагностованим ХЛЛ. Обидві терапевтичні стратегії були побудовані на принципах персоналізованого підходу, де основним критерієм визначення тривалості лікування виступала оцінка МЗХ, як у периферичній крові, так і в кістковому мозку. Це дозволяло адаптувати терапію відповідно до індивідуальної відповіді пацієнта, мінімізуючи тривалість експозиції до препаратів, що, у свою чергу, знижувало ризики довготривалої токсичності, включно з кардіальними та гематологічними ускладненнями, пов’язаними з тривалим застосуванням ВТК-інгібіторів або венетоклаксу [23].

Таке стратегічне використання МЗХ як динамічного біомаркера відповіді на лікування стало не лише ключовим елементом у дослідженні MAJIC, а й поступово трансформується у новий стандарт для оцінки ефективності сучасної терапії ХЛЛ. Замість традиційної орієнтації на фіксовану тривалість лікування або її необмежене продовження до прогресії, дедалі більше досліджень підтримують концепцію завершення терапії при досягненні МЗХ-негативного статусу, що вказує на глибоку молекулярну відповідь [16]. Подальший розвиток

цієї концепції відображений і в більш нових клінічних програмах, включаючи GAIA/CLL13 та інші дослідження, які фокусуються на індивідуалізації тривалості терапії, з урахуванням як клініко-генетичних характеристик пацієнта, так і глибини досягнутої відповіді [3].

У цьому контексті МЗХ вже не розглядається лише як прогностичний маркер, а стає функціональним інструментом для прийняття терапевтичних рішень, ключовим елементом концепції «лікування з визначеною метою» (treatment with a defined endpoint). Такий підхід дозволяє не лише підвищити ефективність лікування за рахунок оптимального підбору комбінацій, але й покращити якість життя пацієнтів шляхом скорочення тривалості експозиції до потенційно токсичних препаратів [3, 16].

Паралельно з удосконаленням самих терапевтичних режимів у лікуванні ХЛЛ значна увага приділяється розвитку методів моніторингу ефективності терапії. Традиційно для оцінки МЗХ використовуються методи високочутливої проточної цитометрії або кількісної ПЛР, однак кожен із цих підходів має свої обмеження, пов’язані як з чутливістю, так і з потребою у достатній кількості клітинного матеріалу. У зв’язку з цим, одним із найбільш перспективних напрямів сучасної онкогематології є використання циркулюючої пухлинної ДНК (цДНК) – неклітинної фракції ДНК, яка вивільняється у кров із пухлинних клітин у результаті апоптозу або некрозу. На відміну від традиційних методик, аналіз цДНК дозволяє здійснювати неінвазивне, динамічне і надзвичайно чутливе виявлення МЗХ, навіть за умов глибокої ремісії, коли інші методи можуть виявитися недостатньо інформативними

У контексті застосування новітніх таргетних комбінацій, зокрема фіксованих схем на основі венетоклаксу або ВТК-інгібіторів, контроль за рівнем цДНК набуває особливого значення. По-перше, він може використовуватися як додатковий або альтернативний критерій оцінки досягнення МЗХ-негативного статусу. По-друге, зміни концентрації цДНК в плазмі крові потенційно можуть відігравати роль предиктора рецидиву ще до

появи клінічних ознак або морфологічної прогресії. Таким чином, цДНК поступово розглядається як інноваційний біомаркер, здатний не лише оцінювати відповідь на лікування в реальному часі, а й забезпечувати більш точну стратифікацію ризику та індивідуалізацію подальшої терапії [4].

Водночас, попри значні досягнення у використанні венетоклаксу в лікуванні ХЛЛ, не можна ігнорувати проблему розвитку резистентності до цього препарату, яка залишається одним із найважливіших клінічних викликів сучасної таргетної терапії. Первинна та набута резистентність до венетоклаксу може обмежувати тривалість відповіді навіть у пацієнтів, які досягають глибокої ремісії, що особливо актуально в контексті фіксованих схем лікування. Механізми цієї резистентності є багатофакторними, однак значну роль у її формуванні відіграє мікрооточення пухлини, яке забезпечує провиживальну підтримку для злоякісних В-клітин, зокрема через активацію сигнальних шляхів, що індукують експресію антиапоптотичних білків.

Зокрема, в умовах взаємодії з клітинами мікрооточення, такими як фолікулярні дендритні клітини або мезенхімальні стромальні клітини, лейкемічні клітини можуть підвищувати рівень білків MCL-1 та Bcl-XL, які функціонально компенсують пригнічення Bcl-2 – основної мішені венетоклаксу. Це дозволяє злоякісним клітинам уникати апоптозу навіть за наявності терапевтичної концентрації препарату. Таким чином, навіть при початковій чутливості до венетоклаксу з часом можуть виникати клональні популяції, стійкі до терапії, що клінічно проявляється у вигляді раннього рецидиву або неповної відповіді на лікування.

З огляду на це, активно досліджуються нові комбінаційні підходи, які дозволяють таргетувати додаткові сигнальні шляхи виживання. Одним із таких напрямів є застосування венетоклаксу у поєднанні з інгібіторами SYK (spleen tyrosine kinase) або PI3Kδ (фосфатидилінозитол-3-кіназа дельта), які блокують ключові сигнали активації В-клітин, опосередковані через мікрооточення. Попередні доклінічні та ранні клінічні дослідження показали, що такі

комбінації здатні знижувати рівні MCL-1 і Bcl-XL та підвищувати чутливість клітин до апоптозу, індукованого венетоклаксом, відкриваючи шлях до подолання мікрооточення-залежної резистентності [13].

У дослідженні CAPTIVATE (фаза II) оцінювали застосування комбінації ібрутинібу та венетоклаксу як терапії першої лінії у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом у двох режимах: з рандомізованим припиненням лікування під контролем МЗХ та з фіксованою тривалістю лікування. Одним із ключових аспектів дослідження стало вивчення впливу тримісячної монотерапії ібрутинібом перед додаванням венетоклаксу на зниження пухлинного навантаження та ризику синдрому лізису пухлини (СЛП). Аналіз об'єднаних даних обох когорт (N = 323) показав, що після трьох циклів ібрутинібу частка пацієнтів з діаметром лімфатичних вузлів ≥ 5 см зменшилася з 31 % до 4 %, з абсолютною кількістю лімфоцитів ≥ 25 × 10^9/л – з 76 % до 65 %, а з високою категорією пухлинного навантаження для ризику СЛП – з 23 % до 2 %. Потреба в госпіталізації для інтенсивного моніторингу СЛП також суттєво знизилася (з 43 % до 18 %). Лабораторний СЛП за критеріями Говарда відзначено лише в одного пацієнта, клінічних випадків СЛП не зареєстровано. Таким чином, попереднє застосування ібрутинібу дозволяє ефективно зменшити пухлинний об'єм і мінімізувати ризики СЛП, що має важливе значення для безпечного старту терапії венетоклаксом [24, 25]

У клінічній практиці вибір оптимальної стратегії лікування рецидивного або рефрактерного ХЛЛ потребує індивідуалізованого підходу, що враховує низку клінічних та біологічних чинників. Передусім рішення щодо початку повторного лікування повинно базуватись на ретельній оцінці попередньої відповіді на терапію, зокрема тривалості ремісії, досягнутої після першої лінії, типу використаних препаратів, а також характеру й тяжкості побічних ефектів. Важливими є також вік пацієнта, загальний функціональний стан, супутні захворювання, генетичні аномалії (зокрема наявність мутації *TP53* або del (17p)), а також очікувана переносимість повторної або нової лінії терапії.

У безсимптомних пацієнтів із рецидивом, який не супроводжується клінічно значущими проявами або швидким прогресуванням, допустиме продовження активного нагляду без негайного втручання. Такий підхід залишається доцільним у випадках повільного перебігу захворювання, коли відсутні критерії до повторного початку лікування згідно з рекомендаціями iwCLL.

Водночас, у більш складних клінічних ситуаціях, таких як множинна рефрактерність до таргетної терапії, коротка тривалість ремісії або розвиток генетично зумовленої резистентності, постає необхідність застосування інноваційних терапевтичних підходів. Одним із таких варіантів, що зберігає клінічну значущість у певної категорії пацієнтів, є алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, яка може розглядатися як потенційно куративний метод, особливо у випадках із мутаціями *TP53* або агресивним перебігом захворювання. Ще один перспективний напрям – використання CAR-T клітинної терапії, яка спрямована на специфічне знищення пухлинних B-клітин за допомогою генетично модифікованих аутологічних Т-лімфоцитів, що експресують химерний антигенний рецептор до CD19. Попри те, що ця стратегія наразі залишається переважно у сфері клінічних досліджень, перші результати демонструють її здатність досягати тривалих ремісій у пацієнтів з тяжкою рефрактерністю [9].

Таким чином, венетоклакс зайняв провідне місце в сучасних стратегіях лікування ХЛЛ, особливо в межах фіксованих комбінаційних схем, які дозволяють досягати глибоких, тривалих ремісій при мінімально необхідній тривалості терапії. Режими VR, VO, VOI та AV демонструють різні профілі ефективності та переносимості, що дає змогу індивідуалізувати лікування відповідно до клінічного контексту, молекулярних характеристик захворювання, імунного статусу та супутніх захворювань. У сукупності ці підходи відображають перехід від стандартного, одноманітного лікування до персоналізованої, біологічно обґрунтованої терапії з чітко визначеними цілями,

насамперед, досягненням мінімальної залишкової хвороби та можливістю припинення терапії без втрати контролю над захворюванням. Усе це підкреслює роль венетоклаксу як ключового компонента нової ери в терапії ХЛЛ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Mukkamalla S, Taneja A, Malipeddi D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433
2. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020. 21(9):1188-1200. doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
3. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024. 144(18):1924-1935. doi:10.1182/blood.2024024631.
4. Fürstenau M, Giza A, Weiss J, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in relapsed/refractory CLL: final efficacy and ctDNA analysis of the CLL2-BAAG trial. Blood. 2024. 144(3):272-282. doi:10.1182/blood.2023022730.
5. Koehrer S, Burger JA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. Acta Haematol. 2024. 147(1):8-21. doi:10.1159/000533610.
6. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, et al. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. Leukemia. 2022. 36(8):1961-1968. doi:10.1038/s41375-022-01604-2.
7. Al-Sawaf O, Fischer K. *TP53* mutations in CLL: does frequency matter? Blood. 2021. 138(25):2600-2601. doi:10.1182/blood.2021012343.
8. Smolej L, Vodárek P, Écsiová D, Šimkovič M. Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? Cancers (Basel). 2021. 13(13):3134. doi:10.3390/cancers13133134.
9. Smolewski P, Robak T. Current Treatment of Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Focus on Novel Drugs. Acta Haematol. 2021. 144(4):365-379. doi:10.1159/000510768.
10. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022. 139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488.
11. Lasica M, Anderson MA. Review of Venetoclax in CLL, AML and Multiple Myeloma. J Pers Med. 2021. 11(6):463. doi:10.3390/jpm11060463.
12. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022. 140(8):839-850. doi:10.1182/blood.2021015014.
13. Elias EE, Sarapura Martinez VJ, Amondarain M, et al. Venetoclax-resistant CLL cells show a highly activated and proliferative phenotype. Cancer Immunol Immunother. 2022. 71(4):979-987. doi:10.1007/s00262-021-03043-x.

14. Marco V. Haselager, Karoline Kielbassa, Johanna ter Burg, et al. Changes in Bcl-2 members after ibrutinib or venetoclax uncover functional hierarchy in determining resistance to venetoclax in CLL Blood. 2020. 136 (25): 2918–2926.
15. Odetola O, Ma S. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Curr Hematol Malig Rep. 2023. 18(5):130-143. doi:10.1007/s11899-023-00700-z.
16. Cramer P, von Tresckow J, Eichhorst B, Hallek M. Aktuelle Standards in der Diagnostik und Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie [Current diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia]. Dtsch Med Wochenschr. 2020. 145(16):1139-1144. German. doi:10.1055/a-1039-8472.
17. Blair HA. Venetoclax: A Review in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia. Drugs. 2020. 80(18):1973-1980. doi:10.1007/s40265-020-01433-6.
18. Seymour JF. Venetoclax plus obinutuzumab therapy for front-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Lancet Oncol. 2020. 21(9):1128-1130. doi:10.1016/S1470-2045(20)30484-8.
19. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. J Clin Oncol. 2023. 41(21):3689-3699. doi:10.1200/JCO.22.02283.
20. Izutsu K, Yamamoto K, Kato K, et al. Measurable residual disease in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. Int J Hematol. 2023. 118(4):526-528. doi:10.1007/s12185-023-03646-3.
21. Romero D. Venetoclax-obinutuzumab combinations are effective in fit patients with CLL. Nat Rev Clin Oncol. 2023. 20(8):503. doi:10.1038/s41571-023-00786-7.
22. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023. 388(19):1739-1754. doi:10.1056/NEJMoa2213093.
23. Ryan CE, Davids MS, Hermann R, et al. MAJIC: a phase III trial of acalabrutinib + venetoclax versus venetoclax + obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Future Oncol. 2022 Oct;18(33):3689-3699. doi:10.2217/fon-2022-0456. Epub 2022 Sep 14. Erratum in: Future Oncol. 2023. 19(3):271. doi:10.2217/fon-2022-0456c1.
24. Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, et al. Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. Clin Cancer Res. 2022. 28(20):4385-4391. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0504.
25. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, et al. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2023. 29(14):2593-2601. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2779.

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Світлана Сівкович *alexey.kalyuta@gmail.com*